

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2022

THESE 2022 - TOU3 - 2035

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

Emilie POMAREDE

**ÉTUDE OBSERVATIONNELLE EN OFFICINE SUR LA DÉPENDANCE AUX  
ANTALGIQUES OPIOÏDES « FAIBLES » EN RELATION AVEC LA PERSISTANCE  
DE LEUR PRISE ET PERSPECTIVES SUR LE RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA  
PRÉVENTION DU PASSAGE DE LA DÉPENDANCE PHYSIQUE À L'ADDICTION**

21 juin 2022

Directeur de thèse : ROUSSIN Anne

**JURY**

Président : Madame le professeur Anne ROUSSIN  
1er assesseur : Madame le docteur Camille PONTÉ  
2ème assesseur : Madame le docteur Valérie FLORIANI



### Professeurs Emérites

|                  |                           |
|------------------|---------------------------|
| Mme BARRE A.     | Biologie Cellulaire       |
| M. BENOIST H.    | Immunologie               |
| M. BERNADOU J.   | Chimie Thérapeutique      |
| M. CAMPISTRON G. | Physiologie               |
| Mme NEPVEU F.    | Chimie analytique         |
| Mme ROQUES C.    | Bactériologie - Virologie |
| M. ROUGE P.      | Biologie Cellulaire       |
| M. SALLES B.     | Toxicologie               |

### Professeurs des Universités

#### Hospitolo-Universitaires

|                      |                           |
|----------------------|---------------------------|
| Mme AYYOUB M.        | Immunologie               |
| M. CESTAC P.         | Pharmacie Clinique        |
| M. CHATELUT E.       | Pharmacologie             |
| Mme DE MAS MANSAT V. | Hématologie               |
| M. FAVRE G.          | Biochimie                 |
| Mme GANDIA P.        | Pharmacologie             |
| M. PARINI A.         | Physiologie               |
| M. PASQUIER C.       | Bactériologie - Virologie |
| Mme ROUSSIN A.       | Pharmacologie             |
| Mme SALLERIN B.      | Pharmacie Clinique        |
| M. VALENTIN A.       | Parasitologie             |

#### Universitaires

|                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| Mme BERNARDES-GENISSON V. | Chimie thérapeutique     |
| Mme BOUTET E.             | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme COUDERC B.            | Biochimie                |
| M. CUSSAC D. (Vice-Doyen) | Physiologie              |
| M. FABRE N.               | Pharmacognosie           |
| Mme GIROD-FULLANA S.      | Pharmacie Galénique      |
| M. GUIARD B.              | Pharmacologie            |
| M. LETISSE F.             | Chimie pharmaceutique    |
| Mme MULLER-STAU MONT C.   | Toxicologie - Sémiologie |
| Mme REYBIER-VUATTOUX K.   | Chimie analytique        |
| M. SEGUI B.               | Biologie Cellulaire      |
| Mme SIXOU S.              | Biochimie                |
| M. SOUCHARD J-P.          | Chimie analytique        |
| Mme TABOULET F.           | Droit Pharmaceutique     |

## Maitres de Conférences des Universités

### Hospitolo-Universitaires

|                          |                      |
|--------------------------|----------------------|
| M. DELCOURT N.           | Biochimie            |
| Mme JUILLARD-CONDAT B.   | Droit Pharmaceutique |
| Mme KELLER L.            | Biochimie            |
| M. PUISSET F.            | Pharmacie Clinique   |
| Mme ROUCH L.             | Pharmacie Clinique   |
| Mme ROUZAUD-LABORDE C    | Pharmacie Clinique   |
| Mme SALABERT A.S.        | Biophysique          |
| Mme SERONIE-VIVIEN S (*) | Biochimie            |
| Mme THOMAS F. (*)        | Pharmacologie        |

### Universitaires

|                                |                                       |
|--------------------------------|---------------------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*)            | Chimie Thérapeutique                  |
| Mme AUTHIER H.                 | Parasitologie                         |
| M. BERGE M. (*)                | Bactériologie - Virologie             |
| Mme BON C. (*)                 | Biophysique                           |
| M. BOUJILA J. (*)              | Chimie analytique                     |
| M. BROUILLET F.                | Pharmacie Galénique                   |
| Mme CABOU C.                   | Physiologie                           |
| Mme CAZALBOU S. (*)            | Pharmacie Galénique                   |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)       | Bactériologie - Virologie             |
| Mme COLACIOS C.                | Immunologie                           |
| Mme COSTE A. (*)               | Parasitologie                         |
| Mme DERA EVE C. (*)            | Chimie Thérapeutique                  |
| Mme ECHINARD-DOUIN V.          | Physiologie                           |
| Mme EL GARAH F.                | Chimie Pharmaceutique                 |
| Mme EL HAGE S.                 | Chimie Pharmaceutique                 |
| Mme FALLONE F.                 | Toxicologie                           |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A.         | Toxicologie                           |
| Mme GADEA A.                   | Pharmacognosie                        |
| Mme HALOVA-LAJOIE B.           | Chimie Pharmaceutique                 |
| Mme JOUANJUS E.                | Pharmacologie                         |
| Mme LAJOIE-MAZENC I.           | Biochimie                             |
| Mme LEFEVRE L.                 | Physiologie                           |
| Mme LE LAMER A-C. (*)          | Pharmacognosie                        |
| M. LE NAOUR A.                 | Toxicologie                           |
| M. LEMARIE A.                  | Biochimie                             |
| M. MARTI G.                    | Pharmacognosie                        |
| Mme MONFERRAN S                | Biochimie                             |
| M. PILLOUX L.                  | Microbiologie                         |
| M. SAINTE-MARIE Y.             | Physiologie                           |
| M. STIGLIANI J-L.              | Chimie Pharmaceutique                 |
| M. SUDOR J. (*)                | Chimie Analytique                     |
| Mme TERRISSE A-D.              | Hématologie                           |
| Mme TOURRETTE-DIALLO A.<br>(*) | Pharmacie Galénique<br>Pharmacognosie |
| Mme VANSTEELANDT M.            | Mathématiques                         |
| Mme WHITE-KONING M. (*)        |                                       |

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitolo-Universitaires

|                   |                      |
|-------------------|----------------------|
| M. AL SAATI A     | Biochimie            |
| Mme BAKLOUTI S.   | Pharmacologie        |
| Mme CLARAZ P.     | Pharmacie clinique   |
| Mme CHAGNEAU C.   | Microbiologie        |
| Mme LARGEAUD L    | Immunologie          |
| M. LE LOUEDEC F.  | Pharmacologie        |
| Mme STRUMIA M.    | Pharmacie clinique   |
| Mme TRIBAUDEAU L. | Droit Pharmaceutique |

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

|                  |                      |
|------------------|----------------------|
| Mme AMRANE Dyhia | Chimie Thérapeutique |
|------------------|----------------------|

# ***REMERCIEMENTS***

## **Au Président du jury**

**Madame le Professeur Anne Roussin**, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse après m'avoir encadré dans sa réalisation. Soyez assurée de tout mon respect et de ma gratitude. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre gentillesse et votre patience. Ce fut un plaisir de travailler avec vous.

## **Aux membres du jury**

**Madame le Docteur Camille Ponté**, Praticien hospitalier

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger mon travail.

**Madame le Docteur Valérie Floriani**, Docteur en pharmacie

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Merci de m'avoir accompagné tout au long de mes études ainsi que de m'accorder votre confiance pour ce début de vie professionnelle.

*A toute l'équipe de la Pharmacie des Acacias*, je vous remercie d'avoir partagé avec moi vos compétences et votre passion pour le monde officinal. J'apprends tous les jours à vos côtés et c'est une grande joie pour moi d'avoir rejoint le navire.

*A mes parents*, merci pour votre soutien inconditionnel durant ces longues années d'études. Vous n'avez jamais douté de mes choix et m'avez toujours suivi. Merci de m'avoir offert tout ce dont une enfant a besoin pour grandir heureuse.

*A ma sœur, Elsa*, ma plus fidèle alliée dans la vie. Je mesure chaque jour la chance que j'ai de t'avoir comme petite sœur. Je suis si fière de ce que tu es devenue. Je serai toujours là pour t'accompagner petite moufette.

*A mes grands-parents, Marie, Rolande, Michel et Jean*, merci pour tous les moments de bonheur partagés depuis ma tendre enfance. Papi, depuis les étoiles, j'espère t'avoir rendu fier.

*A Vaïk*, merci d'être le pilier de ma vie, celui qui me soutient quoi qu'il arrive depuis tant d'années. Merci pour le bonheur et l'amour que tu m'apportes. A nos randos, voyages, bivouacs et sessions surf à venir.

*A tous mes amis*, la team doublant de PACES, l'équipe de choc de triplant, les relous, les pochtrons, et les pochtronnes, les filles du poney, à ma super coloc, à tous les autres, ceux qui sont un jour arrivés sur ma route et qui ont rendu ces (très/trop) longues années d'études plus douces. Je garde une place pour chacun d'entre vous dans mon cœur.

## **Table des matières :**

|  |    |
|--|----|
| Liste des figures : .....  | 10 |
| Liste des tableaux : .....   | 11 |
| INTRODUCTION : .....   | 12 |
| I. Place des antalgiques opioïdes dits « faibles » dans le traitement de la douleur : .....      | 15 |
| 1. Rappels sur les molécules : .....   | 15 |
| a. Le tramadol : .....   | 15 |
| b. La codéine : .....  | 18 |
| c. La poudre d’opium : .....   | 20 |
| 2. Rappels physiologiques sur la douleur : .....   | 21 |
| 3. Recommandations de prise en charge de la douleur : .....                                      | 24 |
| a. La douleur aiguë : .....  | 24 |
| b. La douleur chronique : .....  | 26 |
| 4. Place des antalgiques opioïdes faibles dans les recommandations : .....                       | 27 |
| 5. Données d’efficacité – essais comparatifs : .....   | 29 |
| a. Tramadol : .....  | 29 |
| b. Codéine : .....   | 32 |
| c. Poudre d’opium : .....  | 33 |
| 6. Balance bénéfiques/risques : .....  | 34 |
| II. Dépendance dans le cadre d’un traitement antalgique : .....                                  | 37 |
| 1. La dépendance dans le cadre d’un traitement antalgique : .....                                | 37 |
| a. Définitions préalables : .....  | 37 |
| b. Critères d’addiction/Outils d’évaluation : .....  | 38 |
| c. Facteurs de risque : .....  | 43 |
| d. Complications : .....   | 45 |
| 2. Prise en charge spécifique : .....  | 46 |
| 3. Programmes de sensibilisation : .....   | 52 |
| III. État des lieux sur la consommation d’opioïdes faibles en France et ses conséquences :<br>55 |    |
| 1. Données de consommation : .....   | 55 |
| 2. Données de pharmacovigilance : .....  | 57 |
| 3. Données d’addictovigilance et de mésusage : .....   | 58 |
| IV. Étude observationnelle descriptive en officine : .....                                       | 61 |
| 1. Protocole de recherche : .....  | 62 |
| 2. Profil des patients, des prescripteurs et des prescriptions : .....                           | 63 |

|   |     |
|---|-----|
| 3. Données concernant la prise au long cours et la détection de signes d'une dépendance physique :..... | 68  |
| 4. Discussion : .....   | 76  |
| V. Place du pharmacien dans la prévention du passage de la dépendance physique à l'addiction : .....    | 81  |
| 1. Messages clés lors de la délivrance :.....   | 82  |
| a. Promotion du bon usage lors de la première délivrance :.....   | 82  |
| b. Promotion du bon usage lors des renouvellements : .....  | 82  |
| 2. Déclaration aux centres d'addictovigilance : .....   | 82  |
| 3. Orientation du patient et accompagnement de l'arrêt des opioïdes faibles :.....                      | 83  |
| CONCLUSION – PERSPECTIVES :.....  | 85  |
| ANNEXES : .....   | 87  |
| BIBLIOGRAPHIE : .....   | 103 |

## **Liste des figures :**

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Structure du tramadol (4).....  | 15 |
| Figure 2 : Métabolisation du tramadol (4) .....  | 16 |
| Figure 3 : Structure de la codéine (6).....  | 18 |
| Figure 4 : Métabolisation de la codéine (6).....   | 19 |
| Figure 5 : Voies de la douleur .....   | 22 |
| Figure 6 : Différentes approches du traitement de la douleur chronique .....                           | 26 |
| Figure 7 : Echelle POMI .....  | 40 |
| Figure 8 : Echelle SOAPP-R.....  | 41 |
| Figure 9 : Echelle ORT .....   | 44 |
| Figure 10 : Evolution de la consommation des opioïdes faibles en ville entre 2006 et 2017 (2)<br>..... | 56 |
| Figure 11 : Evolution de l'usage détourné des médicaments opioïdes, enquête OPPIDUM<br>2020.....       | 58 |
| Figure 12 : Répartition de l'âge des patients par molécule.....  | 65 |
| Figure 13 : Répartition en pourcentage du type de prescripteur par molécule.....                       | 66 |
| Figure 14 : Durée de prescription selon la molécule utilisée .....                                     | 66 |
| Figure 15 : Répartition des tranches d'âge par molécule.....   | 69 |
| Figure 16 : Répartition des praticiens qui renouvellent le traitement .....                            | 70 |
| Figure 17 : Fiche à destination des patients consommateurs chronique d'opioïdes faibles .....          | 86 |

**Liste des tableaux :**

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques des patients, spécialités des médecins et données de prescriptions ..... | 64 |
| Tableau 2 : Données concernant les prescriptions sans durée de traitement.....   | 67 |
| Tableau 3 : Données concernant tous les patients consommateurs au long cours : .....                                       | 68 |
| Tableau 4 : Données issues du questionnaire patient : .....  | 71 |

## INTRODUCTION :

En France, l'amélioration de la prise en charge de la douleur est une des priorités de santé publique depuis la mise en place successive des différents plans d'action de lutte contre la douleur. En 1998, le premier plan était articulé autour de trois axes : le développement des structures de santé et des réseaux de soins, le développement de la formation et l'information des professionnels de santé, et la prise en compte de la demande du patient (1). Aujourd'hui, l'utilisation plus large des médicaments opioïdes a permis l'amélioration de la prise en charge de la douleur. Ces médicaments possèdent cependant un potentiel élevé d'abus et de dépendance (troubles de l'usage des opioïdes). Depuis plusieurs années, l'Amérique du Nord est confrontée à la « crise des opioïdes » correspondant à plusieurs vagues de décès liés à la consommation d'opioïdes (2). L'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONUDC) a alerté sur l'augmentation de l'abus et de l'addiction au tramadol dans de nombreux pays d'Afrique et l'augmentation des usages non médicaux du tramadol en Asie (3). En France, la situation sanitaire n'est pas aussi dégradée car la réglementation autour des opioïdes forts est plus stricte (pas d'autorisation de publicité auprès du grand public etc...). Les risques liés aux opioïdes forts, de palier 3, sont connus et plutôt bien appréhendés par le monde médical. Concernant les opioïdes dits « faibles », de palier 2 (codéine, tramadol et poudre d'opium), les données sont plus limitées. Les patients sont insuffisamment accompagnés face aux signes de sevrage lors de l'arrêt des opioïdes faibles alors que ces symptômes jouent un rôle prépondérant dans l'utilisation persistante de ces médicaments. Cette utilisation prolongée peut conduire à un trouble de l'usage des opioïdes (3). En 2017, les opioïdes faibles représentaient 20% de la consommation des antalgiques en France (2) et leur usage problématique est souligné dans le rapport antalgique de l'ANSM de 2019. Les risques liés à la banalisation de leur utilisation ainsi que la minimisation de leur potentiel addictif sont grands. L'objectif principal de cette thèse est, à l'échelle d'une officine de quartier, de quantifier la part de patients présentant des signes de dépendance physique parmi les usagers chroniques d'opioïde faible.

Cette thèse s'articule en cinq parties. La première décrit la place des antalgiques opioïdes faibles dans la prise en charge de la douleur. La deuxième fait le point sur les risques de dépendance et la prise en charge des patients. La troisième partie présente les données françaises sur la consommation d'opioïdes faibles et leurs usages problématiques. La quatrième présente les résultats de l'étude observationnelle que nous avons menée. La cinquième partie permet d'identifier, à partir des résultats de notre étude, les points sur lesquels le pharmacien

pourrait agir pour éviter une prise prolongée et injustifiée en lien avec une dépendance physique.

# I. Place des antalgiques opioïdes dits « faibles » dans le traitement de la douleur :

## 1. Rappels sur les molécules :

### a. *Le tramadol :*

Découvert en 1962, le tramadol a reçu sa première autorisation de mise sur le marché en 1977 en Allemagne, avant d'être approuvé par la FDA en 1995. En France, c'est la spécialité Topalgic 50® gélule qui a été la première à recevoir son AMM en juillet 1995.

Le tramadol, ((+)-cis-2[(diméthylamino)méthyl]-1-(m-methoxy-phenyl)cyclohexanol), est un antalgique opioïde atypique qui possède deux modes d'actions synergiques.

Le premier est un effet opioïde direct par sa fixation sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ , (affinité très faible, 10 fois inférieure à celle de la codéine et 6000 fois inférieure à celle de la morphine) (4). Le deuxième mode d'action correspond à un effet monoaminergique central dû à l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau présynaptique ; mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale. Grâce à ce mode d'action atypique le tramadol est indiqué en deuxième intention dans les douleurs neuropathiques.

Depuis sa découverte en 1962, d'autres mécanismes d'actions ont été découverts comme l'inhibition des récepteurs muscariniques M1 et M3 et l'inhibition des récepteurs nicotiques  $\alpha 7$  ; ces modes d'actions permettent d'expliquer certains effets indésirables observés (4).

Il possède deux énantiomères, le (+)-tramadol et le (-)-tramadol qui contribuent tous deux à son effet antalgique. Cependant, on observe que le (+)-tramadol a une meilleure affinité pour les récepteurs  $\mu$  et une inhibition de la recapture de la sérotonine plus puissante.

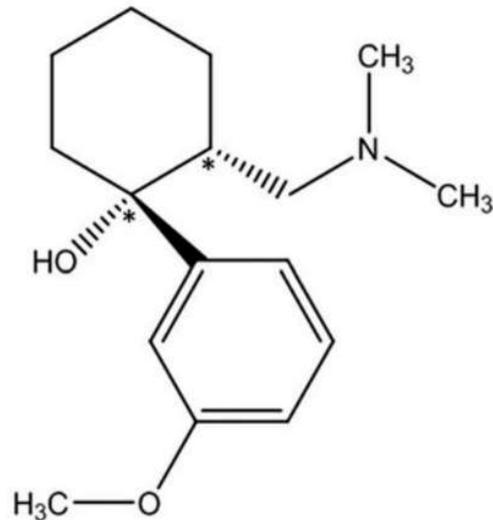


Figure 1 : Structure du tramadol (4)

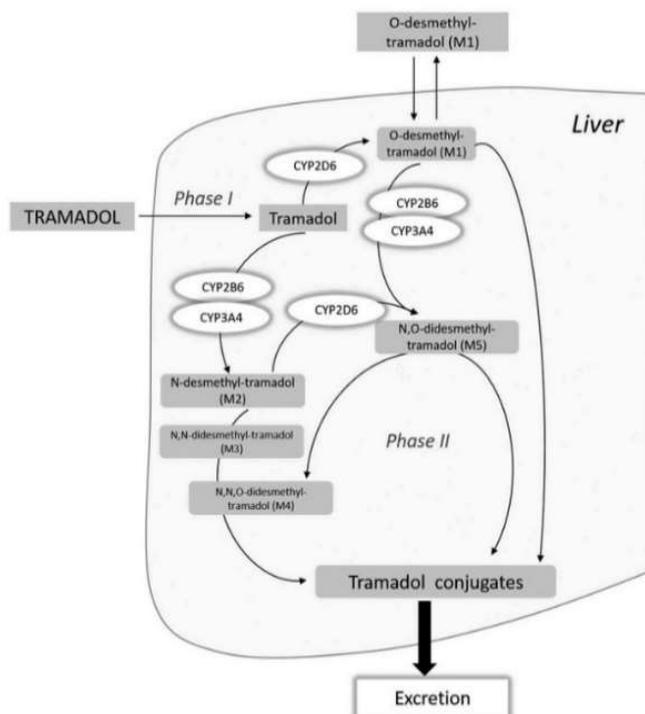


Figure 2 : Métabolisation du tramadol (4)

Sa biodisponibilité par voie orale est comprise entre 70 et 90% et augmente lors de prises orales répétées toutes les 6 heures.

Après absorption, on atteint rapidement le pic sérique en 2 heures. Le tramadol est rapidement distribué et est lié à 20% aux protéines plasmatiques.

Il est ensuite principalement métabolisé par voie hépatique ; notamment via le cytochrome 2D6 en un métabolite actif principal, le O-desméthyl-tramadol possédant une meilleure affinité pour les récepteurs opioïdes.

Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 heures et son excrétion ainsi que celle de ses métabolites est majoritairement rénale (95%), le reste étant éliminé dans les fèces.

Dans les premières études sur la tolérance et le syndrome de sevrage chez l'animal, dans les années 1970, on retrouve les données suivantes : le tramadol induit moins de tolérance que la morphine chez la souris ; et lors d'auto-administration chez le singe, le tramadol entraîne une dépendance moindre que la codéine (4). Dans les premiers essais cliniques chez l'homme on retrouve quelques cas d'abus et d'usage détourné. Il est suggéré que l'administration de tramadol soit monitorée chez les patients consommateurs d'opioïde non médical. Les connaissances actuelles concernant la dépendance au tramadol ont largement évolué et seront abordées plus tard dans cette thèse.

Concernant ses principaux effets indésirables mentionnés dans le RCP du Topalgic 50® on retrouve :

- Les très fréquents, chez plus de 10% des patients : vertiges et nausées
- Les fréquents, entre 1 et 10% des patients : céphalées, somnolence, constipation, sécheresse de la bouche, vomissements, hyperhidrose, asthénie

- Les peu fréquents, entre 1 et 0.1% des patients : effets sur la régulation cardiovasculaire (palpitations, tachycardie, hypotension orthostatique ou collapsus cardiovasculaire), haut-le-cœur, flatulences, pesanteur gastrique, diarrhées, prurit, urticaire, éruption cutanée
- Les rares, entre 0.01% et 0.1% des patients : réaction allergique et anaphylaxie, hallucination, confusion, trouble du sommeil, délire, anxiété, cauchemars, troubles de l'humeur (exaltation), modification de l'activité et des capacités cognitives et sensorielles, paresthésies, tremblements, convulsions, contractions musculaires involontaires, anomalies de la coordination, syncope, trouble de l'élocution, modification de l'appétit, myosis, vision floue, mydriase, bradycardie, dépression respiratoire, dyspnée, faiblesse musculaire, troubles mictionnels, hypertension artérielle
- De fréquence indéterminée : hypoglycémie et pertes de connaissance (5)

De plus il est mentionné dans le RCP du Topalgic 50® que des cas d'abus et de dépendance ont été rapportés, tout comme des cas de syndrome de sevrage cliniquement semblable à ceux observés lors d'un sevrage aux opioïdes forts. On retrouve aussi dans la partie 4.4 « mise en garde » une note qui indique qu'une tolérance et une dépendance physique et psychique peuvent survenir particulièrement après une utilisation au long cours, mais que des symptômes de syndrome de sevrage pourraient survenir même aux doses thérapeutiques pour des traitements de courte durée. Le RCP indique aussi que l'utilisation de tramadol doit être encadrée chez les patients dépendants aux opioïdes ou ayant des antécédents d'abus ou de dépendance. Dans ce contexte, le traitement devra être de courte durée et sous surveillance médicale stricte. Cette surveillance médicale est précisée dans la partie 4.2 « posologie et mode d'administration », indiquant que si le traitement au long cours de la douleur est nécessaire, il convient de procéder à une surveillance soigneuse et régulière, en intercalant si nécessaire des pauses thérapeutiques en vue de vérifier si, et dans quelle mesure, la poursuite du traitement est nécessaire.

### ***b. La codéine :***

La codéine est un alcaloïde présent dans le pavot somnifère (*papaver somniferum*). Elle a été isolée pour la première fois en 1832 par un chimiste français. En France l'une des premières spécialités contenant de la codéine ayant reçu une AMM est le Lindilane®, en décembre 1984, suivi dans les années 90 par de nombreuses autres spécialités.

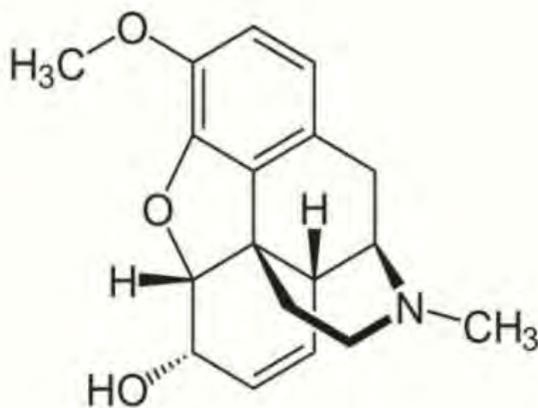


Figure 3 : Structure de la codéine (6)

La codéine, 3-méthylmorphine est un opioïde faible d'action centrale. C'est un agoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ , d'affinité plus faible que la morphine.

Par voie orale, sa biodisponibilité est comprise entre 70 et 90%. Le pic sérique est atteint en 1h. La codéine est faiblement liée aux protéines plasmatiques (25%).

Elle est ensuite métabolisée par voie hépatique : 60% par glucuroconjugaison pour obtenir la codéine-6-glucuronide, 20% par N-déméthylation (CYP 3A4) pour obtenir la norcodéine et 10% par O-déméthylation (CYP2D6) pour obtenir la morphine.

Sa demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures avec une élimination considérée comme complète en 48 heures. L'élimination de la codéine et de ses métabolites se fait majoritairement par voie rénale (à 80%).

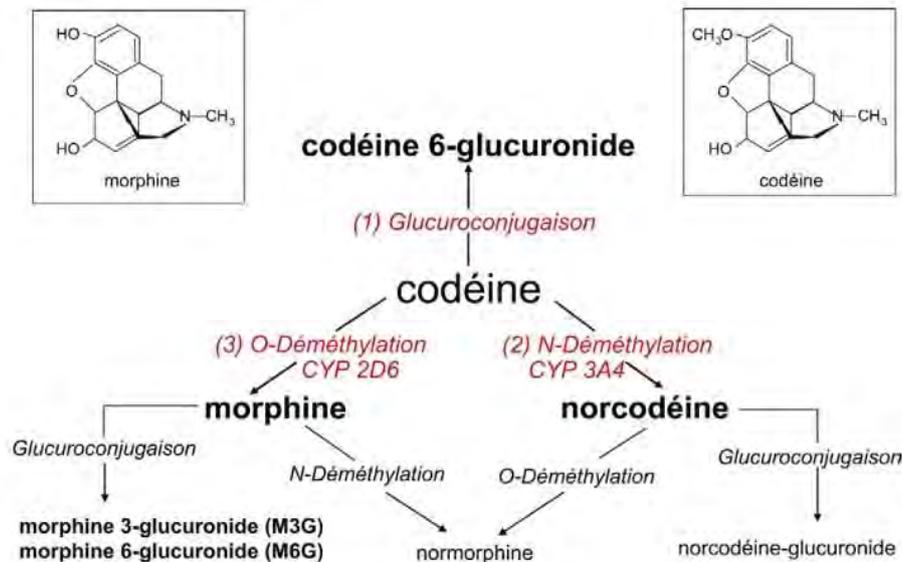


Figure 4 : Métabolisation de la codéine (6)

Les propriétés analgésiques de la codéine sont majoritairement dues à sa métabolisation en morphine, même si des études pointent du doigt le rôle du métabolite majeur (la codéine-6-glucuronide). Or, la métabolisation en morphine est déterminée par des facteurs génétiques via le CYP 2D6 dont il existe un important polymorphisme. On distingue en effets plusieurs types de métaboliseurs : les métaboliseurs forts, normaux et faibles. Chez les métaboliseurs faibles l'activité antalgique de la codéine est pauvre (car ils produisent peu de morphine) alors que chez les métaboliseurs forts l'analgésie est supérieure ; mais ils présentent un risque augmenté d'effets indésirables (à cause de leur forte production de morphine) (6).

Concernant les effets indésirables aux doses thérapeutiques on observe dans les RCP sans classement de fréquence :

- Sédatation, euphorie, dysphorie
- Myosis, rétention urinaire
- Réaction d'hypersensibilité
- Constipation, nausées, vomissements
- Somnolence, états vertigineux
- Bronchospasme, dépression respiratoire
- Syndrome douloureux abdominal aigu type biliaire ou pancréatique évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi (7)

Dans les RCP on retrouve aussi un avertissement concernant le risque de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt brutal. Il est aussi noté que « l'usage prolongé de codéine peut conduire à un état de dépendance ».

### ***c. La poudre d'opium :***

L'opium correspond au latex issu du pavot somnifère (*papaver somniferum*) ; il contient de nombreux alcaloïdes comme notamment la morphine, la codéine et bien d'autres (thébaïne, papavéraldine, papavérine, narcéine, narcotine, laudanosine ...).

La première spécialité contenant de la poudre d'opium ayant reçu une AMM en France est la Lamaline® en 1953 (sa composition a depuis évolué), suivi par Izalgi® (8). Dans ces deux spécialités, utilisées par voie orale, la poudre d'opium est titrée à 10% (m/m) en morphine base anhydre. La morphine est l'alcaloïde principal de la poudre d'opium.

La spécialité Lamaline® gélule associe 300 mg de paracétamol à 10 mg de poudre d'opium (titrée à 10% en morphine) et 30 mg de caféine. La spécialité Lamaline® suppositoire associe 500 mg de paracétamol à 15 mg d'extrait sec d'opium (titré à 20% en morphine) et 50 mg de caféine. La spécialité Izalgi® associe quant à elle 500 mg de paracétamol à 25 mg de poudre d'opium (titrée à 10%)

Ce mélange de différents alcaloïdes possède une action directe via la stimulation des récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\kappa$  et  $\delta$ .

Concernant les propriétés pharmacocinétiques de la poudre d'opium : les alcaloïdes sont absorbés rapidement après administration orale. Le pic sérique de morphine est atteint en 2 à 4 heures.

Les alcaloïdes sont métabolisés par voie hépatique, majoritairement en dérivés glucurono-conjugués. La morphine est en partie métabolisée en 6-glucuronide, 50 fois plus actif.

L'élimination des métabolites se fait majoritairement par voie urinaire, le reste étant éliminé par voie fécale (moins de 10%).

Les principaux effets indésirables retrouvés dans les RCP d'Izalgi® (9) et de Lamaline® (10) sont :

- Somnolence, confusion, sédation, excitation, euphorie, dysphorie, cauchemars (en particulier chez le sujet âgé avec éventuellement hallucinations)
- Dépression respiratoire, bronchospasme
- Augmentation de la pression intracrânienne
- Nausées, vomissement, constipation
- Syndrome douloureux abdominal aigu de type biliaire ou pancréatique évocateur d'un spasme du sphincter d'Oddi
- Pancréatite aiguë
- Myosis, états vertigineux
- Dysurie et rétention urinaire
- Prurit, urticaire, rash
- Hyperalgésie

On retrouve dans la rubrique des effets indésirables et des mises en gardes la notion de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage lors d'une utilisation prolongée à des doses supra-thérapeutiques. Il est aussi indiqué que chez les patients prédisposés à la dépendance, le traitement doit se faire sous surveillance médicale.

De plus, dans le RCP d'Izalgi® il est indiqué qu'il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité au-delà de 10 jours de traitement.

## 2. Rappels physiologiques sur la douleur :

Les voies sensitives qui véhiculent l'information douloureuse sont composées d'une chaîne de 3 neurones :

- Le premier, appelé nocicepteur est situé en périphérie. Il envoie un prolongement axonique vers les tissus et vers la corne dorsale de la moelle, où s'effectue le premier relais synaptique. Il est dit polymodal car il répond à des stimuli de différentes natures.

Suite à une lésion tissulaire périphérique on observe deux phénomènes :

- La libération, par les cellules lésées, de substances (ions  $H^+$ , ATP,  $K^+$ ) qui viennent se fixer sur les récepteurs du nocicepteur entraînant la production d'un potentiel d'action.
  - L'activation de cellules de l'inflammation et de plaquettes entraînant la libération de différents médiateurs (bradykinine, prostaglandines, sérotonine, histamine ...) qui vont se fixer sur le nocicepteur. Cette fixation entraîne secondairement une cascade enzymatique responsable de l'abaissement du seuil d'activation des récepteurs ionotropes. Cette diminution du seuil d'activation est appelée l'hyperalgie primaire.
- Le deuxième neurone, appelé neurone secondaire, croise la ligne médiane et remonte vers les structures supra spinales où il effectuera le deuxième relais synaptique. L'arrivée du potentiel d'action dans ce deuxième neurone entraîne la libération de neurotransmetteurs (glutamate, substance P, BDNF) qui viennent se fixer sur les récepteurs post-synaptiques du neurone secondaire induisant l'entrée massive de  $Ca^{2+}$ , de NO et de prostaglandines dans la synapse. Cela engendre un rétrocontrôle positif augmentant la libération de glutamate (hyperalgie secondaire) et l'activation de gènes entraînant la production de nouveaux récepteurs (plus sensibles et plus nombreux). C'est le phénomène de plasticité neuronale à l'origine de la chronicisation de la douleur.
- Le troisième neurone fait relais dans différentes structures cérébrales hautes créant ainsi différents faisceaux : spinothalamique, spinoréticulaire, spinomésencéphalique... (11)

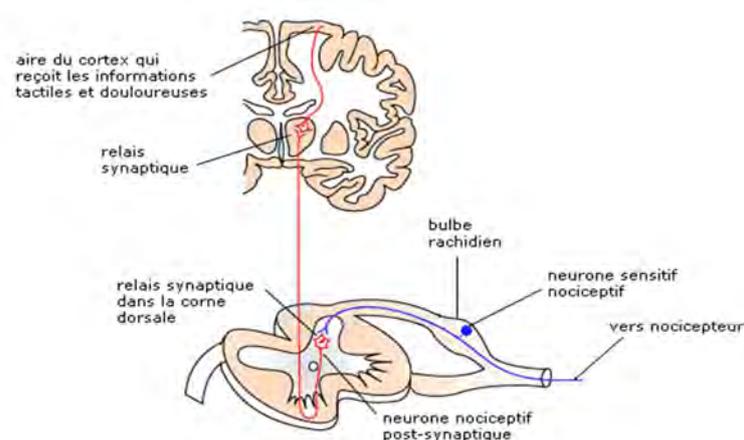


Figure 5 : Voies de la douleur (12)

Parfois, la lésion tissulaire entraîne des lésions nerveuses qui participent à l'hyperalgie via l'activation directe de différentes cellules entourant le nerf et de cellules médullaires.

Il existe plusieurs systèmes impliqués dans le contrôle de la douleur ; ils amplifient ou diminuent le message nociceptif. On retrouve ces systèmes de régulation à tous les niveaux anatomiques de la voie de la douleur ; au niveau spinal avec notamment le contrôle inhibiteur segmentaire médullaire, au niveau supra spinal et au niveau cortical avec les cortex somatosensoriel primaire et secondaire, le cortex cingulaire antérieur ou l'insula.

Il existe différents types de douleurs que l'on classe selon leur durée et leur mécanisme physiopathologique. Cette classification permettra de proposer une prise en charge spécifique.

D'abord, on distingue la douleur aiguë et la douleur chronique : La douleur chronique, quelle que soit son intensité, est définie par la présence de plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Évolution depuis plus de 3 mois
- Persistance ou récurrence de la douleur
- Réponse insuffisante au traitement
- Altération significative et progressive (dû à la douleur) des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière.

La douleur chronique n'est pas qu'un symptôme mais une maladie à part entière qui implique une prise en charge spécifique et globale.

Ensuite, on distingue 4 mécanismes physiopathologiques douloureux :

- Les douleurs par excès de nociception : souvent aiguës, secondaires à une lésion tissulaire produisant une inflammation.
- Les douleurs neuropathiques : souvent chroniques, secondaires à une lésion nerveuse périphérique ou centrale. Elles répondent peu ou pas aux antalgiques classiques.
- Les douleurs mixtes : associant douleurs nociceptives et neuropathiques, souvent chroniques.

- Les douleurs nociplastiques : qui ne correspondent ni à un mécanisme nociceptif, ni à un mécanisme neuropathique. Elles impliquent une dysfonction des systèmes de contrôle de la douleur ainsi qu'une sensibilisation centrale (11),(13).

### 3. Recommandations de prise en charge de la douleur :

#### *a. La douleur aiguë :*

Toute douleur aiguë exprimée par un patient doit être entendue et traitée afin de diminuer son intensité et de prévenir le risque de chronicisation (14). Nous aborderons ici les recommandations de prise en charge médicamenteuse de la douleur aiguë.

On trouve plusieurs axes de traitement dans le VIDAL RECO, édition 2022 :

- Le traitement préventif de la douleur induite par un soin ; par des gaz inhalés, des anesthésiques locaux topiques ou injectables, ou en dernière ligne des antalgiques par voie systémique.
- Le traitement symptomatique, selon le type de douleur et son intensité, le contexte, les facteurs associés et les facteurs personnels du patient :
  - o Douleur nociceptive : traitement antalgique selon l'intensité de la douleur
    - Antalgiques de palier 1 : paracétamol, néfopam voire AINS
    - Antalgiques de palier 2 : les opioïdes faibles : tramadol, codéine, dihydrocodéine

On peut remarquer que les spécialités Lamaline® et Izalgi® sont classées dans la catégorie « autres associations d'antalgiques et/ou d'antipyrétiques » dans le Vidal et dans la classe N02BE51 « paracétamol en association sauf aux psycholéptiques » dans la classification ATC alors même que l'opium est classé en N02AA02 « analgésique opioïde, alcaloïdes naturels de l'opium ». D'après le mode d'action et la composition d'Izalgi® et de Lamaline® on peut pertinemment les classer comme médicament antalgique opioïde faible de palier 2.

- Antalgiques de palier 3 : les opioïdes forts : fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone

- Douleur neuropathique :

En première intention :

- Antiépileptiques : gabapentine (Neurontin®) pour une douleur périphérique, prégabaline (Lyrica®) pour une douleur périphérique et centrale, carbamazépine (Tegretol®) pour la névralgie trigéminal
- Antidépresseurs : clomipramine (Anafranil®), imipramine (Tofranil®), amitriptyline (Laroxyl®). La duloxétine (Cymbalta®) possède une AMM dans les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques (14).
- Topiques en cas de douleur périphérique et localisée, d'échec partiel ou total des traitements systémiques, ou en cas d'impossibilité de ces traitements : emplâtre à la lidocaïne 5% (Versatis®), patch de capsaïcine à 8% (Qutenza®, usage hospitalier)

- Douleur nociplastique : ces douleurs se traitent au cas par cas selon l'étiologie. Les plus fréquentes sont la fibromyalgie, la céphalée de tension et la colopathie fonctionnelle.

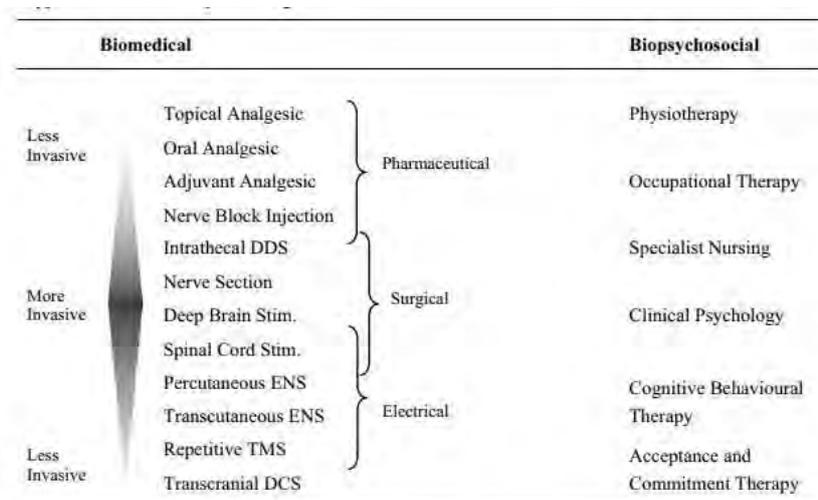
- Le traitement d'une douleur d'étiologie inconnue : traitement spécifique ou adaptation du traitement antalgique habituel recommandé dans la pathologie. Passage possible à un antalgique fort si besoin.
- Concernant la douleur post-opératoire. D'après la société française d'étude et de traitement de la douleur, elle doit être considérée comme le « 5<sup>e</sup> signe vital ». Elle doit donc être traitée. L'analgésie se fait « à la carte » ; elle est adaptée au patient, à son histoire personnelle et sa vulnérabilité à la douleur. Est pointé du doigt la nécessité d'administrer des antalgiques à des sites d'action différents afin d'obtenir un effet synergique ou additif tout en réduisant les doses. Une règle majeure est l'épargne morphinique ; qui consiste à n'utiliser les opioïdes qu'en dernier recours (15).

## ***b. La douleur chronique :***

On retrouve dans la douleur chronique les différents types de douleur : neuropathique, nociceptive et nociplastique. D'un point de vue épidémiologique, on sait que la prévalence de la douleur chronique augmente avec l'âge et qu'elle touche plus de femmes que d'hommes (16). Cette douleur chronique peut être accompagnée de manifestations psychopathologiques, d'une demande insistante par le patient de recours à des médicaments alors qu'il déclare leur inefficacité à le soulager et d'une difficulté du patient à s'adapter à la situation (16).

L'objectif de la prise en charge est de diminuer l'intensité de la douleur, mais surtout d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les répercussions psychologiques, professionnelles et sociales de la douleur (14).

Le traitement du patient douloureux chronique nécessite une approche globale, centrée sur le patient, en équipe pluriprofessionnelle. Ce traitement peut et doit comprendre plusieurs thérapies complémentaires : médicamenteuses, psychologiques, de rééducation fonctionnelle, et d'éducation thérapeutique (16).



*DDS* drug delivery system, *Stim.* stimulation, *ENS* electrical nerve stimulation, *TMS* transcranial magnetic stimulation, *DCS* direct current stimulation

Figure 6 : Différentes approches du traitement de la douleur chronique (17)

Les patients peuvent être orientés vers une structure spécialisée en vue d'un avis diagnostique ou thérapeutique complémentaire, de la mise en œuvre de l'évaluation ou de la prise en charge quand la douleur chronique a été identifiée et évaluée en médecine ambulatoire

mais que le traitement mis en place selon les recommandations et bien suivi par le patient n'a pas permis d'amélioration clinique (18).

La prise en charge médicamenteuse reste classique : le choix des molécules se fait selon l'intensité, l'étiologie et la physiopathologie de la douleur.

Le traitement non spécifique de première intention de la douleur nociceptive reste les antalgiques de palier 1 ou les AINS, suivit par les antalgiques de palier 2 ou, exceptionnellement au cas par cas, de palier 3. Les principales recommandations issues des différentes instances de santé françaises sont résumées dans un tableau en annexe 8 ; ce tableau est issu des travaux d'une thèse de pharmacie (19).

#### 4. Place des antalgiques opioïdes faibles dans les recommandations :

Les opioïdes faibles arrivent en première ou en deuxième ligne dans les stratégies thérapeutiques médicamenteuses de prise en charge de la douleur aiguë, selon son intensité. Ils doivent être utilisés à la dose minimale efficace permettant l'amélioration de la douleur et pour une durée de traitement la plus courte possible. Pour la prise en charge d'une douleur nociceptive aiguë et intense, si la prescription d'un antalgique opioïde est à envisager, on ne fait pas forcément de distinction entre un opioïde faible et un fort ; la morphine à la dose la plus faible est à privilégier (20). En effet, il n'est pas démontré que le tramadol ou la codéine exposent à moins de risques que la morphine à dose minimale efficace. De plus leur efficacité est variable d'un patient à l'autre et ils exposent à des interactions pharmacocinétiques nombreuses. Si le choix du prescripteur se porte vers un antalgique opioïde faible, la molécule de premier choix est la codéine même si son efficacité est inconstante (à cause du polymorphisme génétique impactant grandement sa métabolisation). On la préfère au tramadol qui possède des effets indésirables supplémentaires spécifiques (hypoglycémie, convulsion, syndrome sérotoninergique et adrénérgique) et un plus grand nombre d'interactions médicamenteuses. On la préfère aussi aux spécialités contenant de la poudre d'opium car cette dernière est de composition inconstante ce qui pose un problème de maîtrise de la dose (21).

Dans la douleur chronique, les études n'ont pas démontré l'efficacité à long terme des opioïdes faibles. Les patients, étant limités par les effets indésirables, déclarent une amélioration de la douleur de seulement 30% sur le long terme (17). Dans une revue de

littérature portant sur le recours aux opioïdes datant de novembre 2021, l'OFDT rapporte qu'aucunes données probantes sur l'efficacité des antalgiques opioïdes pour soulager la douleur chronique non cancéreuse, améliorer la qualité de vie ou les capacités fonctionnelles n'ont été retrouvées ; à l'exception du tramadol dans l'ostéoarthrite (22). En plus de cette efficacité limitée, se rajoute le phénomène de tolérance qui réduit inéluctablement l'efficacité du traitement si on maintient une dose identique dans le temps.

Parmi les douleurs chroniques les plus fréquentes, on retrouve les douleurs neuropathiques, les lombalgies et l'arthrose. Il est donc intéressant de se pencher sur les stratégies de prise en charge de ces différentes douleurs :

- Dans le traitement de la douleur neuropathique, le tramadol n'arrive qu'en 2<sup>e</sup> ou en 3<sup>e</sup> intention dans les stratégies de prise en charge, derrière les antidépresseurs, les antiépileptiques et les anesthésiques locaux (23) (24). Le tramadol a un niveau de recommandation faible dans la douleur neuropathique alors même qu'il possède des propriétés pharmacologiques atypiques intéressantes dans cette indication (24), (25).
- Dans le traitement de la lombalgie chronique, les opioïdes faibles arrivent en 2<sup>e</sup> intention conjointement au traitement des facteurs de risques de chronicité, et derrière les antalgiques de palier 1, le maintien de l'activité et la kinésithérapie.
- Dans le traitement de l'arthrose, les opioïdes faibles arrivent en 3<sup>e</sup> intention, derrière les règles hygiéno-diététiques, la rééducation, le paracétamol, les AINS par voie topiques puis par voie orale.

Les RCP des spécialités Izalgi® et Lamaline®, mentionnent qu'il n'existe pas de données d'efficacité et de sécurité au-delà de 10 jours de traitement (10) (9) ; se pose ainsi la question de la place de ces antalgiques dans le traitement de la douleur chronique.

En complément des recommandations de prise en charge, il est intéressant de regarder les données de l'évaluation de la commission de la transparence de la HAS en France qui nous renseigne sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). En effet l'ASMR et le SMR sont le reflet de la place des médicaments dans les stratégies thérapeutiques par rapport aux autres thérapeutiques disponibles en France. Un ASMR faible indique donc que le médicament étudié ne présente pas forcément d'avantages par rapport aux autres traitements disponibles :

- Les spécialités associant tramadol et paracétamol ont un SMR important (26) et un ASMR de niveau V (pas d'amélioration) (27).
- Les spécialités contenant du tramadol seul ont un SMR important (28) et un ASMR de niveau V (absence d'amélioration) (29).
- Les spécialités associant la codéine au paracétamol ont un SMR important dans l'indication de l'AMM ; à l'exception des populations suivantes depuis l'avis de 2016 : enfants de moins de 12ans, femmes allaitantes, patients connus pour être métaboliseurs ultra rapide du CYP 2D6 et les patients de moins de 18 ans après une amygdalectomie et/ou adénoïdectomie dans le cadre d'un syndrome d'apnée obstructive du sommeil. Dans ces situations précises le SMR est insuffisant (30) (31). Pour la spécialité Dafalgan codéiné® on retrouve un ASMR de niveau V (32).
- Concernant les spécialités à base de poudre d'opium, Izalgi® et Lamaline® elles présentent toutes les deux un SMR important (33), (34) et seule la spécialité Izalgi® possède un ASMR de niveau V (33) (Lamaline® n'ayant pas d'ASMR indiqué dans la base de données). On peut noter que le SMR de la Lamaline® était faible avant 2012 et qu'il a été réévalué en 2012 dans un contexte de retrait d'AMM d'autres antalgiques opioïdes (35).

## 5. Données d'efficacité – essais comparatifs :

Dans cette partie, des données d'études d'efficacité et de comparaison entre différents antalgiques vont être retranscrites afin de savoir si les antalgiques opioïdes faibles sont supérieurs aux autres antalgiques disponibles notamment les antalgiques de palier 1 (paracétamol et AINS).

### *a. Tramadol :*

Pour le tramadol en association avec le paracétamol, présent dans les spécialités Zaldiar® ou Ixprim® et leurs génériques, on retrouve plusieurs études portant sur l'efficacité :

Dans l'avis de la commission de la transparence de la HAS datant de 2002 pour la spécialité Zaldiar® (37.5 mg de tramadol + 325 mg de paracétamol), on retrouve différentes études (27) :

- 3 études d'administration orale à dose unique : études randomisées chez 1197 patients au total, souffrants de douleur après une extraction dentaire.

La prise de l'association tramadol/paracétamol a été étudiée versus placebo, tramadol seul, paracétamol, et ibuprofène. On évalue et on score la diminution de la douleur par rapport à la douleur initiale ainsi que l'intensité de la douleur pendant 8h. Les résultats montrent que Zaldiar® induit un soulagement modéré. Selon les critères de soulagement et de différence d'intensité, les 2 comprimés de Zaldiar® ont une efficacité supérieure au paracétamol seul (650 mg) et au tramadol seul (75 mg) dans les 3 études. Dans 2 études Zaldiar® a une efficacité comparable à la prise d'ibuprofène 400 mg et dans 1 étude Zaldiar® a une efficacité inférieure à l'ibuprofène.

- 3 études d'administration en prises répétées :

La première, est une étude randomisée en double aveugle chez 462 patients souffrants de douleurs rhumatologiques d'intensité modérée à intense. Les participants ont reçu pendant 1 mois, soit 2 comprimés de Zaldiar® toutes les 4 à 6h, soit 2 comprimés de codéine (30 mg) associée au paracétamol (300 mg). On étudie et on score la diminution de la douleur par rapport à la douleur initiale et l'intensité de la douleur. Aucune différence d'efficacité entre ces deux traitements n'a été observée.

Les deux autres études ont comparé, chez 535 patients souffrant de douleurs rhumatologiques, la prise d'un à deux comprimés de Zaldiar® toutes les 4 à 6h à la prise d'un à deux comprimés d'ibuprofène 200 mg toutes les 4 à 6h pendant 8 semaines. On n'a pas observé de différence d'efficacité entre la prise d'ibuprofène et celle de Zaldiar®.

Pour compléter les données fournies par les laboratoires, on retrouve d'autres études évaluant l'association tramadol/paracétamol :

- Un essai randomisé en double aveugle versus placebo s'intéressant au traitement de la migraine aiguë d'intensité modérée à sévère chez l'adulte. Les patients ont été aléatoirement distribués dans deux groupes. Les 154 patients du groupe 1 étaient traités par 2 comprimés tramadol/paracétamol pour une dose totale de 75 mg de tramadol et 650 mg de paracétamol ; et les 151 patients du groupe 2 recevaient un placebo. L'étude a duré 1 mois. La réponse au traitement était plus élevée dans le groupe 1 2h après l'administration du médicament. Les sujets du groupe 1 étaient significativement plus

soulagés 2h, 6h et 24h après la prise du médicament. Les patients du groupe 1 étaient significativement plus soulagés concernant la photophobie et la phonophobie, mais pas contre les nausées, ceci pouvant être expliqué par les effets indésirables du tramadol (36).

Enfin dans l'avant dernier rapport de la commission de la transparence de la HAS évaluant la spécialité Zaldiar® et datant de 2013, à la rubrique efficacité, il est indiqué que le laboratoire a fourni 2 études cliniques dans l'indication de l'AMM ; mais que ces études ne peuvent pas être prise en compte à cause de faiblesses méthodologiques (37). Dans le dernier rapport de la commission datant de 2019, aucune nouvelles études concluantes ne vient étayer l'efficacité de l'association tramadol/paracétamol (26).

Pour le tramadol seul, on retrouve certaines données dans l'avis de la commission de la transparence de la HAS datant de 2016 pour l'évaluation de la spécialité Contramal® (28). Huit études ont été retenues :

- Quatre ont confirmé l'efficacité du tramadol versus placebo : les trois premières ont étudié la réduction de la douleur (une dans la douleur chronique lombaire et les deux autres dans les douleurs neuropathiques). La quatrième étude a aussi confirmé l'efficacité du tramadol versus placebo dans réduction de la douleur post-opératoire dentaire sur pulpite irréversible, mais son infériorité au naproxène.
- Les quatre autres études n'ont pas confirmé l'efficacité du tramadol. Trois d'entre elles ont étudié le soulagement de la douleur dans les douleurs chroniques lombaires, l'arthrose et la douleur post césarienne versus placebo. La dernière a montré que le tramadol avait une efficacité inférieure aux AINS dans les douleurs secondaires à une ablation dentaire, avec un risque d'effets indésirables supérieur.

Enfin, un rapport Cochrane fait la synthèse de plusieurs études évaluant l'efficacité du tramadol dans les douleurs arthrosiques (38). Au total cette revue de données a inclus 11 études pour un total de 1019 patients ayant reçu du tramadol et 920 patients ayant reçu du tramadol associé au paracétamol. Les différentes études compilées ont comparé le tramadol, soit à un placebo, soit plus rarement à d'autres antalgiques. Ces études ont une durée variable, allant de

7 à 91 jours. D'après les conclusions de ce rapport, les études versus placebo indiquent que les patients ayant reçu du tramadol avaient moins de douleurs. Cette diminution relative de la douleur était de 12% par rapport à son intensité initiale. Cependant, on peut noter que les probabilités de survenue d'un évènement indésirable mineur et majeur étaient respectivement multipliées par 2.27 et 2.6 dans le groupe de patients traités par tramadol. Aucune conclusion n'a pu être tirée sur la supériorité du tramadol face aux autres traitements en raison du nombre limité d'études. En conclusion du rapport on retrouve que le tramadol seul ou en association améliore la douleur et les fonctions de la personne mais que ses avantages sont mineurs.

Les données d'efficacité du tramadol sont donc contrastées. Il apparaît globalement une efficacité certaine versus placebo dans la douleur aiguë. Concernant la comparaison avec d'autres traitements antalgiques, les données sont insuffisantes pour tirer des conclusions et les résultats sont hétérogènes. Cependant, le tramadol apparaît dans plusieurs études comme ayant une efficacité comparable voire inférieure à certains AINS, et une efficacité comparable à la codéine associée au paracétamol. Une des limites de ces études est leur durée. En effet, aucune étude retrouvée n'a étudié l'efficacité de la prise de tramadol sur le long terme.

### ***b. Codéine :***

Dans les avis disponibles de la commission de la transparence de la HAS, on ne retrouve aucune donnée concernant l'efficacité, les laboratoires n'ayant pas fournis de nouvelles études dans l'indication de l'AMM.

Une revue de plusieurs études a évalué les données d'efficacité de la codéine dans la douleur aiguë post-opératoire d'intensité modérée à sévère. Les durées des différentes études rapportées étaient comprises entre 4 et 24h. Parmi ces études, 26 (regroupant un total de 2295 patients) ont évalué l'efficacité de la codéine en association avec le paracétamol versus placebo. On remarque que la codéine a permis un soulagement plus important et plus durable de la douleur par rapport au placebo. Quatorze études (incluant au total 926 patients) ont comparé la prise de codéine associée au paracétamol, au paracétamol seul et ont montré que la combinaison des deux principes actifs allonge d'une heure la durée de l'analgésie (39).

Une autre revue de 9 études a comparé l'efficacité de la codéine associée au paracétamol aux AINS dans la douleur aiguë post-opératoire lors de chirurgies abdominales. Dans toutes les

études, l'évaluation de la douleur a été faite grâce à l'échelle visuelle analogique (EVA). Aucune des neuf études n'a démontré de supériorité de la codéine associée au paracétamol par rapport aux AINS (40).

Une étude (de petite envergure) a évalué l'efficacité de la codéine associée au paracétamol dans le traitement de la douleur d'intensité modérée à sévère liée à l'arthrose chez des femmes âgées de plus de 65 ans, pendant 6 semaines, versus différents AINS ou le paracétamol seul (groupe témoin «traitements conventionnels»). La combinaison codéine/paracétamol s'est avérée plus efficace que les traitements conventionnels en terme de réduction des scores de douleur (41). Il faut cependant noter la faiblesse de la méthodologie de cette étude, qui a classé dans le même groupe contrôle le paracétamol et les AINS, or il est acquis que leur puissance antalgique est différente sur la douleur d'arthrose.

En conclusion, la codéine associée au paracétamol est plus efficace qu'un placebo ou que le paracétamol seul dans le traitement de la douleur aiguë. Concernant l'efficacité de cette association en comparaison aux AINS, les résultats des différentes études sont hétérogènes. On peut aussi souligner le manque d'étude portant sur l'efficacité au long cours de l'association codéine/paracétamol dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse. Lors de l'évaluation de l'efficacité, il faut aussi inclure un paramètre essentiel : le statut de métabolisation du patient pour le CYP 2D6 ; or celui-ci est rarement connu et le génotypage ne se fait pas en routine avant la prescription de codéine.

### ***c. Poudre d'opium :***

Dans les documents de la HAS on ne retrouve pas d'études d'efficacité fournies par le laboratoire pour la spécialité Izalgi® (paracétamol 500 mg + opium 25 mg)

On retrouve cependant dans l'avis de la commission de la transparence de la HAS de 2012 pour la spécialité Lamaline® (paracétamol 300 mg + opium 10 mg) des études d'efficacité : le laboratoire, souhaitant commercialiser différents dosages de Lamaline®, a effectué des études de non-infériorité par rapport au Dafalgan codéiné® pour la prise en charge de la douleur induite par une gonarthrose. Cette étude a duré 10 jours. La non-infériorité de la Lamaline® au dosage commercialisé (opium 10 mg) n'a pas été démontrée. La non-infériorité a été démontrée pour le dosage 25 mg de poudre d'opium + 500 mg (dosage correspondant à la

spécialité Izalgi®). Cependant la validité interne de l'étude n'a pas pu être démontrée et l'étude n'a pas été publiée (42).

Une autre étude de non-infériorité par rapport au tramadol 100 mg et à un placebo a été apportée par le laboratoire. Cette étude a été effectuée dans un modèle de douleur dentaire aiguë, avait une durée de 3 heures et a inclus 232 patients. On évalue l'efficacité de la Lamaline® contenant 25 ou 50 mg d'opium associé à 500 mg de paracétamol. Dans cette étude la supériorité de la Lamaline® aux deux dosages étudiés a été établie par rapport au placebo, et la non-infériorité par rapport au tramadol (100 mg) a été démontrée (en terme d'efficacité sur l'intensité de la douleur seulement dans les 3h suivant l'administration du traitement). Ces données ne permettent cependant pas de conclure quant à l'efficacité de la spécialité Lamaline® commercialisée actuellement mais peuvent être extrapolées à la spécialité Izalgi®, correspondant aux dosages étudiés.

D'un point de vue pharmacodynamique, la formulation de la Lamaline® peut laisser pensif. Premièrement, la présence de caféine pose question car il n'y a pas de preuve qu'elle ait une action antalgique en elle-même et il n'a jamais été prouvé qu'elle potentialise l'effet des autres antalgiques (43). Deuxièmement, la dose de 300 mg de paracétamol n'est pas adaptée car les études de pharmacologie clinique ont démontré que la posologie adéquate efficace de paracétamol associé à un antalgique opioïde est de 500mg ; A ce dosage (500 mg) il existe en effet une synergie démontrée chez l'homme, mais pas à des doses inférieures (43).

En conclusion, on peut dire que le faible nombre d'études retrouvées portant sur l'efficacité de la poudre d'opium ne permet pas de conclure quant à son efficacité ou sa supériorité face aux autres antalgiques.

## 6. Balance bénéfiques/risques :

La balance bénéfiques/risques est toujours évaluée en prenant en compte plusieurs facteurs : la molécule et ses potentiels effets indésirables et interactions, les différentes pathologies du patient et leurs traitements associés, la durée de traitement envisagée, le mode de vie du patient, et l'objectif thérapeutique. Cette balance bénéfiques/risques n'est pas figée dans le temps mais en perpétuelle évolution. On comprend donc que, pour un même médicament, la balance bénéfice risque pourra être différente d'un patient à un autre.

Les antalgiques opioïdes, qu'ils soient de palier 2, c'est-à-dire faibles, ou de palier 3, c'est-à-dire forts, exposent tous aux effets indésirables communs des opioïdes :

- Troubles digestifs : nausées, vomissement, constipation voire occlusion intestinale
- Troubles neuropsychiques : somnolence, vertiges, confusion, paresthésies, convulsions, contraction musculaire involontaire, anomalie de la coordination, cauchemars, trouble de l'humeur, hallucinations
- Dépression respiratoire centrale
- Antitussif
- Dépendance
- Urticaire et prurit par mécanisme histamino-libérateur non allergique
- Hyperalgies paradoxales, troubles mictionnel, myosis, transpiration excessive, hypothermies, hypertension intracrânienne, bradycardie, hypotension artérielle
- Pour une prise au long cours : risque d'hypogonadisme, baisse de la libido, trouble de l'érection, insuffisance surrénalienne (44).

A ces différents effets indésirables, il faut en rajouter d'autres, spécifiques de chaque molécule ; comme c'est le cas pour le tramadol : hyponatrémie, hypoglycémie, convulsion, allongement modéré de l'espace QT, syndrome sérotoninergique et noradrénergique, augmentation de l'INR. Il faut aussi ajouter les effets indésirables des molécules associées au sein des spécialités : le paracétamol et la caféine associés à la poudre d'opium.

En France, selon les bases de données de pharmacovigilance, de 2005 à 2016, on a recensé 2762 intoxications accidentelles liées à la consommation d'opioïdes. 49% d'entre elles étaient dues à un opioïde faible (47% d'opioïdes forts, et 4% une association des deux) Ces données sont à prendre en compte lors de la prescription. De plus, les données de pharmacovigilance et de surveillance des effets indésirables s'accumulent : atteintes hépatiques/hypoglycémies/hyponatrémie et tramadol, effets indésirables graves de la Lamaline® ... ce qui permet d'étayer les connaissances de la communauté médicale sur l'impact de ces traitements en condition réelle d'utilisation.

Concernant la balance bénéfice/risque, on peut citer certains facteurs simples à identifier susceptibles de la faire pencher défavorablement lors de la prescription d'opioïdes faibles : personnes âgées de plus de 75ans, patients poly-médiqués, patients ayant un antécédent d'addiction aux opiacés, enfants, femmes enceintes, constipation chronique, confusion, troubles

mnésiques, insuffisance respiratoire, patient connu métaboliseur ultrarapide CYP2D6 ... Il existe aussi différents outils de calcul de la balance bénéfices/risques, comme le QALY (combinaison de questionnaires portant sur la qualité de vie et de données de survie) ou le Q-TWiST (Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity of treatment) mais aucun n'est parfait, et ils sont lourds à utiliser en médecine de ville (45). L'évaluation de cette balance est donc assez subjective.

**En conclusion, concernant les recommandations générales autour des opioïdes faibles, on peut dire qu'il ne faut pas cesser toute prescription justifiée afin de soulager un patient ; mais il faut éviter de banaliser le traitement par les opioïdes faibles car il peut être en réalité parfois lourd de conséquences. Il faut mettre en balance les bénéfices et les risques pour chaque patient et réévaluer cette balance régulièrement. En parallèle de ces antalgiques, il faut toujours envisager d'autres traitements non médicamenteux de prise en charge de la douleur, surtout quand elle est chronique.**

**Il faut aussi rendre le patient acteur de son traitement en lui expliquant les bénéfices attendus et les risques éventuels. L'idéal est aussi de discuter de la durée de traitement envisagée dès le début du traitement afin d'établir un « contrat de soin » entre le médecin et le patient pour éviter l'usage injustifié au long cours de ce type d'antalgique. Certains documents faisant la promotion du bon usage sont aussi disponibles comme la brochure « je prends des médicaments antidouleurs à bon escient » de l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) dans laquelle une page est consacrée aux antalgiques opioïdes. (Annexe 1)**

## **II. Dépendance dans le cadre d'un traitement antalgique :**

### **1. La dépendance dans le cadre d'un traitement antalgique :**

#### ***a. Définitions préalables :***

**Le mésusage aux opioïdes de prescription :** il désigne une utilisation inadaptée (doses et/ou effet recherché) du médicament. Ce comportement peut exister seul, être régulier ou épisodique et/ou évoluer vers une addiction s'il est prolongé ; il survient préférentiellement chez des sujets présentant des facteurs de risques/vulnérabilités.

**La tolérance :** c'est un processus aboutissant à la perte progressive de l'effet du médicament. Apparaît donc la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets.

**La dépendance physique :** Elle peut être mise en évidence lors de l'arrêt du médicament ou de la réduction des doses. Des symptômes de sevrage (physiques et psychologiques) peuvent apparaître. Ce phénomène peut survenir chez tous les patients et il peut exister en dehors d'une addiction ou d'un mésusage dans un contexte de traitement prolongé à un antalgique opioïde, qu'il soit de type faible ou fort.

**L'addiction :** Dans le DSM 4, elle est définie comme une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance. Dans le DSM 5 la dépendance physique, l'abus et l'addiction ont été regroupés dans le « trouble d'usage d'une substance » ; il n'y a donc plus de distinction entre l'abus (considéré comme une phase précoce) et l'addiction (manifestation plus sévère/tardive). Selon l'institut nord-américain, c'est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives.

On peut observer des comportements addictifs en l'absence de tout critère clinique de dépendance physique (46).

Il faut aussi noter un fait paradoxal qui accompagne la prise d'opioïdes au long cours : cette prise peut aboutir à une majoration clinique des douleurs en raison d'un phénomène d'abaissement du seuil nociceptif consécutif à l'utilisation des opioïdes. On appelle ce phénomène l'hyperalgie induite par les opioïdes. Ainsi, le patient est insuffisamment soulagé. Lors de tentatives d'arrêt ou de réduction de dose des opioïdes il peut présenter un rebond

douloureux qui apparaît parfois comme une justification à maintenir le traitement ; alors que ces douleurs ne traduisent dans certains cas que la manifestation clinique du syndrome de sevrage. L'évaluation rigoureuse de la douleur et l'éducation du patient sont donc essentielles dans ces situations.

### ***b. Critères d'addiction/Outils d'évaluation :***

La détection d'un mésusage ou d'une dépendance est un élément clé dans la prise en charge du patient ; c'est un enjeu de santé publique majeur. Il existe plusieurs outils et échelles d'évaluation standardisées permettant de poser un diagnostic objectif.

Le DSM-5 définit et permet de poser un diagnostic de trouble de l'usage des opioïdes. Il permet aussi d'évaluer l'intensité d'une addiction selon le score obtenu. Le trouble de l'usage aux opioïdes correspond à un mode d'utilisation inadapté conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, et est caractérisé par la présence de deux ou plus des manifestations suivantes à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

- Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation des opioïdes
- On compte beaucoup de temps passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, les utiliser ou les récupérer
- On observe un craving (envie intense de consommer)
- Il y a une utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison
- Les opioïdes sont utilisés malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents causés ou exacerbés par les effets des opioïdes
- Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation des opioïdes
- On note l'utilisation répétée des opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux

- La prise d'opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
- On observe des signes de tolérance
- Un syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé apparaît, ou le patient prend des opioïdes (ou substance proche) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

La présence de 2 à 3 critères signe un trouble de l'usage léger, de 4 à 5 critères un trouble de l'usage modéré et plus de 6 critères un trouble de l'usage sévère (47).

La classification internationale des maladies de l'OMS, la CIM 10, permet aussi de poser un diagnostic d'addiction : il faut que le patient présente au moins 3 des manifestations suivantes :

- Un désir puissant ou compulsif d'utiliser la substance
- Des difficultés à contrôler l'utilisation de la substance
- Un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation : apparition d'un syndrome de sevrage ou utilisation d'une substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- Une tolérance aux effets de la substance
- Un abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance, et une augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
- Une poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

Ces deux outils, bien qu'ils soient validés ne sont pas forcément adaptés à la pratique de la médecine de ville et à l'évaluation distincte d'un mésusage et d'une dépendance physique par les médecins généralistes ou les autres acteurs qui évoluent autour du patient (infirmiers, pharmacien, kinésithérapeute ...).

En ville, l'échelle POMI « Prescription Opioid Misuse Index » peut être utilisée facilement en consultation pour dépister un mésusage. Elle permet aussi la réévaluation du rapport bénéfice-risque à chaque consultation. Chaque réponse positive vaut un point ; si le score est supérieur ou égal à 2 il est possible que le patient ait un usage à risque.

| <b>ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS :<br/>codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone,<br/>fentanyl, hydromorphone</b>                | <b>Oui</b>               | <b>Non</b>               |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en 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"/> |
| <b>Score</b>   | .....                    |                          |

Figure 7 : Echelle POMI (48)

Cet outil doit être complété par un interrogatoire précis du patient à la recherche de critères d'addiction :

- Avez-vous déjà ressenti une envie non contrôlable de consommer ce/ces médicaments anti-douleur dans un contexte non douloureux ? → Cette question permet d'identifier un craving.
- Avez-vous déjà pris ce/ces médicaments anti-douleur pour les raisons suivantes ? être moins anxieux, se tranquilliser/s'apaiser, améliorer votre moral, être moins triste, se stimuler, se réveiller, se détendre, dormir/s'endormir, euphorie/plaisir. → Cela permet d'identifier les finalités de l'usage pouvant traduire l'existence d'une comorbidité mal prise en charge ou encore non diagnostiquée.
- Avez-vous déjà pris plus de ce/ces médicament anti-douleur parce que votre douleur n'était pas assez soulagée ? → Cela permet de mieux adapter la posologie et limiter les comportements d'automédication.

Il existe aussi une autre échelle, utilisée dans les centres spécialisés. Elle est plus précise et plus complète et permet d'évaluer le niveau de risque du patient de développer un mésusage : l'échelle SOAPP-R : Screener and Opioid Assessment for Patient with Pain-Revised. Elle peut être utilisée à l'initiation du traitement, puis tout au long du traitement, notamment lors de certaines étapes comme le franchissement de certains paliers de doses ou un changement de molécule. Un Score inférieur ou égal à 9 reflète un faible risque de mésusage, un score compris entre 10 et 21 un risque modéré et un score supérieur ou égal à 22 un risque élevé.

|  | Jamais | Rarement | Parfois | Souvent | Très souvent |
|--|--------|----------|---------|---------|--------------|
|  | 0      | 1        | 2       | 3       | 4            |
| 1. Vous arrive-t-il d'avoir des changements d'humeur rapides ?   |        |          |         |         |              |
| 2. Vous arrive-t-il d'avoir besoin de doses plus fortes de traitement pour soulager votre douleur ?                  |        |          |         |         |              |
| 3. Vous arrive-t-il de ressentir un sentiment d'impatience avec vos médecins ?                                       |        |          |         |         |              |
| 4. Vous arrive-t-il de ressentir la vie quotidienne comme écrasante et difficile à gérer ?                           |        |          |         |         |              |
| 5. Vous arrive-t-il d'avoir des tensions avec vos proches à la maison ?  |        |          |         |         |              |
| 6. Vous arrive-t-il de compter vos cachets pour voir combien il vous en reste ?                                      |        |          |         |         |              |
| 7. Vous arrive-t-il de ressentir une crainte qu'on vous juge parce que vous prenez un traitement contre la douleur ? |        |          |         |         |              |
| 8. Vous arrive-t-il de ressentir un sentiment d'ennui ?  |        |          |         |         |              |
| 9. Vous arrive-t-il de prendre plus de traitements contre la douleur que ce qui était prévu ?                        |        |          |         |         |              |
| 10. Vous arrive-t-il de ressentir la crainte de vous retrouver seul ?  |        |          |         |         |              |
| 11. Vous arrive-t-il de ressentir un besoin pressant de prendre vos traitements contre la douleur                    |        |          |         |         |              |
| 12. Vous a-t-on déjà fait des remarques sur l'usage que vous faites de vos traitements contre la douleur ?           |        |          |         |         |              |
| 13. Certains de vos proches amis ont-ils un problème d'alcool ou de drogues ?  |        |          |         |         |              |
| 14. Vous dit-on que vous êtes de mauvaise humeur ?   |        |          |         |         |              |
| 15. Vous arrive-t-il de vous sentir envahi par le besoin de prendre des médicaments contre la douleur ?              |        |          |         |         |              |
| 16. Vous arrive-t-il de vous retrouver à court de traitements contre la douleur ?                                    |        |          |         |         |              |
| 17. Vous a-t-on empêché d'obtenir ce que vous méritiez ?   |        |          |         |         |              |
| 18. Avez-vous déjà eu dans votre vie des problèmes judiciaires ou bien été arrêté par la police ?                    |        |          |         |         |              |
| 19. Êtes-vous déjà allé à des réunions de type Alcooliques ou Narcotiques Anonymes ?                                 |        |          |         |         |              |
| 20. Vous êtes-vous déjà retrouvé dans une dispute qui a tellement dérapé que quelqu'un a été blessé ?                |        |          |         |         |              |
| 21. Avez-vous été victime d'abus sexuel ?  |        |          |         |         |              |
| 22. Vous a-t-on déjà dit que vous aviez un problème d'alcool ou de drogue ?  |        |          |         |         |              |
| 23. Vous arrive-t-il d'emprunter des traitements contre la douleur à votre famille ou vos amis ?                     |        |          |         |         |              |
| 24. Avez-vous été traité pour un problème d'alcool ou de drogue ?  |        |          |         |         |              |

Figure 8 : Echelle SOAPP-R (46)

Pour poser un diagnostic de syndrome de sevrage, et donc mettre en évidence indirectement une dépendance physique aux opioïdes, on peut utiliser les critères du DSM-5 qui sont :

- La présence d'au moins un des deux critères suivants :
  - Arrêt ou réduction d'une utilisation d'opioïdes qui a été importante et prolongée (plusieurs semaines)
  - Administration d'un antagoniste des opioïdes après une période d'utilisation d'opioïdes
- La présence de trois ou plus des critères secondaires suivants (se développant en quelques minutes ou quelques jours après le critère principal) :
  - Humeur dysphorique
  - Nausées ou vomissements
  - Douleurs musculaires
  - Larmoiement ou rhinorrhée
  - Dilatation pupillaire, pilo-érection ou transpiration
  - Diarrhée
  - Bâillement
  - Fièvre
  - Insomnie
- Le fait que ces signes ou symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants
- Et que ces signes ne soient pas attribuables à une autre affection et ne soient pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont l'intoxication à une autre substance ou le sevrage d'une autre substance.

Tous ces outils permettent une évaluation standardisée du patient afin d'améliorer et de personnaliser sa prise en charge. Ils permettent de détecter assez facilement les signes de dépendance physique, de mésusage ou les risques d'en développer afin d'orienter le patient pour une prise en charge adaptée. Cette surveillance ne doit pas être négligée par les médecins prescripteurs.

### *c. Facteurs de risque :*

On discerne deux types de facteurs de risque de développer un trouble lié à l'usage de substances : les facteurs de risques liés au produit et les facteurs de risques liés au patient. Concernant ceux liés au produit ils vont dépendre de différentes caractéristiques :

- Le potentiel de modification psychique : qui correspond à la capacité de la substance à perturber les sens, les humeurs, les perceptions, la cognition.
- Le potentiel addictif : qui correspond à la faculté de la substance à créer une dépendance secondaire à la stimulation du circuit de la récompense. Le potentiel addictif des opioïdes s'explique aisément par leur mécanisme d'action : stimulation des récepteurs opioïdes  $\mu$  et  $\delta$  inhibant l'activité des neurones GABAergiques freinateurs de la libération de dopamine. Les opioïdes vont donc permettre une nette hausse de la dopamine, hormone du bien-être.
- Le potentiel de toxicité somatique : qui correspond à la capacité de la substance à provoquer des dommages physiques. Ce potentiel apparaît plutôt comme un facteur protecteur, comme un frein au développement d'un trouble de l'usage de la substance. Ici, les dommages induits par les opioïdes sont représentés en premiers lieux par leurs effets indésirables communs cités précédemment (nausées, constipation, sédation ...).

Il existe aussi plusieurs facteurs de risque de développer un trouble de l'usage liés au patient (48) :

- Avoir une prescription d'antalgiques opioïdes
- Antécédent de prescription d'opioïdes faibles avant des opioïdes forts
- Sujets jeunes
- Antécédents de comorbidité psychiatrique
- Antécédents d'usage problématique de substance psychoactive
- Antécédents familiaux d'usage problématique de substance psychoactive
- Antalgie inadéquate

Avant la prescription, il existe un outil rapide et adapté à la médecine de ville pour évaluer le risque de développer un mésusage : l'échelle ORT « Opioid Risk Tool ». On calcule la somme des points pour les questions selon le genre du patient. Si le score est compris entre 0 et 3 le risque est faible, s'il est compris entre 4 et 7 il est modéré, et si le score est supérieur à 7 le risque de mésusage est élevé (48). Un score modéré ou élevé n'est pas une contre-indication à la prescription d'un antalgique opioïde si celui-ci est indiqué ; il faudra cependant effectuer une surveillance régulière lors de consultations afin de détecter l'apparition d'un éventuel mésusage pour accompagner au mieux le patient.

| 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 à 45 ans)                         |       |       | TROUBLE PSYCHOLOGIQUE  |       |       |
|  | 1     | 1     |  |       |       |
|  | Femme | Homme |  | Femme | Homme |
| Antécédents de violence sexuelle pendant l'enfance | 3     | 0     | Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie | 2     | 2     |
|  |       |       | Dépression   | 1     | 1     |
| <b>Score</b>                                       | ...   | ...   | <b>Score</b>   | ...   | ...   |

Figure 9 : Echelle ORT (48)

Dans les centres spécialisés, les praticiens utilisent l'échelle SOAPP-R présentée précédemment.

#### ***d. Complications :***

Les opioïdes pris sur le long terme sont responsables d'effets indésirables inhérents à leur mécanisme d'action. Mais la dépendance physique et le mésusage sont eux aussi responsables de complications qu'elles soient sociales, psychologiques ou physiques.

Parmi ces complications liées à la pharmacologie on peut retrouver des troubles du sommeil, une majoration des troubles psychiatriques (anxiété, dépression...), une hyperalgie induite, ou un fort risque de surdosage entraînant une surmortalité (les données épidémiologiques seront abordées dans la partie III de cette thèse). Parfois la prise en charge de ces complications se solde par la prescription d'un médicament supplémentaire ; par exemple une benzodiazépine pour les troubles du sommeil : c'est la cascade médicamenteuse. Le nombre de médicaments consommés augmente et les risques (liés aux interactions et aux effets indésirables) aussi.

Dans le champ des complications, on retrouve également celles liées au syndrome de sevrage. On distingue différents signes dans le temps :

- Les signes précoces qui peuvent apparaître entre 6 et 30h suivant la dernière prise d'opioïdes : anxiété, agitation, sueurs, rhinorrhée, larmoiement, mydriase, douleur, respiration courte et rapide (49).
- Les signes tardifs qui peuvent apparaître environ 3 jours à une semaine après la dernière prise : rhinorrhée, larmoiement, spasmes musculaires diffus, tremblements, bâillements, douleurs osseuses et articulaires, nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, dysphorie, frisson, fièvre (49).
- Les signes encore plus tardifs qui peuvent durer jusqu'à 6 mois après l'arrêt de l'opioïde : irritabilité, fatigue, malaise, bien-être psychologique, bradycardie, hypothermie (49).

Les conséquences sociales d'une dépendance physique et d'un mésusage, même si elles varient d'un patient à l'autre ne doivent pas être minimisées. Les patients peuvent se retrouver complètement isolés, perdre leur emploi ou être dans l'incapacité de travailler ce qui peut entraîner de lourdes conséquences financières et sociales. Les loisirs et les interactions familiales peuvent aussi être impactés (irritabilité, perte de libido, asthénie, perte du plaisir pour

d'autres activités ...). Dans le cas d'un mésusage et d'une addiction, le temps passé à la recherche et à la consommation de l'opioïde peut prendre le pas sur la vie de tous les jours. Le patient s'isole avec son addiction.

On peut aussi citer dans les complications un élément rapporté dans le rapport de l'observatoire français des drogues et des toxicomanies (l'OFDT) ; « le recours aux antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur » de novembre 2021 : la peur de certains patients consommateur d'opioïdes sur prescription d'être stigmatisé. Cette peur a été rapporté majoritairement aux Etats-Unis suite à la crise des opioïdes. L'image négative des opioïdes entraine une forme de défiance de la part des patients, et parfois même de leur entourage, occasionnant une réelle détresse psychologique plus ou moins marquée chez les patients qui ont peur d'être considéré publiquement comme des junkies (22).

Ainsi, la qualité de vie du patient peut se retrouver considérablement réduite, du fait de sa consommation chronique d'opioïdes, même faibles, de la dépendance induite voire du mésusage s'il existe.

## 2. Prise en charge spécifique :

Nous avons vu précédemment les complications liées à la dépendance physique et au mésusage. La prise en charge sera personnalisée et pourra être assurée par des centres spécialisés avec la participation conjointe d'addictologues et d'algologues si nécessaire. Les objectifs de cette prise en charge sont la réduction de la douleur résiduelle si elle existe et l'amélioration de la qualité de vie du patient. Pour cela, la stratégie thérapeutique doit être affinée et un sevrage peut être instauré. Cette prise en charge n'est possible que si le patient accepte la démarche de soin.

On distingue trois situations :

- La situation de dépendance physique seule :

L'apparition d'une dépendance physique est intrinsèque à tout traitement au long cours par des opioïdes, qu'ils soient forts ou faibles. Elle peut survenir chez tous les sujets sans distinction. La détection d'une dépendance physique isolée doit faire émerger plusieurs

questions chez le prescripteur : la balance bénéfices/risques est-elle toujours favorable ? La durée de traitement est-elle appropriée ? Y a-t-il un impact sur la qualité de vie du patient ? Le patient souffre-il de douleur résiduelle ? Faut-il changer de stratégie thérapeutique ?

Si le patient ne présente pas de douleur résiduelle, la prise en charge consiste à proposer une réduction progressive et planifiée de l'opioïde jusqu'à son arrêt complet. Cette prise en charge peut se faire en médecine de ville avec un suivi rapproché du patient. Pour la réduction de dose, il n'existe pas de protocole validé fixant les seuils de réduction de dose. Le suivi rapproché du patient est donc essentiel afin d'évaluer, selon la clinique, les paliers de dose à viser. Aussi, il faut établir un planning prévisionnel, en accord avec le patient. Ce planning pourra être ajusté selon les difficultés du patient et permet de mettre en perspective l'arrêt de l'opioïde. Pendant le sevrage progressif le patient pourra ressentir certains symptômes de manque, notamment des douleurs de sevrage. Il faut le prévenir de cette possibilité et lui expliquer que ces douleurs sont transitoires et ne sont pas un argument d'augmentation des doses ou d'arrêt du sevrage de l'opioïde (46).

Si le patient présente des douleurs résiduelles il faut se poser la question de l'indication et de la stratégie de prise en charge. La stratégie actuelle est-elle adaptée ? Les mesures complémentaires non pharmacologiques ont-elles été mises en place et ont-elles été bien menées par le patient ? La première étape sera la prise en charge efficace des douleurs résiduelles puis la réduction progressive des doses de l'opioïde. Parmi les douleurs résiduelles il existe l'hyperalgie induite par les opioïdes ; cette dernière est améliorée lors de la réduction progressive de l'opioïde (46).

Si plusieurs tentatives de réduction/arrêt de l'opioïde se sont soldées par un échec en médecine de ville, il est recommandé d'adresser le patient à un algologue spécialisé. L'algologue pourra si besoin changer d'opioïde pour s'orienter vers une molécule dont la diminution est plus facile. Ici aussi, il n'existe cependant pas de protocoles validés. Dans le cas d'une dépendance physique isolée le recourt à un addictologue n'est pas forcément justifié et doit être exceptionnel (46).

- La situation de mésusage :

Dans ce cas le patient doit systématiquement être dirigé vers un centre de la douleur ou un centre d'addictologie et bénéficier de l'avis d'un psychiatre pour identifier les causes et les facteurs de vulnérabilité qui entraînent le mésusage et les prendre en charge.

Suite à cette prise en charge psychiatrique, si le patient ne présente pas de douleur résiduelle, la diminution voire l'arrêt des opioïdes doit être envisagé. Le patient ne présentant pas de dépendance physique, l'arrêt net des opioïde est en théorie possible mais ce choc pourrait entraîner une rupture de l'alliance thérapeutique entre le patient et le corps médical, ce qui n'est pas souhaitable. Si le patient présente des douleurs résiduelles, l'équipe doit mettre en place des alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses permettant d'améliorer ces douleurs avant d'entreprendre le sevrage. Concernant le sevrage, le recours à la méthadone ou à la buprénorphine peut être envisagé après avis d'un spécialiste pour diminuer le craving et faciliter l'arrêt des opioïdes (46).

- La situation mixte : dépendance physique + mésusage :

Dans cette situation, il faut adresser le patient à un centre spécialisé : centre de la douleur et centre d'addictologie qui travailleront de manière coordonnée. La prise en charge s'articule autour de 3 axes :

○ La prise en charge de la dépendance physique et du mésusage :

La prise en charge doit cibler à la fois la consommation inadéquate du patient et la dépendance physique à l'opioïde. Les spécialistes décident, en accord avec le patient, soit de maintenir l'antalgie par les opioïdes (un changement de molécule peut être envisagé), soit d'entamer une réduction ou un arrêt progressif planifié. Si l'arrêt est décidé, un traitement de substitution par la buprénorphine ou la méthadone peut être envisagé d'emblée. En effet, la buprénorphine possède une utilisation simple, avec une prise orale journalière, et un risque de surdose quasi-nul. Son bénéfice thérapeutique est centré sur la réduction du craving et des symptômes du syndrome de sevrage.

- La prise en charge de la douleur résiduelle si elle existe :

Comme dans les situations précédentes, s'il existe une douleur résiduelle, il faut réévaluer la pertinence du traitement antalgique par un opioïde et envisager d'autres alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses. Conjointement, les algologues et les addictologues doivent décider si la prise en charge addictologique (le sevrage) peut se faire en même temps que la prise en charge de la douleur ou si le sevrage doit être retardé car le recours aux opioïdes reste indispensable.

Selon l'intensité de la douleur résiduelle on peut utiliser pour le sevrage la buprénorphine ou la méthadone. La buprénorphine a sa place en cas de douleur modérée, mais sa posologie doit être augmentée et fractionnée. La méthadone peut être intéressante dans les douleurs chroniques car elle possède des propriétés antalgiques plus fortes mais elle doit être considérée en dernière intention.

- La prise en charge des comorbidités associées :

Ces comorbidités peuvent être de plusieurs natures : sociales, psychiatriques ou addictologiques (présence d'autres addictions). Leur prise en charge s'intègre dans le plan de soin global du patient et permet le bon déroulement du sevrage et son maintien dans le temps.

Il n'existe pas de protocole validé détaillant la réduction progressive des opioïdes faibles, mais un groupe d'experts canadiens a émis plusieurs recommandations (49) :

- Concernant la réduction de dose : la dose journalière peut être réduite de 5 à 10% toutes les 2 à 4 semaines. Une fois atteint le tiers de la dose initiale, la réduction doit être ralentie à 5% toutes les 4 à 8 semaines

Une réduction plus lente, étalée sur une période supérieure à 6 mois doit être envisagée pour les patients présentant des comorbidités psychiatriques ou les patients consommateurs d'opioïdes depuis plus de 5 ans.

- Un traitement par un médicament de substitution aux opioïdes comme la méthadone, ou la buprénorphine (+/- naloxone) peut être utile chez les patients présentant des troubles liés à l'usage d'opioïdes, les patients avec des comorbidités psychiatriques ou les patients consommateurs depuis plus de 5 ans
- La rotation des opioïdes est aussi une piste de prise en charge et peut permettre de réduire de 25 à 50% la dose initiale (en équivalent de morphine)
- Chaque protocole doit être individualisé et discuté en amont avec le patient
- Un plan « porte de sortie » doit aussi être envisagé et discuté avec le patient car l'échec doit être envisagé (49)
- Des thérapies complémentaires doivent être proposées au patient : consultation en algologie, suivi multidisciplinaire, psychothérapie, activité physique, kinésithérapie, accompagnement social, prise en charge non médicamenteuse de l'insomnie/anxiété/dépression, prise en charge spécifique des symptômes de sevrage (49)

On retrouve d'autres recommandations sur la méthodologie de sevrage du tramadol après un usage prolongé (50). Ces pistes de prise en charge pourraient aussi être appliquées aux autres opioïdes faibles.

- La phase de préparation du sevrage est primordiale : il faut s'assurer de la motivation du patient et la soutenir.  
Un premier entretien avec le patient est nécessaire afin d'identifier son contexte de vie et les potentielles personnes ressources qui l'entourent ainsi que les effets recherchés lors de la prise de l'opioïde. Lors de cet entretien on rappelle au patient les bénéfices du sevrage et les difficultés qui pourront être rencontrées lors de l'arrêt.  
En plus de cet entretien initial, il faut prévoir des consultations de soutien qui permettront de réévaluer le protocole et d'ajuster la prise en charge des symptômes de sevrage.
- Lors de la phase de réduction des doses, une forme buvable de tramadol à libération immédiate peut être utilisé afin de permettre l'utilisation de doses faibles (1 goutte = 2,5 mg de tramadol).

- Il faut éviter de traiter les symptômes de sevrage par une benzodiazépine ou un autre opioïde. En cas de difficulté, il faut ralentir la réduction de dose et réadapter le calendrier de réduction des doses à la clinique du patient afin de ne pas mettre en péril le sevrage.
- Si l'arrêt progressif est impossible dans le contexte de la vie quotidienne, une hospitalisation en service d'addictologie peut être proposée afin de faciliter l'initiation du sevrage.
- En cas de dépendance, un traitement de substitution peut être utilisé afin de contrôler la prise de l'opioïde et de réduire les effets psychologiques non opioïdes. Le médicament de substitution sera par la suite arrêté de manière progressive. Les molécules de choix sont la buprénorphine et la méthadone.

Concernant la buprénorphine, elle est à débiter lors de l'apparition des premiers signes de sevrage, à la dose de 2 mg en sublingual, à renouveler une à deux fois si besoin. Cette dose sera ajustée dans un second temps.

Concernant la méthadone, elle est à privilégier quand l'effet antalgique de l'opioïde est recherché par le patient. Elle est à débiter lors de la réapparition de la douleur, à la dose de 10 mg par prise, à renouveler une à deux fois si besoin. Cette dose doit être réévaluée et augmentée avec précaution car il existe un risque d'augmentation rapide des concentrations entre le 4<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jour pouvant entraîner un surdosage. Un kit naloxone IM ou nasal doit être délivrer au patient.

En France, une étude menée en février 2012 était basée sur un questionnaire adressé à des médecins algologues et addictologues exerçant en CETD, UETD, CSAPA, ou ELSA. 101 médecins avaient répondu à cette sollicitation. 86% d'entre eux avaient déjà été sollicités pour un sevrage à un antalgique opioïde faible au cours de leur carrière (on peut cependant pointer du doigt un biais de sélection entraînant expliquant ce pourcentage élevé). 47% des sevrages concernaient la codéine, 37% le tramadol et 16% la poudre d'opium. Dans 84% des cas la stratégie adoptée a été une réduction progressive des doses, dans 8% une rotation des opioïdes, dans 6% une perfusion de kétamine et dans 2% des cas une thérapie par médicament de substitution au opioïdes. Ces pourcentages sont à nuancer car ils ne sont pas représentatifs des pratiques nationales, mais ils sont cependant le reflet de l'existence de la problématique du sevrage aux opioïdes faibles et de la nécessité d'harmoniser les protocoles pour une meilleure prise en charge des patients (51), (52).

### 3. Programmes de sensibilisation :

Il est indiscutable que l'éducation et l'information du patient a une place majeure dans le bon usage des opioïdes faibles afin d'accompagner les patients présentant une dépendance physique et d'éviter le mésusage. La sensibilisation et la formation continue de tous les professionnels qui gravitent autour du patient est aussi essentielle afin de promouvoir les bonnes pratiques et d'assurer une prise en charge optimale de chaque patient.

En France, on peut retrouver, une fiche de bon usage à destination des patients éditée par l'OFMA (annexe 1) et un guide édité par le réseau de prévention des addictions (RESPADD) à destination des professionnels de santé : « médicaments antalgiques opioïdes, ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire » (48).

Toujours en France, l'état a mis au point un Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 qui donne des axes de travail pour améliorer la prise en charge des patients dépendants. Dans ce plan on trouve plusieurs propositions concernant les addictions en général ; mais plusieurs points ciblent la consommation d'opioïdes, sans faire de distinction entre les opioïdes forts et faibles. Une des grandes propositions est l'amélioration de la formation initiale et la formation continue des professionnels de santé, notamment des médecins généralistes, qui se trouvent aujourd'hui peu formés à ces problématiques spécifiques (53). On retrouve aussi les propositions suivantes :

- Objectif 6.2 : renforcer l'implication des professionnels de premier recours dans l'accompagnement des patients présentant des addictions : « porter une attention particulière à la formation concernant la prescription d'antalgiques opiacés ainsi que la prise en charge des patients dépendants aux opiacés »
- Objectif 6.3 : développer les recommandations de bonnes pratiques en addictologie et en favoriser l'appropriation : « programmer en partenariat avec la HAS la poursuite de l'actualisation et/ou de l'élaboration de référentiels d'intervention en addictologie »
- Objectif 7.4 : prévenir les surdoses : « promouvoir le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes afin de prévenir les mésusages et les intoxications »
- Objectifs 13.4 : renforcer les mécanismes de détection et d'alerte sur les nouvelles substances psychoactives, notamment les opioïdes de synthèse

Plusieurs de ces objectifs sont communs à ceux abordés dans la feuille de route 2019-2022 « prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes » (54). On retrouve aussi d'autres axes de travail

pour améliorer la prise en charge de l'addiction aux opioïdes, intrinsèquement liée au risque de surdose :

- Améliorer les pratiques professionnelles : élaboration de recommandations et d'un guide du parcours des soins d'un patient douloureux chronique, inclure des messages d'aide sur le bon usage des opioïdes via les logiciels d'aide à la prescription, diffuser des outils validés, renforcer la formation initiale
- Assurer l'accès aux soins des usagers dépendants aux opioïdes : renforcer l'accès aux TSO, renforcer l'implication des professionnels de premier recours, améliorer la connaissance du dispositif d'addictologie par les professionnels de santé
- Impliquer les usagers et leur entourage : mettre à disposition de la documentation via les prescripteurs et les pharmaciens d'officines et les pharmaciens hospitaliers
- Mettre en réseau l'ensemble des acteurs au niveau territorial et favoriser les actions coordonnées de proximité
- Renforcer le système de vigilance, d'alerte et de réponse

Enfin, le réseau canadien de déprescription (le CaDeN, Canadian Deprescribing network) met à disposition plusieurs outils sur son site internet. Certains de ces outils sont à destination du corps médical, avec notamment des guides et des propositions de protocoles de sevrage (49), et d'autres sont à destination des patients, avec notamment une brochure d'informations pour réduire les risques dû à la consommation d'opioïdes et gérer sa douleur en toute sécurité (55). La rédaction de ce type de documents est un objectif du programme HAS 2019 pour la prise en charge du patient douloureux chronique.

### **III. État des lieux sur la consommation d'opioïdes faibles en France et ses conséquences :**

L'ANSM a publié en février 2019 un rapport qui fait le point sur la consommation des antalgiques opioïdes et leur usage problématique (2). De plus, en France, il existe plusieurs programmes d'observation liés aux systèmes de pharmacovigilance et d'addictovigilance qui permettent de recueillir des données afin d'évaluer la consommation des antalgiques opioïdes et leurs conséquences. Parmi ces enquêtes on retrouve :

- L'enquête DRAMES : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
- L'enquête DTA : Décès toxique par antalgiques
- L'enquête OPEMA : Programme d'observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire
- L'enquête OPPIDUM : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
- L'enquête ASOS : antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées
- L'enquête OSIAP : Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible
- Les Nots : Notifications spontanées

Dans cette partie nous aborderons les chiffres issus de ce rapport et des différentes enquêtes afin de quantifier l'usage des opioïdes faibles en France et d'évaluer leur part d'imputabilité dans les accidents liés aux antalgiques.

#### **1. Données de consommation :**

En France, en 2017, les antalgiques opioïdes faibles représentaient 20% des antalgiques consommés, derrière les antalgiques non opioïdes qui représentaient 78% de la consommation. En 2015, on estime que 17,1% des Français ont reçu au moins un remboursement pour un opioïde ; cela correspond à un total de 9 966 944 personnes.

Les trois opioïdes les plus consommés en France sont nos trois opioïdes faibles d'intérêt : le tramadol, premier opioïde consommé en ville et à l'hôpital, la codéine qui se place en deuxième et la poudre d'opium en troisième. La consommation de tramadol seul ou en association en ville a augmenté de 68% entre 2006 et 2017, et tend à se stabiliser depuis 2013. La consommation de codéine a elle aussi augmenté de 84% en ville entre 2006 et 2014 puis a

diminué de 30% entre 2016 et 2017. Concernant la poudre d'opium, sa consommation a été multipliée par deux en ville et par trois à l'hôpital en 10 ans.

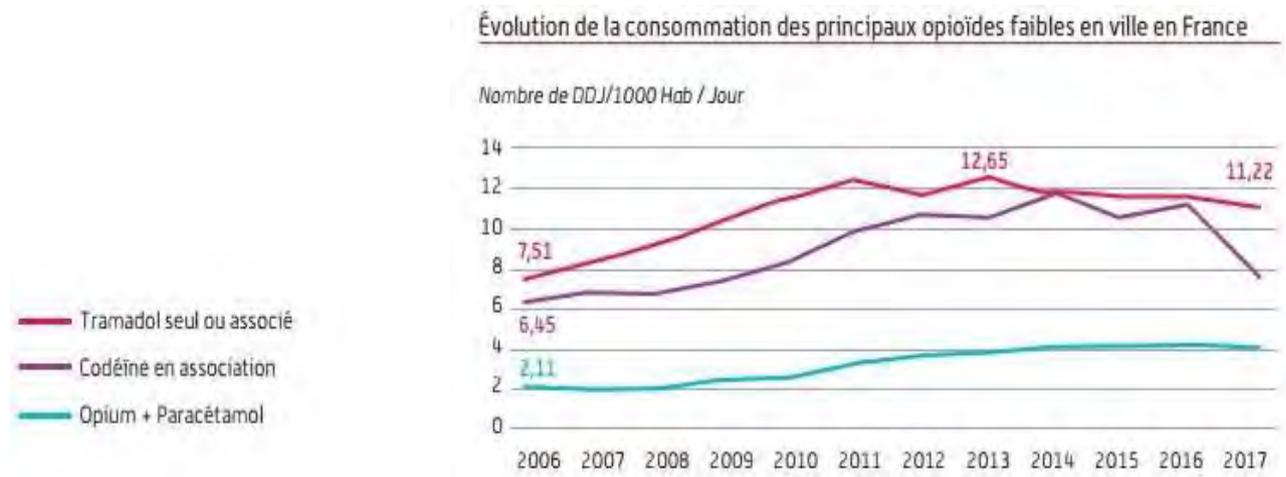


Figure 10 : Evolution de la consommation des opioïdes faibles en ville entre 2006 et 2017 (2)

Grace aux données de remboursements de l'assurance maladie, l'étude DANTE a permis de décrire l'utilisation des antalgiques opioïdes faibles :

- On a pu chiffrer la quantité de patients dits « consommateurs chronique d'opioïdes faibles » en 2015. Ces patients sont considérés comme « consommateurs chronique » s'ils ont reçu au moins 9 délivrances d'opioïdes faibles dans l'année. Ils représentent 6,6% des patients ayant reçu au moins un antalgique opioïde dans l'année.
- On a aussi pu récolter des données sur les spécialités des prescripteurs : En 2017 les médecins généralistes représentaient 86,3% des prescripteurs d'opioïdes faibles, suivi par les dentistes (2,3%), les rhumatologues (2,2%) et les chirurgien orthopédistes (1,9%).

On peut aussi noter qu'en 2015, la primo-prescription des opioïdes faibles était établie dans 59,1% des cas par un médecin généraliste et dans 20% des cas par un praticien hospitalier.

## 2. Données de pharmacovigilance :

La banque nationale de pharmacovigilance nous renseigne sur plusieurs éléments concernant les opioïdes faibles et leur impact. Entre 2005 et 2016 :

- On recense 2 762 cas d'intoxication secondaire à un opioïde. 49% de ces intoxications sont dû à un opioïde faible et 4% à un opioïde faible associé à un fort. Le tramadol est la substance la plus impliquée dans ces intoxications.
- Le nombre de notifications pour intoxication au tramadol a augmenté de 139% et celui concernant la poudre d'opium a augmenté de 757%.
- On compte 304 décès par intoxication à un opioïde dont 29% par un opioïde faible et 7,5% par l'association d'un opioïde faible à un fort. Les cas imputés aux opioïdes faibles seuls sont majoritairement des femmes (53%). Le tramadol est la substance la plus impliquée dans ces décès par surdose accidentelle, devant la morphine et la codéine.

Le programme de médicalisation des systèmes d'information, PMSI, a été exploité par l'OFMA afin d'extraire des données concernant le nombre d'hospitalisations en lien avec une intoxication accidentelle aux antalgiques opioïdes. Entre 2000 et 2017, ce nombre a augmenté de 167%, passant de 15 (n= 881) à 40 (n= 2586) hospitalisations pour un million d'habitants.

Concernant les décès secondaires aux antalgiques, l'enquête DTA de 2019 a recensé 154 cas de décès dû à un médicament antalgique. 145 correspondent à des décès directs et 10 à des décès indirects. Parmi les cas de décès indirects, 6 sont imputables au tramadol. Parmi les cas de décès direct, 43% sont imputable au tramadol, et 22% à la codéine (36% à la morphine) (56).

Entre 2005 et 2016,  
49% des  
intoxications par  
antalgiques sont  
dues à un opioïdes  
faible

29% des décès  
causés par un  
antalgique sont dû à  
un opioïde faible

43% des décès  
directs imputables à  
un antalgique sont  
dû au tramadol

Entre 2005 et 2016  
les notifications  
d'intoxication  
concernant le  
tramadol ont  
augmenté de 139%  
et de 757% pour  
l'opium

### 3. Données d'addictovigilance et de mésusage :

L'enquête DRAMES permet le recueil des cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives. En 2019, les services d'addictovigilance ont inclus 503 dossiers dans cette étude. Le tramadol apparait comme la deuxième molécule mise en cause dans les cas de décès dû aux opioïdes licites (hors médicaments de substitution aux opiacés), derrière la morphine. La codéine arrive quant à elle en 4<sup>e</sup> position et est en nette diminution depuis 2017 suite à son changement de réglementation (57).

L'enquête OPEMA, menée par des médecins généralistes, permet d'améliorer la connaissance sur les sujets abuseurs et l'évaluation de leur consommation de substances psychoactives (hors tabac et alcool). En 2015, parmi les 1040 dossiers inclus, 12% étaient dû à un médicament. Le tramadol représentait 29% des médicaments incriminés. On peut aussi noter que la codéine était le médicament dont l'usage était le plus détourné (58).

L'enquête OSIAP permet de faire un point sur les molécules les plus demandées dans les ordonnances falsifiées en France. En 2020 la codéine, dans les spécialités antitussives, arrivait en 2<sup>e</sup> position et représentait 23,2% des médicaments demandés. Le tramadol était en 4<sup>e</sup> position (12,3%) et la codéine associée au paracétamol en 6<sup>e</sup> position (7,2%)(59).

L'enquête OPPIDUM permet le recueil d'informations concernant la consommation de substances psychoactives dans un contexte d'usage détourné. En 2020, les médicaments opioïdes représentaient 4% des consommations. Le tramadol arrivait en 2<sup>e</sup> position : sa consommation était en légère baisse entre 2019 et 2020 alors qu'elle était en perpétuelle augmentation depuis 2016. La codéine arrivait en 3<sup>e</sup> position devant l'oxycodone (60).

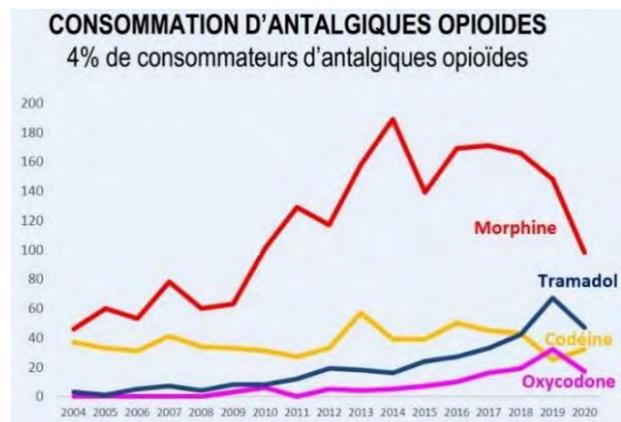


Figure 11 : Evolution de l'usage détourné des médicaments opioïdes (enquête OPPIDUM 2020)

En France une étude a été réalisée en avril 2019 dans 86 officine du Roussillon afin d'évaluer le mésusage dans une population de patients (61). Un questionnaire a été proposé à 5 patients dans chaque pharmacie. Afin d'être inclus dans cette étude, les patients devaient être majeurs et traités par un opioïde (faible ou fort) depuis plus de 3 mois pour la prise en charge

d'une douleur non cancéreuse. Le questionnaire permettait le recueil de différentes données : âge, sexe, niveau d'éducation, lieu de vie, type de douleur, durée de la douleur, évaluation de la douleur par un score, comorbidités associées, consommation d'alcool ou de substances psychoactives, médicaments antalgiques utilisés, et spécialité du prescripteur. Les patients remplissaient aussi un exemplaire du POMI afin de scorer et dépister le mésusage. Sur l'effectif total (n= 579) 73,2% des patients avaient une prescription d'opioïdes faibles. Sur un total de 399 patients ayant répondu au POMI, 181 soit 45,36% avaient un score  $\geq 2$  et 64 soit 16,04% avaient un score  $\geq 4$ . Plus précisément, chez les 303 patients consommateurs d'opioïdes faibles, 40 avaient un score  $\geq 4$  ; ce qui correspond à 13,20% de ce groupe de patients (en comparaison à 21,48% des patients consommateurs d'opioïdes forts).

Ces données sont seulement indicatives car l'étude est de petite envergure, mais elle montre bien la problématique du mésusage des opioïdes, mêmes faibles et la place que peut avoir le pharmacien d'officine dans son dépistage. Le rôle du pharmacien sera développé dans la partie 5 de cette thèse.

**A travers ces chiffres on illustre les conséquences de l'utilisation des opioïdes faibles en termes d'intoxications, d'abus, ou de décès. Leur impact en France est certes moins problématique que ce que l'on peut observer aux Etats-Unis ou en Afrique par exemple, mais ces molécules sont omniprésentes dans les enquêtes de pharmacovigilance et d'addictovigilance.**

**Il faut être responsable dans ses pratiques et ne pas céder à une certaine « opiophobie » et stopper leur prescription, mais il faut améliorer l'accompagnement des patients et continuer la surveillance via les systèmes de vigilance français. Cette surveillance a par exemple permis de mettre en lumière l'importance de l'usage détourné de la codéine, autrefois disponible sans ordonnance dans certaines spécialités, et les accidents qui en ont découlés. La réglementation a donc été changée, avec obtention uniquement sur ordonnance, afin d'encadrer son accès. De plus, en raison de l'évolution des données d'addictovigilance sur les usages problématiques du tramadol, sa réglementation a elle aussi évolué : depuis avril 2020, une prescription de tramadol n'est renouvelable que pour une durée maximale de 3 mois.**

#### **IV. Étude observationnelle descriptive en officine :**

En officine, la délivrance d'opioïdes faibles est très courante. La majorité des patients reçoivent ces antalgiques pour une courte durée lors d'un épisode douloureux aigu. D'autres consomment ces antalgiques de manière prolongée avec des ordonnances renouvelables. La question qui se pose pour les usagers chroniques, en plus de la pertinence du traitement, est le développement d'une dépendance physique et le risque de bascule vers des troubles de l'usage. Il y a peu de données sur les difficultés rencontrées par les patients à arrêter la prise chronique d'un opioïde faible. A notre connaissance, il n'y a pas d'étude, en France, ayant permis le recueil de ces données dans la patientèle d'une officine. L'objectif de cette étude était donc de recueillir des données concernant les patients consommateurs chroniques d'opioïdes faibles afin de détecter des signes de dépendance physique. La détection de ces signes en officine permettra de développer dans la dernière partie de cette thèse les points sur lesquels le pharmacien pourrait intervenir pour améliorer la prise en charge des patients.

Titre du projet : Etude observationnelle en officine sur la dépendance physique aux antalgiques opioïdes faibles (tramadol, codéine et poudre d'opium) en relation avec la persistance de leur prise.

Le protocole complet est retrouvé en Annexe 2.

Cette étude présente plusieurs objectifs :

- Objectif principal : Identifier la part de patients pour lesquels on détecte des signes de dépendance physique parmi les patients traités au long cours par un opioïde faible. Et évaluer si la part de patient présentant ces troubles est comparable pour les trois molécules étudiées.
- Objectifs secondaires :
  - Décrire le profil des prescriptions : spécialités des prescripteurs, durée moyenne de traitement
  - Décrire le profil des patients : âge, sexe, ALD (Affection Longue Durée)
  - Etudier les modalités de rédaction de posologie : quelle est la part des ordonnances pour lesquelles le traitement est proposé en prise « si besoin »

- Décrire les effets indésirables déclarés par les patients lors de la prise au long cours d'opioïde faible

## 1. Protocole de recherche :

Cette étude a été menée dans une officine de quartier. Le recueil de données a commencé en avril 2020 après le changement de réglementation du tramadol limitant sa prescription à 3 mois maximum. Toutes les facturations datant du 1<sup>e</sup> avril 2020 au 31 décembre 2020 concernant un médicament contenant du tramadol, de la codéine ou de la poudre d'opium ont été analysées et leurs caractéristiques conciliées dans un fichier Excel : âge et sexe du patient, spécialité du prescripteur, médicament prescrit, dosage, posologie, rédaction exacte du prescripteur, prescription pour une ALD, durée de prescription.

Les patients ont été classés en deux groupes :

- Les patients dont la prise est de courte durée, c'est-à-dire inférieure à trois mois.
- Les patients dont la prise est considérée comme chronique, c'est-à-dire supérieure ou égale à une période de trois mois continu ou discontinu ; si seulement les délivrances des médicaments ne sont pas plus espacées que de deux mois. Si un patient arrête plus de deux mois un médicament on considère qu'il est complètement sevré, la période d'exposition s'arrête.

Un questionnaire composé de 10 questions a été proposé aux patients identifiés comme consommateurs chronique. Ils y ont répondu à domicile, et l'ont rapporté à la pharmacie. Ce questionnaire est retrouvé en Annexe 3. Les données issues des réponses des patients ont été conciliées dans un fichier Excel : motif de la prise, effets secondaires, tentative d'arrêt, signes de dépendance physique, effets psychoactifs, motif de la prise au long cours, désir d'arrêt, impact négatif sur leur vie, durée d'exposition totale aux opioïdes faibles, protocole d'arrêt s'il existe. Un espace d'expression libre permettait aux patients de donner plus d'informations s'ils le désiraient.

Les questions 6, 7 et 8 du questionnaire permettaient de détecter des signes de dépendance physique :

- La question 6 apportait des informations sur la tentative d'arrêt de l'opioïde faible : arrêt progressif ou non ? Présence de difficultés lors de l'arrêt de l'opioïde ? Si le patient annonçait avoir eu des difficultés lors de l'arrêt il était classé dans le groupe « dépendance physique ».
- La question 7 permettait de savoir pourquoi une tentative d'arrêt n'avait pas été envisagée.
- La question 8 permettait de connaître les raisons de l'échec de la tentative d'arrêt de l'opioïde. Les items de cette question correspondaient à différents symptômes du syndrome de sevrage : apparition de nouvelles douleurs, anxiété, troubles du sommeil, dépression, sentiment de manque difficile à surmonter

D'après les réponses à ces questions nous avons classé les patients dans 3 groupes :

- Le groupe 1 : les patients se déclarant spontanément dépendants à l'opioïde (réponse à la question 7 « je me sens dépendant de ce médicament »).
- Le groupe 2 : les patients présentant une dépendance physique d'après leurs réponses aux question 8 (symptômes de sevrage) et 6 (difficulté d'arrêt).
- Le groupe 3 : patients pour lesquels on ne détecte pas de signes de dépendance physique grâce au questionnaire.

Les analyses statistiques des variables qualitatives ont été effectuées grâce au test de Chi deux.

## 2. Profil des patients, des prescripteurs et des prescriptions :

Les caractéristiques sociodémographiques des patients mais aussi les spécialités des médecins prescripteurs et les caractéristiques des ordonnances ont été recueillies à partir des données de facturations durant une période de 9 mois (du 1<sup>er</sup> avril 2020 au 31 décembre 2020).

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques des patients, spécialités des médecins et données de prescriptions

| N= 313                            | Total<br>N= 313 | Tramadol<br>N= 111 | Codéine<br>N= 69 | Poudre d'opium<br>N= 133 |
|-----------------------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------------|
| <b>SEXE</b>                       |                 |                    |                  |                          |
| Femmes                            | 185 (59,1%)     | 60 (54,1%)         | 48 (69,6%) *     | 77 (57,9%)               |
| Hommes                            | 128 (49,9%)     | 51 (45,9%)         | 21 (30,4%)       | 56 (42,1%)               |
| <b>AGE</b>                        |                 |                    |                  |                          |
| <18 ans                           | 1 (0,32%)       | 1 (0,90%)          | 0                | 0                        |
| 18 – 25 ans                       | 19 (6,07%)      | 5 (4,50%)          | 6 (8,70%)        | 8 (6,02%)                |
| 26 – 45 ans                       | 91 (29,07%)     | 34 (30,63%)        | 21 (30,43%)      | 36 (27,07%)              |
| 46 – 55 ans                       | 54 (17,24%)     | 19 (17,12%)        | 14 (20,29%)      | 21 (15,79%)              |
| 56 – 65 ans                       | 36 (11,50%)     | 12 (10,81%)        | 9 (13,04%)       | 15 (11,28%)              |
| 66 – 75 ans                       | 46 (14,70%)     | 17 (15,32%)        | 8 (11,60%)       | 21 (15,79%)              |
| 76 – 89 ans                       | 56 (17,90%)     | 21 (18,92%)        | 10 (14,49%)      | 25 (18,79%)              |
| >90 ans                           | 10 (3,20%)      | 2 (1,80%)          | 1 (1,45%)        | 7 (5,26%)                |
| Moyenne d'âge                     | 55,7 ans        | 55,9 ans           | 52,6 ans         | 57,13 ans                |
| Age médian                        | 54 ans          | 52.5               | 51 ans           | 57 ans                   |
| <b>SPECIALITE DU PRESCRIPTEUR</b> |                 |                    |                  |                          |
| Médecin généraliste               | 202 (64,54%)    | 57 (51,35%)        | 50 (72,46%)**    | 95 (71,43%) **           |
| Service d'urgences                | 32 (10,22%)     | 10 (9,01%)         | 6 (8,70%)        | 16 (12,03%)              |
| Dentiste                          | 7 (2,24%)       | 1 (0,90%)          | 4 (5,80%)        | 2 (1,50%)                |
| Médecin spécialiste \$ :          | 72 (23%)        | 43 (38,74%)        | 9 (13,04%)***    | 20 (15,04%)              |
| <b>DUREE DE PRESCRIPTION</b>      |                 |                    |                  |                          |
| 0 à 7 jours                       | 97 (30,99%)     | 37 (33,33%)        | 23 (33,33%)      | 37 (27,82%)              |
| 8 à 15 jours                      | 89 (28,43%)     | 25 (22,52%)        | 14 (20,29%)      | 50 (37,60%) *            |
| 16 à 28 jours                     | 44 (14,06%)     | 21 (18,92%)        | 10 (14,49%)      | 13 (9,77%) *             |
| 1 mois renouvelable               | 20 (6,39%)      | 12 (10,81%)        | 4 (5,80%)        | 4 (3,01%)*               |
| Sans durée                        | 63 (20,13%)     | 16 (14,41%)        | 18 (26,09%)      | 29 (21,80%)              |
| <b>SI BESOIN ?</b>                |                 |                    |                  |                          |
| En « si besoin »                  | 118 (37,70%)    | 51 (45,95%)        | 28 (40,58%)      | 39 (29,32%) **           |

|                       |              |                 |             |              |
|-----------------------|--------------|-----------------|-------------|--------------|
| Dont généralistes     | 70 (59,32%)  | 19 (37,25%)     | 19 (67,86%) | 32 (82,05%)  |
| Autres prescripteurs  | 48 (40,68%)  | 32 (62,75%)     | 9 (32,14%)  | 7 (17,95%)   |
| Prise systématique    | 195 (62,3%)  | 60 (54,05%)     | 41 (59,42%) | 94 (70,68%)  |
| <b>ALD ?</b>          |              |                 |             |              |
| Prescription en ALD   | 14 (6,07%)   | 9 (8,11%)       | 3 (4,35%)   | 2 (1,50%) *  |
| Prescription hors ALD | 199 (93,93%) | 102<br>(91,89%) | 66 (95,65%) | 131 (98,50%) |

§ : anesthésiste, chirurgien (orthopédie, viscéral, oral, ORL, plastique, neurologie), SSR, rhumatologue, sage-femme, gynécologue, urologue, SOS médecin, gastro-entérologue, psychiatre, ophtalmologiste, oncologue

\*P < 0,05    \*\* P < 0,01    \*\*\* P < 0,001

Les données ont été comparées en utilisant le tramadol comme molécule de référence.

L'effectif total est de 313 patients. Les femmes sont majoritaires pour toutes les substances.

La **répartition par tranches d'âge** tout sexe confondu est la suivante : On remarque que la tranche d'âge la plus représentée est la tranche des **26 – 45 ans** pour les trois molécules.

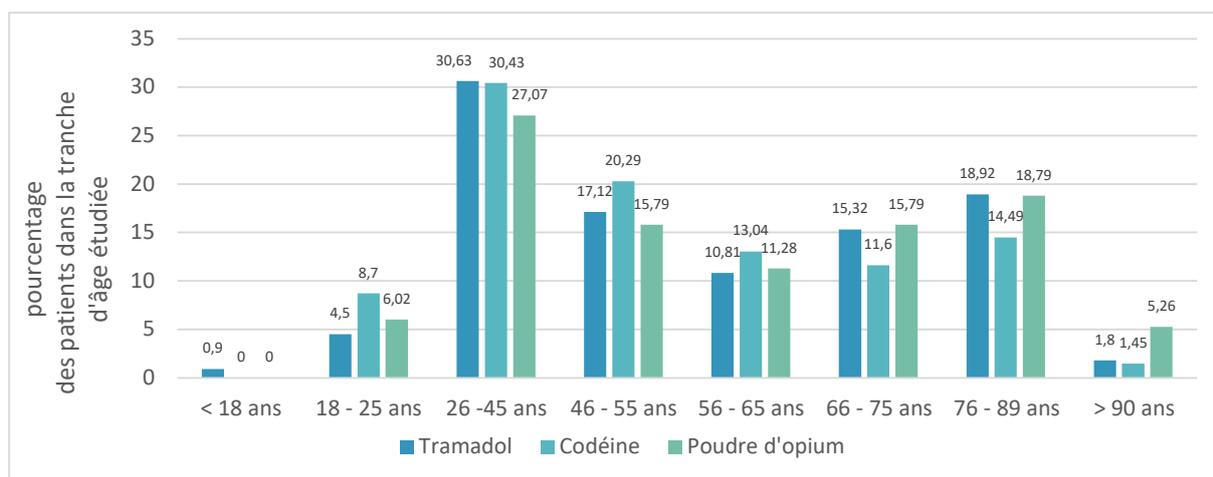


Figure 12 : Répartition de l'âge des patients par molécule

**Spécialité des prescripteurs :** les praticiens ont été classés dans plusieurs catégories : médecins généralistes, services d'urgences, dentistes, ou médecins spécialistes. On compte au total 69 médecins généralistes différents dans cette étude.

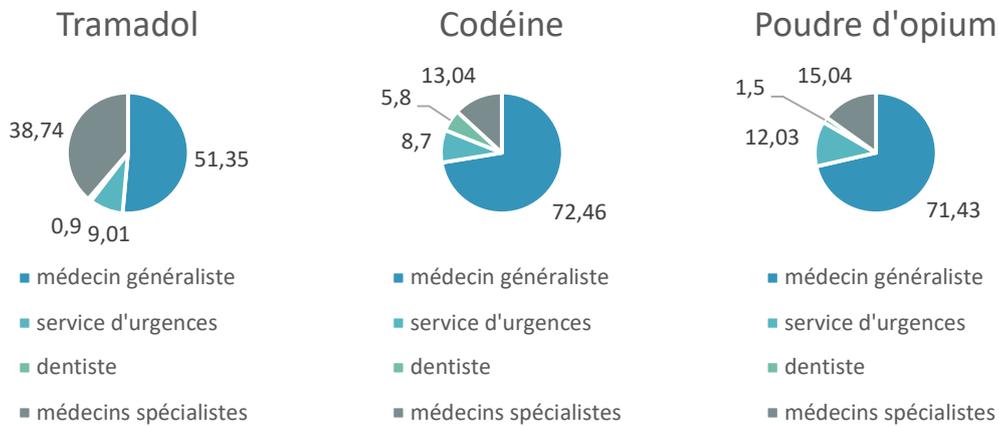


Figure 13 : Répartition en pourcentage du type de prescripteur par molécule

**Durée moyenne de traitement selon les molécules :**

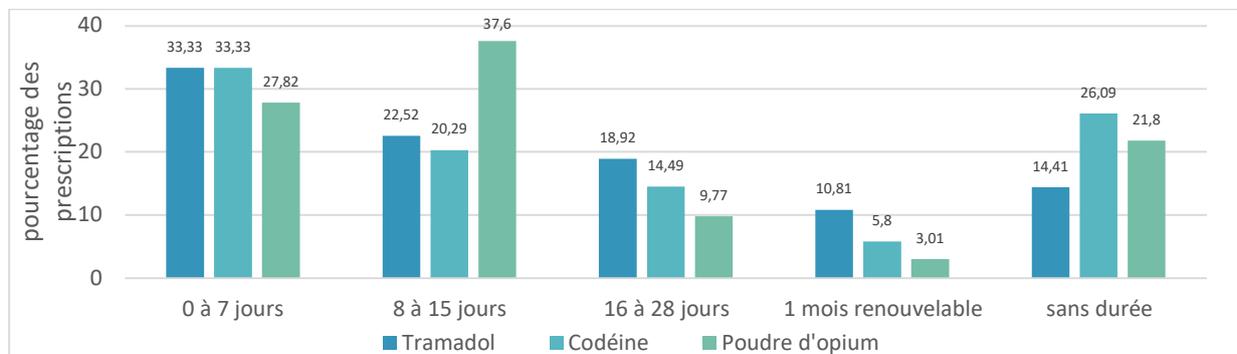


Figure 14 : Durée de prescription selon la molécule utilisée

**Sur les 313 dossiers étudiés on retrouve au total 63 prescriptions sans durée de traitement, ce qui correspond à 20,13% des ordonnances.** La part d'ordonnances rédigées sans durée de traitement varie entre 14% (tramadol) et 26% (codéine), alors même que cette mention est obligatoire.

Tableau 2 : Données concernant les prescriptions sans durée de traitement

| Prescriptions sans durée              | Total<br>N= 63 | Tramadol<br>N= 16 | Codéine<br>N= 18             | Poudre d'opium<br>N= 29    |
|---------------------------------------|----------------|-------------------|------------------------------|----------------------------|
| Médecin généraliste                   | 42 (66,67%)    | 9 (56,25%)        | 12 (66,67%)                  | 21 (72,41%)                |
| Urgences                              | 8 (12,70%)     | 3 (18,75%)        | 1 (5,56%)                    | 4 (13,80%)                 |
| Médecin spécialiste                   | 10 (15,87%)    | 4 (25%)           | 3 (16,67%)                   | 3 (10,34%)                 |
| Dentiste                              | 3 (4,76%)      | 0                 | 2 (11,10%)                   | 1 (3,45%)                  |
| Posologie avec prise en « si besoin » | 44 (69,84%)    | 14 (87,50%)       | 11 (61,11%)                  | 19 (65,52%)                |
| Posologie avec prise en systématique  | 16 (25,40%)    | 2 (12,50%)        | 5 (27,78%)                   | 9 (31,03%)                 |
| Pas de posologie                      | 3 (4,76%)      | 0                 | 2 (généralistes)<br>(11,11%) | 1 (généraliste)<br>(3,45%) |

On remarque que la plupart des ordonnances sans durée de traitement son rédigées par des médecins généralistes (66,67%). La majorité des ordonnances sans durée étaient aussi rédigées en « si besoin » (69,84%). On a détecté 3 ordonnances ne comportant ni durée de prescription si posologie.

Dans notre étude **37,70% des prescriptions sont en « si besoin »**. Dans toutes ces prescriptions en « si besoin », le prescripteur a fixé la dose par prise, l'intervalle de prise et la posologie journalière maximum afin d'encadrer et de sécuriser l'usage. Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé de recommandations concernant la prescription en « si besoin ». Dans notre étude, la poudre d'opium est significativement plus souvent prescrite en « si besoin » que le tramadol.

Dans 14 ordonnances l'antalgique est prescrit dans le cadre d'une ALD ce qui correspond à 4,47% des dossiers.

### 3. Données concernant la prise au long cours et la détection de signes d'une dépendance physique :

La deuxième partie de l'étude concerne les patients ayant été classés dans le groupe « consommateurs au long cours d'opioïdes faibles ». Les données proviennent à la fois de l'historique de facturation de la pharmacie et des informations que le patient a transmis dans le questionnaire.

Les effectifs de cette partie de l'étude sont plus faibles : 15 patients pour le tramadol, 9 pour la codéine et 7 pour la poudre d'opium. Les caractéristiques sociodémographiques des patients, les spécialités des médecins et les caractéristiques des prescriptions sont retrouvées dans le tableau 3 qui suit.

*Tableau 3 : Données concernant tous les patients consommateurs au long cours :*

|                                | Total<br>N= 31 | Tramadol<br>N= 15 | Codéine<br>N= 9 | Poudre d'opium<br>N= 7 |
|--------------------------------|----------------|-------------------|-----------------|------------------------|
| <b>SEXE</b>                    |                |                   |                 |                        |
| Femmes                         | 22 (70,97%)    | 12 (80%)          | 7 (77,78%)      | 3 (42,86%)             |
| Hommes                         | 9 (29,03%)     | 3 (20%)           | 2 (22,22%)      | 4 (57,14%)             |
| <b>AGE</b>                     |                |                   |                 |                        |
| <18ans                         | 0              | 0                 | 0               | 0                      |
| 18 – 25 ans                    | 0              | 0                 | 0               | 0                      |
| 26 – 45 ans                    | 2 (6,45%)      | 0                 | 0               | 2 (28,57%)             |
| 46 – 55 ans                    | 5 (16,13%)     | 1 (6,67%)         | 3 (33,33%)      | 1 (14,29%)             |
| 56 – 65 ans                    | 2 (6,45%)      | 1 (6,67%)         | 1 (11,11%)      | 0                      |
| 66 – 75 ans                    | 5 (16,13%)     | 3 (20%)           | 2 (22,22%)      | 0                      |
| 76 – 89 ans                    | 16 (51,62%)    | 9 (60%)           | 3 (33,33%)      | 4 (57,14%)             |
| >90ans                         | 1 (3,22%)      | 1 (6,67%)         | 0               | 0                      |
| <b>PRIMO-<br/>PRESCRIPTEUR</b> |                |                   |                 |                        |
| Généraliste                    | 29 (93,55%)    | 14 (93,33%)       | 8 (88,89%)      | 7 (100%)               |
| Spécialiste                    | 2 (6,45%)      | 1 (6,67%)         | 1 (11,11%)      | 0                      |

| <b>PRESCRIPTEUR QUI<br/>RENOUVELLE</b> |             |             |            |            |
|--|-------------|-------------|------------|------------|
| Généraliste identique                  | 24 (77,42%) | 11 (73,33%) | 7 (77,78%) | 6 (85,71%) |
| Autre généraliste                      | 5 (16,13%)  | 3 (20%)     | 1 (11,11%) | 1 (14,29%) |
| Généraliste relais d'un<br>spécialiste | 2 (6,45%)   | 1 (6,67%)   | 1 (11,11%) | 0          |
| Spécialiste                            | 0           | 0           | 0          | 0          |
| <b>DUREE DE<br/>CONSUMMATION</b>       |             |             |            |            |
| 3 à 6 mois                             | 13 (41,94%) | 5 (33,33%)  | 3 (33,33%) | 5 (71,43%) |
| 7 à 12 mois                            | 4 (12,90%)  | 3 (20%)     | 0          | 1 (14,29%) |
| 13 à 18 mois                           | 5 (16,13%)  | 3 (20%)     | 1 (11,11%) | 1 (14,29%) |
| 19 à 24 mois                           | 0           | 0           | 0          | 0          |
| 2 à 10 ans                             | 7 (22,58%)  | 2 (13,33%)  | 5 (55,55%) | 0          |
| Plus de 10 ans                         | 2 (6,45%)   | 2 (13,33%)  | 0          | 0          |

Dans cette population de patients consommateurs chronique d'opioïdes faibles, la tranche d'âge la plus représentée est celle des **78-89 ans**.

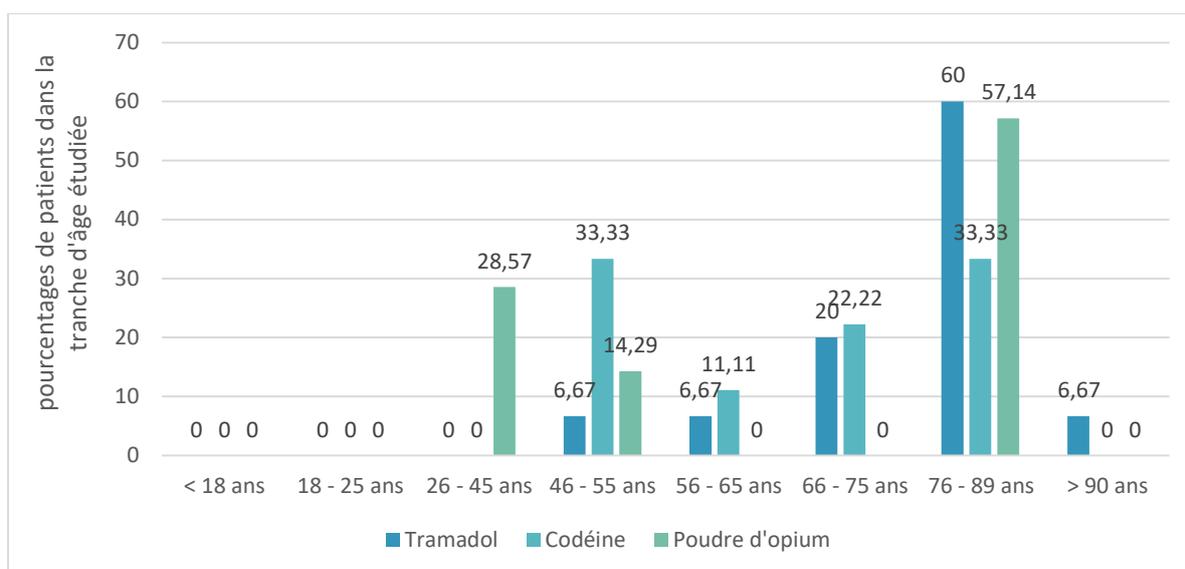


Figure 15 : Répartition des tranches d'âge par molécule

Les prescripteurs qui renouvellent le traitement de ces patients tous sont des médecins généralistes.

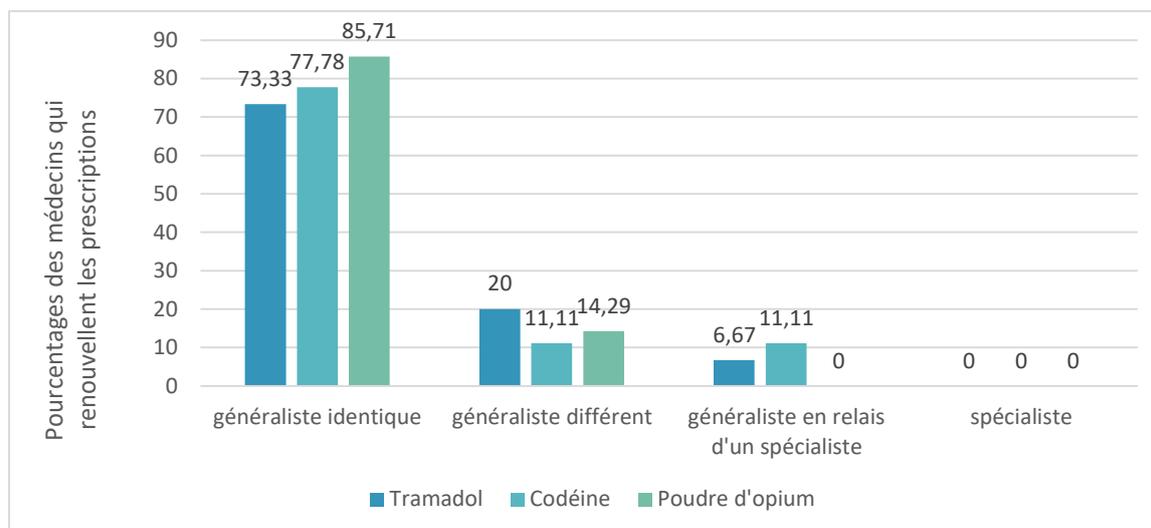


Figure 16 : Répartition des praticiens qui renouvellent le traitement

Taux de réponse au questionnaire : Tous les patients consommateur chronique n'ont pas pu ou souhaité répondre au questionnaire proposé ; le nombre de réponses varie d'un groupe à l'autre :

- 10 réponses soit 66,66% de l'effectif pour le groupe tramadol.
- 9 réponses soit 100% de l'effectif pour le groupe codéine.
- 3 réponses soit 42,86% de l'effectif pour le groupe poudre d'opium.

Dans le groupe tramadol, 2 patients ont été perdu de vue, 1 a refusé de répondre au questionnaire et 2 étaient trop confus pour y répondre de manière autonome. Dans le groupe poudre d'opium, 3 patients ont été perdus de vue et 1 a refusé de répondre au questionnaire. Les patients perdus de vue n'ont pas eu connaissance de ce projet de thèse et du questionnaire.

Concernant le profil des patients ayant refusé et les raisons de ces refus :

- Le patient consommateur de tramadol était une femme de 57 ans, consommatrice d'Ixprim® (4 comprimés par jour) depuis 17 mois. Elle a accepté de remplir le questionnaire à domicile puis a finalement refusé de le rendre après en avoir pris connaissance. Elle n'a pas donné d'explications précises sur ce choix. Pendant la période de l'étude sa consommation d'opioïde faible n'a pas évolué.
- Le patient consommateur de poudre d'opium (Izalgi® 6 comprimés par jour) était un homme de 35 ans, consommateur depuis 5 mois. Il n'a pas souhaité répondre au

questionnaire sans donner de raisons à ce refus. Dans ses autres traitements on retrouve la prégabaline (Lyrica®) 100mg, 1 comprimé le matin et 1 le soir ainsi que la venlafaxine 37,5mg LP 1 comprimé le matin et 1 le soir. Cette association de traitements pourrait correspondre à la prise en charge de douleurs neuropathiques résistantes. On note que ce patient présente un profil différent de la majorité des autres patients consommateurs chronique de cette étude : c'est un homme, jeune.

Le contexte de ces deux refus pose question : ces patients présentaient ils un trouble de l'usage et n'étaient peut-être pas disposés à engager un dialogue ?

Les données issues du questionnaire sont retrouvées dans le tableau 4 qui suit.

Tableau 4 : Données issues du questionnaire patient :

|  | Total<br>N= 22 | Tramadol<br>N= 10 | Codéine<br>N= 9 | Poudre<br>d'opium<br>N= 3 |
|--|----------------|-------------------|-----------------|---------------------------|
| <b>INDICATION DE LA PRIMO-PRESCRIPTION</b> |                |                   |                 |                           |
| Douleurs musculosquelettiques              | 13 (59,09%)    | 7 (70%)           | 6 (66,67%)      | 0                         |
| - Dont dorsale                             | 4              | 3                 | 1               |                           |
| - Dont post-opératoire/traumatique         | 6              | 5                 | 1               |                           |
| Douleur neuropathique                      | 5 (22,73%)     | 2 (20%)           | 2 (22,22%)      | 1 (33,33%)                |
| Douleur arthrosique                        | 4 (18,18%)     | 2 (20%)           | 1 (11,11%)      | 1 (33,33%)                |
| Douleur liée à un cancer                   | 1 (4,54%)      | 0                 | 0               | 1 (33,33%)                |
| Céphalée/migraine/état grippal             | 2 (9,09%)      | 0                 | 2 (22,22%)      | 0                         |
| <b>EFFETS SECONDAIRES</b>                  |                |                   |                 |                           |
| Digestif : nombre de patients              | 9 (40,91%)     | 4 (40%)           | 4 (44,44%)      | 1 (33,33%)                |
| - Nausées                                  | 2              | 2                 | 0               | 0                         |
| - Constipation                             | 9              | 4                 | 4               | 1                         |

|   |             |            |            |            |
|---|-------------|------------|------------|------------|
| Neurologique : nombre de patients                 | 8 (36,36%)  | 5 (50%)    | 2 (22,22%) | 1 (11,11%) |
| - Confusion                                       | 2           | 1          | 0          | 1          |
| - Somnolence                                      | 6           | 4          | 2          | 0          |
| - Vertiges  | 3           | 2          | 1          | 0          |
| Psychogènes : nombre de patients                  | 11 (50%)    | 7 (70%)    | 4 (44,44%) | 0          |
| Dont psychogènes « positifs »                     | 10 (45,45%) | 1          | 0          |            |
| - Anxiété   | 1           | 1          | 0          |            |
| - Etat ébrioux                                    | 1           | 3          | 3          |            |
| - Bien être                                       | 6           | 4          | 4          |            |
| - Apaisement                                      | 8           |            |            |            |
| Anticholinergique : nombre de patients            | 5 (22,73%)  | 4 (40%)    | 1 (11,11%) | 0          |
| - Rétention urinaire                              | 4           | 4          | 0          |            |
| - Bouche sèche                                    | 2           | 1          | 1          |            |
| Diminution de la libido                           | 1 (4,54%)   | 1 (10%)    | 0          | 0          |
| Tolérance   | 2 (9,09%)   | 1(10%)     | 1 (11,11%) | 0          |
| Pas d'effets secondaire                           | 5 (22,72%)  | 2 (20%)    | 1 (11,11%) | 2 (66,67%) |
| Pas de réponse                                    | 1 (4,54%)   | 1 (10%)    | 0          | 0          |
| <b>TENTATIVE D'ARRET</b>                          |             |            |            |            |
| Tentative d'arrêt                                 | 12 (54,54%) | 6 (60%)    | 4 (44,44%) | 2 (66,67%) |
| - Dont réussite                                   | 3 (25%)     | 1 (16,67%) | 0          | 2 (100%)   |
| - Dont échec                                      | 7 (58,33%)  | 4 (66,67%) | 3 (75%)    | 0          |
| - Dont réussite mais switch vers un autre opioïde | 2 (16,67%)  | 1 (16,67%) | 1 (25%)    |            |
| Pas de tentative d'arrêt                          | 10 (45,46%) | 4 (40%)    | 5 (55,56%) | 1 (33,33%) |
| Cause de l'échec (question 8)                     | N= 8        | N= 5       | N= 3       | N= 0       |
| - Réapparition des douleurs initiales             | 7 (87,5%)   | 5 (100%)   | 2 (66,67%) |            |

|   |                   |         |            |            |
|---|-------------------|---------|------------|------------|
| - Apparition de nouvelles douleurs                        | 1 (12,5%)         | 1 (20%) | 0          |            |
| - Troubles du sommeil                                     | 2 (25%)           | 1 (20%) | 1 (33,33%) |            |
| - Anxiété   | 1 (12,5%)         | 0       | 1 (33,33%) |            |
| <b>CAUSE DE LA PRISE AU LONG COURS (questions 7 et 8)</b> |                   |         |            |            |
| Réapparition de douleur à l'arrêt                         | 7 (31,82%)        | 5 (50%) | 2 (22,22%) | 0          |
| Apparition d'autres douleurs                              | 2 (9,09%)         | 1 (10%) | 1 (11,11%) | 0          |
| Pas de proposition du prescripteur                        | 6 (27,27%)        | 3 (30%) | 2 (22,22%) | 1 (33,33%) |
| Soulagement des douleurs                                  | 15 (68,18%)       | 8 (80%) | 7 (77,78%) | 0          |
| Bien être mental  | 4 (18,18%)        | 3 (30%) | 1 (11,11%) | 0          |
| Dépendance  | 2 (9,09%)         | 1 (10%) | 1 (11,11%) | 0          |
| <b>DEPENDANCE</b>   |                   |         |            |            |
| Dépendance déclarée (question 7 du questionnaire)         | <b>2 (9,09%)</b>  | 1 (10%) | 1 (11,11%) | 0          |
| Dépendance physique (questions 6 et 8)                    | <b>8 (33,36%)</b> | 4 (40%) | 3 (33,33%) | 1 (33,33%) |
| Switch vers un autre opioïde faible                       | 2 (9,09%)         | 1 (10%) | 1 (11,11%) | 0          |
| <b>DESIR D'ARRET</b>                                      |                   |         |            |            |
| Oui   | 1 (4,54%)         | 1 (10%) | 0          | 0          |
| Non   | 13 (59,09%)       | 7 (70%) | 6 (66,67%) | 0          |
| Pas de réponse  | 4 (18,18%)        | 1 (10%) | 2 (22,22%) | 1 (33,33%) |
| Traitement déjà arrêté                                    | 4 (18,18%)        | 1 (10%) | 1 (11,11%) | 2 (66,67%) |
| <b>IMPACT NEGATIF SUR LA VIE</b>                          |                   |         |            |            |
| Oui   | 3 (13,64%)        | 1 (10%) | 2 (22,22%) | 0          |
| Non   | 11 (50%)          | 4 (40%) | 5 (55,56%) | 2 (22,22%) |
| Ne sait pas   | 1 (4,54%)         | 1 (10%) | 0          | 0          |
| Pas de réponse  | 7 (31,82%)        | 4 (40%) | 2 (22,22%) | 1 (11,11%) |

Le questionnaire comportait, en plus des questions à réponses orientées, des espaces d'expression libre. Certains patients ont utilisé ces espaces libres pour développer leur point de vue et leurs difficultés. Voici des extraits de commentaires libres de patients :

- A propos d'une patiente de 64 ans consommatrice de Dafalgan codéiné® depuis au moins 5 ans, initialement pour un état grippal et des migraines, qui a commencé une décroissance progressive accompagnée par son médecin généraliste : « Si je n'en prends pas ou peu je me sens mal, en manque. Actuellement j'en suis à 2 par jour, je lutte pour ne pas en prendre plus ». Dans le questionnaire elle a aussi coché les réponses « Je me sens dépendante de ce médicament » et « il m'apporte un bien être mental, je me sens mieux avec ». Elle rapporte des troubles du sommeil et l'apparition d'une anxiété lors de sa tentative d'arrêt.
- A propos d'une patiente de 73 ans consommatrice de Zamudol 100LP et 50LP® depuis 20 ans, initialement pour des douleurs neurologiques suite à un écrasement médullaire : « La dépendance au Zamudol® est très importante, car si j'oublie une seule prise j'ai dans les 2h un mal être qui va crescendo avec douleurs au fond du ventre et une très forte anxiété ». La patiente a répondu « je me sens dépendante de ce médicament » et « il m'apporte un bien être mental, je me sens mieux avec » dans le questionnaire.
- A propos d'une patiente de 82 ans consommatrice d'Ixprim® depuis 20ans, initialement pour de l'arthrose : « j'ai essayé d'arrêter mais je n'ai pas réussi », [à la prise de l'Ixprim®] « j'ai ressenti aussitôt un grand soulagement mental et physique c'est pour cela que je continue à le prendre ». Elle déclare aussi avoir eu des troubles du sommeil lors d'une tentative d'arrêt.
- A propos d'une patiente de 26 ans consommatrice de Lamaline® depuis 4 mois, initialement pour des douleurs de sciatique. Elle justifie les motivations de son arrêt « l'arrêt de la Lamaline® a aussi été motivée par la peur d'une prise par habitude plus que pour des résultats face à la diminution de la douleur »

Ces commentaires libres ont permis d'avoir plus d'informations sur les raisons de prise persistante des opioïdes faibles par les patients. Ils ont aussi permis de suspecter une addiction (description de craving) chez deux patients.

Les deux patientes ayant déclarées être dépendantes présentait aussi des effets secondaires psychologiques : état d'ébriété et bien être mental. Lors des tentatives d'arrêt ou lors d'un oubli de prise elles décrivaient toutes les deux l'apparition d'un mal être et d'une anxiété.

### **Résumé des données notre étude :**

Notre effectif total était de 313 patients, dont majoritairement des femmes (59,1%). La classe d'âge la plus représentée était les 26-45ans (29,07%). 64,54% des prescriptions étaient établies par un médecin généraliste. 63 ordonnances (soit 20,13%) étaient rédigées sans durée de traitement et 3 d'entre elles ne comportaient pas de posologie. 37,70% des prescriptions étaient rédigées en « si besoin ». 59,42% des patients avaient une durée de traitement inférieure ou égale à 15 jours.

31 patients (soit 9,90% de l'effectif) ont été identifiés comme consommateurs chronique d'opioïdes faibles. Les femmes étaient toujours majoritaires (70,97%). La tranche d'âge la plus représentée était les 76-89ans (51,62%). Tous les prescripteurs qui renouvelaient les ordonnances d'opioïdes faibles étaient des médecins généralistes. Au total 29,03% des patients étaient traités depuis plus de 2 ans par des opioïdes faibles, et plus précisément 6,45% (soit 2 patients) depuis plus de 10ans.

Dans notre effectif de 22 patients ayant répondu au questionnaire 72,74% ont déclaré au moins un effet secondaire et 45% des patients ont déclaré un effet secondaire psychologique positif (état d'ébriété, bien-être mental, apaisement). Seulement 54,54% des patients ont fait une tentative d'arrêt dont 25% ont été une réussite. Les causes de ces échecs étaient la réapparition des douleurs (87,5%), l'apparition d'autres douleurs (12,5%), l'apparition de troubles du sommeil (25%) ou d'une anxiété (12,5%). Au total, 2 patients (soit 9,09%) se sont spontanément déclarés « dépendants » aux antalgiques opioïdes faibles et nous avons pu détecter des signes de dépendance physique chez 8 patients (soit 33,36% de notre effectif).

#### 4. Discussion :

Cette étude a permis, de collecter des données sur les prescriptions d'opioïdes faibles et les difficultés rencontrées par les patients à arrêter la prise chronique de ces opioïdes. 9,90% des patients de notre étude étaient consommateur au long cours d'opioïdes faibles. Nous avons détecté des signes de dépendance physique chez 33,36% des patients ayant répondu au questionnaire et 9,09% des patients se sont déclarés comme dépendants aux opioïdes. Par manque de puissance, nous n'avons toutefois pas pu comparer les données obtenues par opioïde.

Cette étude a permis de répondre aux objectifs secondaires : description du profil des patients consommateurs d'opioïdes faibles ainsi que des caractéristiques de leurs prescriptions, spécialités des prescripteurs et modalités de rédaction des ordonnances. Les patients étaient majoritairement des femmes (59,1%) et étaient dans la tranche d'âge des 26-45 ans (29,07%). La majorité des prescriptions étaient établies par des médecins généralistes (64,54%).

On a aussi pu montrer la part importante de patients déclarant des effets secondaires lors de la prise au long cours (72,74%) et décrire précisément ces effets secondaires : digestifs, neurologiques, psychologiques, anticholinergiques et autres. 45% des patients ont déclaré au moins un effet de type psychologique positif (état ébrioux, bien être mental ou apaisement). L'existence d'effets secondaires psychologiques positifs est un facteur de risque d'usage prolongé voire injustifié des opioïdes faibles pouvant mener secondairement à un mésusage. Le patient pourrait être amené à utiliser l'antalgique pour d'autres raisons que le soulagement de sa douleur ; comme pour affronter des épreuves difficiles, diminuer son anxiété, ou améliorer son sommeil. Progressivement ce mésusage peut s'installer, et représente une porte ouverte à l'augmentation des doses et aux accidents de surdosage. Concernant le tramadol, un rapport émis par le réseau français d'addictovigilance met en évidence que son utilisation comme stimulant ou pour ses effets psychoactifs est un facteur déterminant du trouble de l'usage que l'on retrouve chez les patients initialement traités pour de la douleur ou les patients consommateurs de tramadol sans suivi médical (3).

Dans notre étude 37,70% des primo-prescriptions sont faites en prise « si besoin ». Toutes les prescriptions en « si besoin » étaient accompagnées d'explications fixant la posologie par prise, l'intervalle entre deux prises et le nombre de prises maximum par 24

heures. Nous n'avons pas retrouvé de recommandations concernant la pratique de la prescription en « si besoin ». Il serait intéressant d'étudier l'impact de cette modalité de rédaction sur la durée d'exposition aux antalgiques, la qualité de la prise en charge (disparition de la douleur), la consommation chronique des opioïdes et le risque d'apparition de troubles de l'usage. Aussi, 20,13% des prescriptions étaient rédigées sans durée de traitement et 3 ordonnances ne comportaient ni durée de traitement, ni posologie. Dans ce contexte (prescription en « si besoin » ou prescription sans durée de traitement), le patient peut être amené à faire des stocks de médicaments non utilisés à domicile car les conditionnements actuels des opioïdes faibles ne sont pas adaptés à une prise ponctuelle de courte durée : Izalgi®, Lamaline® et les spécialités associant paracétamol et codéine (Klipal®, Dafalgan Codéiné® etc ...) en boîte de 16 comprimés, Ixprim® en boîte de 20 comprimés et tramadol (formes LP ou Li) en boîte de 30 comprimés. La présence de médicaments non utilisés à domicile a été identifiée comme un facteur de risque dans le guide de la HAS sur la gestion du risque médicamenteux à domicile (62). Ces stocks de médicaments non utilisés sont un facteur facilitant l'automédication dont on définit 4 risques : le risque sans mésusage (liés aux effets indésirables), le risque par mésusage, le risque par interaction médicamenteuse et le risque de retarder le diagnostic d'une maladie préjudiciable à la santé de l'individu (63). Il serait donc intéressant d'élaborer des recommandations précises d'aide à la prescription et la dispensation des opioïdes faibles afin de limiter les stocks de médicaments non utilisés par les patients et de travailler en partenariat avec les laboratoires pour commercialiser des conditionnements plus adaptés contenant un nombre de comprimés plus faible.

Dans notre étude, 2 patients étaient traités par un opioïde faible pour des migraines ou un syndrome grippal. Ces utilisations ne rentrent pas dans le cadre des recommandations d'usage pour les antalgiques opioïdes. En effet, ils ne sont pas recommandés dans le traitement de la migraine, car ils sont peu spécifiques de ce type de douleur et peuvent entraîner des troubles de l'usage ainsi qu'une augmentation des nausées associées à la crise migraineuse (64). Aussi, la balance bénéfices/risques dans le cadre d'une utilisation des opioïdes faibles pour traiter un état grippal semble défavorable. Dans notre étude, 5 patients ont déclaré être traités par un opioïde faible pour la prise en charge de douleurs neuropathiques : 2 par du tramadol, 2 par de la codéine et 1 par de la poudre d'opium. D'après les recommandations de la HAS (65) les opioïdes peuvent être envisagés pour le traitement de douleurs neuropathiques lorsque l'ensemble des autres propositions thérapeutiques ont été essayées. Et parmi les opioïdes faibles, seul le tramadol pourrait avoir une indication dans le traitement de ce type de douleur.

On peut cependant noter qu'une revue d'étude Cochrane a conclu que la preuve du bénéfice du tramadol dans cette indication est faible voir très faible (66). On a donc retrouvé dans notre étude certains écarts entre les pratiques professionnelles de prescription et les recommandations d'usage des opioïdes faibles. Pour rappel les opioïdes peuvent être envisagés, en dernière intention, pour le traitement de certaines douleurs chroniques (lombalgie, arthrose, douleur neuropathique, douleurs liées à des maladies évolutives) quand toutes les autres propositions de traitement (médicamenteux non opioïdes et non médicamenteux) ont été envisagées (et bien menées) sans résultats clinique satisfaisant (en termes de diminution de la douleur, d'amélioration fonctionnelle et/ou d'amélioration de la qualité de vie) (67).

Il est aussi intéressant d'étudier les tentatives d'arrêt ainsi que leur taux de réussite. La HAS recommande de faire une tentative d'arrêt de l'opioïde lors d'un traitement de plus de 6 mois afin de déterminer si le traitement est toujours justifié ou si une dose plus faible pourrait être suffisante (68). Dans notre étude seulement 54,54% des patients ont déclaré avoir effectué une tentative d'arrêt. Parmi ces patients, seulement 25% d'entre eux ont réussi. Les raisons principales ayant abouti à cet échec sont : la réapparition de la douleur initiale (87,5%), l'apparition de nouvelles douleurs (12,5%), de troubles du sommeil (25%) ou d'une anxiété (12,5%). Certains de ces symptômes peuvent correspondre à des symptômes de syndrome de sevrage (apparitions d'autres douleurs, anxiété ou trouble du sommeil). Ces signes de sevrage font obstacle à l'arrêt de l'opioïde et peuvent entraîner une prise persistante injustifiée de l'antalgique. Un rapport d'addictovigilance rapporte que les signes de sevrage du tramadol sont souvent ignorés par les médecins (3). Pourtant la considération et la prise en charge de ces symptômes de sevrage devraient conduire au ralentissement de la réduction de posologie afin de faciliter l'arrêt de l'opioïde. Aussi on remarque que dans notre étude 87,5% des patients déclarent une réapparition des douleurs initiales lors de l'arrêt. Cela devrait amener le clinicien à réenvisager le traitement dans sa globalité : traitement étiologique, thérapies non médicamenteuses associées, prise en charge multidisciplinaire... Dans les dernières recommandations de la HAS on ne retrouve pas de protocole détaillé pour l'arrêt des opioïdes faibles chez les patients qui présentent des signes de sevrage sans troubles de l'usage pourtant le faible taux de réussite de l'arrêt (25%) et les données de notre étude montrent la nécessité d'établir un protocole précis permettant d'accompagner les patients vers un sevrage progressif réussi.

On peut cependant noter plusieurs limites à cette étude observationnelle :

- Elle est réalisée dans une seule officine, les pratiques de prescriptions sont donc liées aux professionnels de santé exerçant dans la zone géographique à proximité de la pharmacie. Concernant les ordonnances rédigées par des médecins généralistes, nous avons recensé un total de 69 praticiens différents.
- Les patients auxquels un questionnaire a été proposé ne présentent pas tous la même durée d'exposition à un opioïde faible, pour certains depuis plus de 20 ans, pour d'autres 3 à 4 mois. Il aurait été intéressant de suivre les patients pour voir l'évolution de leurs réponses au questionnaire.
- Les effectifs de cette étude sont faibles et ne permettent pas de répondre complètement à une partie de l'objectif principal car on ne peut pas comparer les molécules entre elles. De plus cet effectif limité ne représente qu'un échantillon de la population française. Les résultats ne sont pas généralisables à la France entière.

Il aurait été intéressant dans un but d'évaluation des pratiques professionnelles de poser des questions aux patients concernant leur suivi et leur prise en charge globale : A quelle fréquence consultent-ils leur médecin ? Leur a-t-on proposé d'autres thérapeutiques (médicaments non opioïdes et alternatives non médicamenteuses) ? Les a-t-on informés du risque de dépendance ? Le prescripteur a-t-il établi un contrat de soin et a-t-il évoqué les objectifs thérapeutiques comme recommandé lors de l'initiation d'un traitement par un opioïde (69) ?

Malgré ses limites cette étude permet, dans un échantillon de population de petite taille correspondant à la clientèle d'une officine, de détecter des patients présentant des symptômes de dépendance physique liés à la consommation chronique d'opioïde faible. Cela met en perspective le rôle que pourrait avoir le pharmacien pour détecter, orienter et accompagner les patients consommateurs d'opioïdes faibles présentant des troubles de l'usage. La place du pharmacien dans l'alliance thérapeutique établie avec le patient est d'ailleurs affirmée dans les recommandations de la HAS (70), cependant son rôle n'est pas clairement détaillé.

## **V. Place du pharmacien dans la prévention du passage de la dépendance physique à l'addiction :**

Dans les dernières recommandations de la HAS sur le bon usage des opioïdes, la place du pharmacien est rappelée comme essentielle. L'alliance thérapeutique est décrite comme incluant le patient, le médecin généraliste, le médecin spécialiste et le pharmacien (70). Cependant le rôle et les missions du pharmacien ne sont pas détaillées par la HAS. Le premier rôle évident du pharmacien correspond à la délivrance du traitement au comptoir. A travers l'étude que nous avons menée nous avons identifié les points sur lesquels le pharmacien pourrait être nouvellement sollicité afin d'améliorer la prise en charge du patient.

Un questionnaire, retrouvé en Annexe 5, a été proposé via différents moyen de communication aux pharmaciens et préparateurs diplômés exerçants en officine. Ce questionnaire s'articule en 3 grandes parties :

- La première permet d'évaluer l'expérience du professionnel (diplôme, temps d'exercice, lieu d'exercice, formation)
- La deuxième partie est une courte évaluation des connaissances des professionnels. Des faits concernant les opioïdes faibles sont énoncés, les professionnels doivent indiquer s'ils connaissaient ces faits ou non.
- La troisième partie fait référence à la pratique professionnelle et aux besoins de formation et d'information.
- Enfin un espace d'expression libre a permis de recueillir plusieurs remarques.

Au total, 52 professionnels ont répondu. Les résultats complets sont retrouvés en Annexe 6.

On peut noter qu'au total, 63,46% des praticiens ont déjà été confrontés à un patient décrivant une dépendance à un opioïde faible. Mais seulement 19,2% des répondants se sentaient suffisamment formés pour conseiller les patients lors de la délivrance d'opioïdes faibles. Avant d'envisager de nouvelles missions pour le pharmacien, il apparait comme nécessaire d'améliorer la formation initiale et continue (des pharmaciens et des préparateurs) afin que tous les praticiens disposent d'un socle de connaissances permettant de prendre en charge les patients.

La prise en charge au comptoir sera développée dans cette partie puis nous évoquerons les perspectives concernant les nouvelles missions que pourrait avoir le pharmacien.

## 1. Messages clés lors de la délivrance :

Le discours du pharmacien ne sera pas le même lors de la première délivrance d'opioïdes faibles ou lors d'un renouvellement. A chaque délivrance, le pharmacien doit, à minima, faire une analyse pharmaceutique de niveau 1 c'est-à-dire évaluer les posologies, les contre-indications et les interactions médicamenteuses. Cette analyse pharmaceutique est complétée par des conseils adaptés au patient.

### *a. Promotion du bon usage lors de la première délivrance :*

Lors de la première délivrance d'opioïdes faibles il convient d'informer le patient sur plusieurs points précis afin de garantir le bon usage du médicament et de prévenir le risque de prise prolongée injustifiée. Le pharmacien rappelle les modalités de prise et les effets indésirables majeurs.

Lors de cette première délivrance le pharmacien peut distribuer un flyer au patient, tel que celui établi par l'OFMA (retrouvé en Annexe 1) qui rappelle le bon usage des antalgiques.

### *b. Promotion du bon usage lors des renouvellements :*

Lors d'un renouvellement, pour un patient consommateur chronique d'opioïde faible, le discours du pharmacien doit être adapté. Lors de cette délivrance, les objectifs sont :

- Savoir si le patient présente des effets secondaires
- Savoir s'il utilise son médicament de manière appropriée (respect de la prescription)
- Rechercher des signes de dépendance physique ou de mésusage pour pouvoir l'orienter

Enfin un support d'information spécifique à la prise chronique d'opioïdes faibles peut être proposé au patient. Une proposition de flyer sera retrouvée dans la conclusion de cette thèse.

## 2. Déclaration aux centres d'addictovigilance :

Le système d'évaluation de la pharmacodépendance existe en France depuis 1990 et a pour objectif la surveillance de toutes les substances psychoactives à potentiel d'abus. Ce réseau comprend 13 CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance). Les

CEIP ont plusieurs rôles. Ils sont chargés de recueillir et d'évaluer les données cliniques des cas de pharmacodépendance et d'abus déclarés. Ils ont également mis en place plusieurs programmes nationaux d'observation ; et publient régulièrement des bulletins afin d'informer les professionnels (71). Leurs travaux permettent au Comité Psychotropes, stupéfiants et addiction de réévaluer le rapport bénéfice/risque, de participer à la mise en place ou à la modification des plans de gestion des risques, de proposer des mesures générales pour favoriser le bon usage, ou de modifier les conditions de prescription et de délivrance des médicaments psychoactifs (72).

Les pharmaciens (ainsi que les médecins, chirurgiens-dentistes et sage-femmes) ont l'obligation de signaler tous les cas d'abus graves et de pharmacodépendances graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autres médicaments détournés de leurs usages thérapeutiques à des fins psychoactives avérées ou potentielles (Articles R.5219-1 à R.5219-15 du code de la santé publique). Depuis mars 2017, ces signalements peuvent être fait en ligne sur le portail de signalement des évènements sanitaires indésirables : [signalement.social-sante.gouv.fr](http://signalement.social-sante.gouv.fr). Les déclarations peuvent aussi être faite par courriel en envoyant directement le formulaire de déclaration (Annexe 7) au CEIP régional.

### 3. Orientation du patient et accompagnement de l'arrêt des opioïdes faibles :

L'accompagnement du patient commence par son orientation vers le professionnel de santé adapté. Le médecin généraliste joue souvent le rôle de médecin pivot car c'est lui qui oriente le patient vers des spécialistes ; mais le pharmacien doit aussi connaître les différentes structures qui peuvent entrer en jeu dans la prise en charge des patients.

Pour le volet prise en charge de la douleur ; il existe :

- DSDC (Structures de prise en charge de la douleur chronique) créés en 2001.
- Des consultations, dans des centres hospitaliers spécialisés, pour la douleur chronique rebelle, la psychopathologie et la thérapie de la douleur par exemple comme c'est le cas au CHU de Toulouse dans le service de neurologie.
- Des associations comme l'AFVD (association francophone pour vaincre les douleurs) ou toutes les associations de patients spécifique d'une maladie (par exemple fibromyalgie France) qui écoutent, accompagnent et informent les patients

Pour le volet prise en charge de l'addiction ; il existe :

- Les ELSA, équipe de liaison et de soins en addictologie
- Les services hospitaliers, hôpitaux de jour ou services d'hospitalisation complète
- Les CSAPA : centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
- Les réseaux de santé addiction
- Les associations d'usagers
- Les CAARUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

Le site internet [intervenir-addictions.fr](http://intervenir-addictions.fr), à destination des professionnels de santé, apporte des informations pour repérer, orienter les patients et se former.

Quand le patient est entré dans un processus d'arrêt progressif des opioïdes, le pharmacien joue un rôle de soutien et d'écoute à chaque délivrance. Il rappelle le bon usage des médicaments et encourage le patient dans sa démarche afin d'entretenir l'alliance thérapeutique. Le pharmacien peut aussi détecter les effets indésirables, par exemple lors d'une diminution trop rapide des opioïdes. Il peut alors orienter le patient vers son médecin prescripteur ou le contacter directement pour un réajustement des posologies.

## **CONCLUSION – PERSPECTIVES :**

Le pharmacien a un rôle à jouer dans la détection du trouble de l'usage des opioïdes faibles. Grâce à notre étude nous avons pu établir que le pharmacien était capable de détecter des signes de dépendance physique chez les patients consommateurs chronique d'opioïdes faibles. Il peut repérer certains signes révélateurs de trouble de l'usage : délivrances rapprochées, prescripteurs variés, descriptions de symptômes de dépendance physique ou de mésusage par le patient lors de la délivrance, etc. Aussi, lorsque le pharmacien repère des signaux forts de mésusage et/ou de dépendance, il peut en informer le prescripteur afin de renforcer la coordination entre professionnels de santé de ville.

En France, le rôle du pharmacien d'officine est détaillé dans le code de la santé publique. L'article R.4235-2 du code de la santé publique précise que le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale ». La prévention et la détection de troubles de l'usage des opioïdes faibles rentrent donc totalement dans le champ des compétences du pharmacien d'officine. L'accent doit être mis sur l'accompagnement des patients consommateurs au long cours d'opioïdes faibles, la prévention du syndrome de sevrage ou des entretiens de soutien lors du sevrage. Enfin le premier rôle du pharmacien reste son rôle de conseil au comptoir. Dans le cadre de cette thèse nous avons élaboré une fiche support d'information qui pourrait être remise aux patients consommateurs chroniques d'opioïdes faibles lors de la délivrance de leurs traitements afin de communiquer autour de la dépendance physique et du sevrage des opioïdes faibles.

## *Je prends des médicaments antidouleurs opioïdes faibles depuis plus de 3 mois*



Les antidouleurs opioïdes faibles sont tous les médicaments contenant de la codéine, du tramadol ou de la poudre d'opium. Ces médicaments ont un mécanisme d'action similaire à la morphine. Ils peuvent entraîner des effets secondaires et une dépendance

### **Comment bien utiliser mon médicament ?**

- Je respecte les doses et la durée prescrit par mon médecin
- Si mes douleurs ne sont pas soulagées; je n'augmente jamais les doses seul car un surdosage peut être mortel. Je consulte mon médecin pour adapter mon traitement
- Je ne propose jamais mon traitement à mon entourage en automédication

### **Comment savoir repérer les premiers signes de "dépendance" ?**

La dépendance est normale si vous prenez ce médicament depuis plusieurs mois. Sa détection est importante pour améliorer votre prise en charge. Si vous présentez un ou plusieurs symptômes suivants, parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien

- Ma douleur n'est plus suffisamment soulagée aux doses habituelles, j'ai besoin d'augmenter les doses
- Je me sens mal si j'oublie ou retarde la prise de mon médicament
- Je continue à prendre mon médicament alors que je n'ai plus de douleurs
- Je pense souvent à mon médicament, je ressens un fort désir d'en prendre, je passe du temps à réfléchir à comment en avoir

### **Conseils pour l'arrêt des opioïdes faibles :**

- **Savoir repérer les symptômes de sevrage lors de l'arrêt ou de la diminution des doses et en informer mon médecin : anxiété, douleurs, agitation, malaise, sensation de manque difficile à surmonter, troubles du sommeil, tremblement, troubles digestifs ...**
- **Préparer l'arrêt des médicaments avec mon médecin : programmer l'arrêt et établir un plan de traitement personnalisé fixant mes objectifs et les bénéfices de l'arrêt des antalgiques**
- **Réduire les doses très progressivement (5 à 10% de la dose journalière toutes les 2 à 4 semaines)**
- **Accepter les thérapies complémentaires qui peuvent m'être proposées : kinésithérapie, psychothérapie, consultation chez un spécialiste, etc.**

Figure 17 : Fiche à destination des patients consommateurs chronique d'opioïdes faibles

**ANNEXES :**

**Annexe 1 : flyer bon usage des antidouleurs - OFMA**

## Je fais bon usage des médicaments ANTIDOULEURS OPIOÏDES

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

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

**⚠ Pour bien utiliser un antidouleur opioïde :**

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

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



www.ofma.fr



# L'ESSENTIEL

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



#BonUsageMédicamentsAntidouleurs

#BUNA

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

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

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

En partenariat avec :



## **Annexe 2 : Protocole d'étude :**

**Titre du projet :** Etude observationnelle en officine sur la dépendance physique aux antalgiques opioïdes faibles (tramadol, codéine et poudre d'opium) en relation avec la persistance de leur prise.

**Domaine scientifique :** pharmaco-épidémiologie, addictologie

**Chercheur titulaire responsable du projet :** Pr Anne ROUSSIN

**Autres chercheurs participants au projet :** Emilie POMAREDE : travail de thèse d'exercice de pharmacie

**Lieu de recherche où l'étude va être conduite :** Pharmacie des acacias, L'Union

**Objectif principal :** Identifier la part de patients pour lesquels on détecte des signes de dépendance physique parmi les patients traités au long cours par un opioïde faible. Et évaluer si la part de patient présentant ces troubles est comparable pour les trois molécules étudiées.

## **1. DESCRIPTION SOMMAIRE DU PROJET :**

### **Contexte et intérêt scientifique :**

En 2017, les antalgiques opioïdes faibles sont les deuxièmes antalgiques les plus consommés en France derrière les non opioïdes et devant les opioïdes forts.

La plupart du temps, ces médicaments sont bien utilisés, mais de par leur mode d'action ils possèdent un potentiel élevé d'abus et de dépendance. Les patients consommateurs chroniques peuvent en effet développer une dépendance à leur traitement, porte ouverte aux mésusages, aux abus et aux accidents sanitaires.

L'ANSM rappelle d'ailleurs que l'usage d'un antalgique opioïde même faible expose à des risques, et doit s'accompagner systématiquement d'une information au patient sur le traitement et sur son arrêt et d'une surveillance médicale même s'il est prescrit dans le respect des autorisations de mise sur le marché

### **Objectifs :**

**Objectif principal :** Identifier la part de patients pour lesquels on détecte des signes de dépendance physique parmi les patients traités au long cours par un opioïde faible. Et évaluer si la part de patient présentant ces troubles est comparable pour les trois molécules étudiées.

**Objectifs secondaires :**

- Décrire le profil des prescriptions : spécialités des prescripteurs, durée moyenne de traitement
- Décrire le profil des patients : âge, sexe, ALD
- Etudier les modalités de rédaction de posologie : quelle est la part des ordonnances pour lesquelles le traitement est proposé en prise « si besoin »
- Décrire les effets indésirables déclarés par les patients lors de la prise au long cours d'opioïde faible

**Conflits d'intérêt :** aucuns

## **2. MATERIELS ET METHODES :**

**A. Participants** : Patients de la pharmacie des acacias ayant eu au moins une délivrance de médicaments contenant un des trois principes actifs étudiés (tramadol, codéine, poudre d'opium)

**Mode de recrutement** : études des facturations de la pharmacie

**Lieu de recrutement** : pharmacie des acacias, L'union

**Critère de sélection** :

- Critère d'inclusion :
  - o Au moins une délivrance à la pharmacie des acacias de médicaments contenant du tramadol ou de la codéine ou de la poudre d'opium entre le 1<sup>e</sup> avril et le 31 décembre 2020.
- Critère d'exclusion : pas de critère d'exclusion

**Indemnisation** : non

### **B. Méthode** :

**Description du protocole** :

- ➔ Partie 1 : étude transversale concernant la prise d'antalgique contenant du tramadol, de la codéine et de la poudre d'opium :

Etude des toutes les facturations, à partir du 1<sup>e</sup> avril 2020, de médicaments contenant du tramadol, de la codéine et de la poudre d'opium afin de repérer les patients consommant ces antalgiques.

Consignation et enregistrement dans un fichier Excel des informations relatives à ces facturations et recherche dans l'historique du patient des prescriptions antérieures de ces antalgiques.

Informations consignées :

- Patient : âge, sexe
- Ordonnance :
  - o Primo-prescription : spécialité du prescripteur, médicament, dosage, rédaction de la posologie, ordonnance à renouveler, prise en systématique ou si besoin, co-prescription de paracétamol et gradation de la prise, ALD, durée de la prescription
  - o Ordonnance de renouvellement, la plus récente retrouvée : spécialité du prescripteur, médicament, dosage, rédaction de la posologie, à renouveler ?
- Durée d'exposition totale

Puis les patients sont classés en deux groupes :

- Patients dont la prise est de courte durée : prise des antalgiques étudiés inférieure à 3 mois
- Patients dont la prise est chronique : prise des antalgiques étudiés supérieure à une période de 3 mois continue, ou discontinue si seulement les délivrances ne sont pas plus espacées de 2 mois.

➔ **Partie 2 : Enquête auprès des patients classés comme consommateurs chroniques d'antalgiques opioïdes faibles :**

Présentation d'un questionnaire anonyme comprenant 10 questions et un espace d'expression libre aux patients ayant été détectés comme consommateurs chroniques d'antalgiques opioïdes faibles. Ce questionnaire est à remplir par les patients eux même à leur domicile. Il est proposé par un membre de l'équipe officinale après explication du contenu du questionnaire, des objectifs de l'étude et du contexte de la thèse. Le patient est libre de refuser d'y répondre ou de le rendre.

En introduction du questionnaire on retrouve aussi une présentation de la thèse et de l'étude.

Récupération des questionnaires et consignation des réponses dans le fichier Excel :

- Motif de la prise
- Effets secondaires : désirables et indésirables
- Tentative d'arrêt : protocole d'arrêt, réussite ou pas de l'arrêt
- Syndrome de sevrage, dépendance auto-déclarée
- Motif de la prise au long cours
- Désir d'arrêt

**Matériel utilisé :**

- Dossier patient du logiciel interne (Winpharma) à la pharmacie
- Questionnaires papier
- Fichiers Excel auquel seuls les chercheurs participants à l'étude auront accès

**Lieu où l'étude va être conduite :** Pharmacie des acacias, l'union

**Calendrier des évaluation ou observations :** La durée de la période de sollicitation et de l'étude sera de 9 mois : du 1 avril au 31 décembre 2020.

**Analyse des données :** Les données récoltées via le logiciel de la pharmacie et via le questionnaire patient seront exportées dans un fichier Excel auquel seuls les chercheurs participants à l'étude auront accès

**C. Bénéfices et risques prévisibles et connus pour la santé physique et mentale et la vie sociale :**

Bénéfices de l'étude :

- Connaitre la part de patients consommateurs au long cours d'opioïdes faibles
- Détecter des problématiques de dépendances physique, de mésusage et d'addiction
- Récoltés des données sur le vécu et les difficultés des patients consommateurs chronique d'opioïde faible
- Améliorer la prise en charge des patients au vu des effets indésirables déclarés

|     |  |
|-----|--|
| Non | Votre protocole utilise-t-il une mise en scène expérimentale destinée à dissimuler une partie de l'objectif ou de la méthodologie aux sujets ou de faire croire à d'autres objectifs ou d'autres méthodologies ? |
| Non | Question ou situation pouvant mettre les participants mal à l'aise ?   |
| Non | Matériaux considérés par le participant comme menaçants, choquants, répugnants ?   |
| Non | Possibilité d'atteinte à la vie privée du participant, de sa famille, incluant l'utilisation d'informations personnelles ?   |
| Non | Utilisation de stimuli physiques (auditifs, visuels, haptiques, etc ...) autre que des stimuli associés à des activités normales ?   |
| Non | Privation de besoins physiologiques (boire, manger, dormir, etc.)  |
| Non | Manipulation de paramètres psychologiques ou sociaux comme la privation sensorielle, l'isolement social ou le stress psychologique ?   |
| Non | Efforts physiques au-delà du niveau considéré comme modéré pour le participant ?   |
| Non | Exposition à des drogues, produits chimiques ou agents potentiellement toxiques ?  |

#### **D. Vigilance/arrêt prématuré de l'étude :**

Il n'y a aucun critère d'arrêt d'étude

### **3. TRAITEMENT DES DONNEES – RESPECT DE LA VIE PRIVEE DU PARTICIPANT :**

#### **A. Confidentialité :**

**Procédé d'anonymisation :** dans le questionnaire les patients doivent seulement renseigner les 3 premières lettres de leur nom et de leur prénom afin de garantir l'anonymat des données recueillies.

Les données exposées dans la rédaction de la thèse ne comprendront pas de traces des noms des patients.

Les téléphones, adresse ou mail ne sont pas collectés.

#### **Personnes ayant accès aux données :**

- Pr Anne ROUSSIN, PU-PH pharmacologie faculté de pharmacie, centre d'addictovigilance CHU de Toulouse, Pharmacoépidémiologie (INSERM UMR 1027)
- Emilie POMAREDE, travail de thèse d'exercice de pharmacie

#### **B. Archivage :**

Les données (tableaux Excel et questionnaires) seront détruites.

### Annexe 3 : Questionnaire patient :

## Etude de la prise de médicaments contenant du TRAMADOL, de la CODEINE ou de la POUDRE D'OPIUM et de leur arrêt.

Bonjour, je suis actuellement en 5<sup>e</sup> année de pharmacie et prépare ma thèse que je soutiendrai à la fin de l'année 2021. Pour cette thèse, je m'intéresse à la prise d'antalgiques de palier 2 (pour les douleurs modérées à sévères) contenant 3 principes actifs différents : le tramadol, la codéine et la poudre d'opium.

Je recense les prescriptions de médicaments contenant ces principes actifs, j'étudie le type de prescription et leur renouvellement (Quelle dose ? pour combien de temps ?).

Je regarde aussi le déroulement de l'arrêt de la prise de médicament : Les douleurs reviennent elles ? Y a-t-il des symptômes ressentis lors de l'arrêt de la prise ? Est-ce difficile ?

Toutes ces données vont permettre d'avoir une vision de la prescription de ces médicaments et vont permettre de récolter des informations sur le vécu des patients lors de l'arrêt des traitements (données encore peu recueillies).

Cela permettra de mieux connaître les possible états de dépendances pour mieux savoir les gérer et mieux accompagner les patients lors de l'arrêt de la prise de ces antalgiques.

Voici une liste des noms des médicaments contenant ces substances actives :

- **Pour le tramadol** : BIODALGIC, CONTRAMAL, CONTRAMAL LP, IXPRIIM, MONOALGIC LP, MONOCRIXO LP, MONOTRAMAL LP, OROZAMUDOL, SKUDEXUM, TAKADOL, TOPALGIC, TOPALGIC LP, TRAMADOL, TRAMADOL/PARACETAMOL, ZAMUDOL LP, ZUMALGIC
  
- **Pour la codéine** : ALGISEDAL, ANTARENE CODEINE, CODOLIPRANE, DAFALGAN CODEINE, DICODIN, KLIPAL CODEINE, LINDILANE, PARACETAMOL/CODEINE, PRONTALGINE
  
- **Pour la poudre d'opium** : IZALGI, LAMALINE gélule et suppositoires

Je vous remercie grandement par avance de votre participation

*NB : toutes les données récoltées seront rendues complètement anonymes.*

*Pour les questions à choix multiples, vous pouvez cocher plusieurs cases si vous vous reconnaissez dans plusieurs situations.*

### NOM et prénom

**Indiquez les 3 premières lettres du nom et prénom seulement** : (Utilisée pour associer votre témoignage à vos ordonnances. Toutes les données communiquées resteront strictement confidentielles conformément au respect du secret professionnel)

- 1) De la liste de médicaments indiqués ci-dessus, lequel ou lesquels (s'il y a eu modification au cours du traitement) avez-vous pris ?
- 2) Pendant combien de temps ?
- 3) Initialement, pourquoi avez-vous pris ce médicament ? (Quels types de douleurs par exemple, ou autre)
- 4) Avez-vous ressenti des effets secondaires lors de la prise de ce médicament ? (Nausées, vomissement, confusion, anxiété, somnolence, vertiges, maux de têtes, bouche sèche, hallucinations, état d'ébriété, sensation d'apaisement, sensation de bien-être, déprime, constipation, diarrhée ... etc.)
- 5) Avez-vous arrêté de prendre ce médicament ?
  - Oui
  - Non

**6) Si oui, comment s'est passé cette tentative d'arrêt ?**

- J'ai arrêté tout d'un coup et cela s'est bien passé
- J'ai arrêté tout d'un coup, j'ai eu du mal à arrêter, mais j'ai réussi
- J'ai arrêté tout d'un coup, mais j'ai dû reprendre le médicament rapidement après l'arrêt
- Le médecin m'a demandé de réduire les doses progressivement pour arrêter en douceur et cela s'est bien passé
- Le médecin m'a demandé de réduire les doses progressivement pour arrêter en douceur. J'ai quand même eu du mal à arrêter mais j'ai réussi.
- Le médecin m'a demandé de réduire les doses progressivement pour arrêter en douceur mais je n'ai pas réussi à arrêter
- Autres, expliquez-moi (merci)

Si vous avez fait un arrêt progressif, décrivez en les étapes : quel palier de diminution de dose et sur combien de temps ?

**7) Si non, pourquoi ?**

- Il soulage bien mes douleurs donc je ne veux pas l'arrêter
- Je me sens dépendant(e) de ce médicament (cette sensation peut prendre plusieurs formes comme une sensation de manque si on retarde la prise, une envie forte de prendre ou reprendre le médicament, des tremblements, une anxiété, de l'agitation, des sueurs, un arrêt difficile à surmonter, un besoin d'augmenter les doses pour être soulagé ...)
- Le médecin ne m'a jamais proposé de l'arrêter
- Il m'apporte un bien être mental, je me sens mieux avec

- Autre (expliquez ; merci de préciser les effets positifs que vous ressentez autre que le soulagement de la douleur)

**8) Si vous n'avez pas réussi à arrêter ou que vous avez dû reprendre rapidement le médicament, expliquez-moi pourquoi :**

- Les douleurs initiales sont réapparues
- D'autres douleurs sont apparues
- Vous sentiez un manque difficile ou impossible à surmonter (décrivez votre ressenti)
- Vous étiez plus anxieux
- Vous avez eu des troubles du sommeil liés à cet arrêt
- Vous étiez déprimé
- Autres : expliquez-moi (merci)

**9) Trouvez-vous que la prise de ce médicament a un impact négatif sur votre vie (professionnelle, personnelle, familiale ...) ? Si oui, pourquoi ?**

**10) Si vous prenez toujours ce médicament, alors que le médecin vous a proposé de l'arrêter, souhaiteriez-vous essayer ou réessayer de l'arrêter avec un accompagnement rapproché par exemple ?**

- Oui
- Non

Si oui, parlez-en à votre médecin, n'hésitez pas à lui décrire vos sensations et vos difficultés. Un protocole d'arrêt progressif peut être mis en place.

A l'officine, nous pouvons vous accompagner avec de la phytothérapie, de l'homéopathie ou de l'aromathérapie selon vos besoins.

Souhaitez-vous ajouter quelque chose ?

Si vous souhaitez en savoir plus ou connaître l'avancée de mes travaux n'hésitez pas à me laisser vos coordonnées accompagnées de vos questions.

Je vous remercie encore grandement pour votre participation

Emilie POMAREDE



## **Annexe 5 : Questionnaire proposé aux équipes officinales**

### **Les équipes officinales face à l'addiction aux opioïdes faibles**

Ce questionnaire est élaboré dans le cadre de ma thèse : « EXPOSITION AUX ANTALGIQUES OPIOIDES FAIBLES AU LONG COURS ET DEVELOPPEMENT D'UNE ADDICTION : UNE ETUDE OBSERVATIONELLE EN OFFICINE COMPARANT LE TRAMADOL, LA CODEINE ET LA POUDRE D'OPIUM ». Il s'adresse aux pharmaciens ET aux préparateurs. Il a pour but d'évaluer le ressenti des équipes officinales concernant leur connaissances de l'addiction aux opioïdes faible et leurs éventuels besoins.

Les données compilées dans ce questionnaire resteront strictement anonymes.

#### **A PROPOS DE VOTRE EXPERIENCE :**

1. Vous êtes :
  - Pharmacien
  - Préparateur en pharmacie
  
2. Vous exercez depuis :
  - Moins de 5 ans
  - 5 à 15 ans
  - Plus de 15 ans
  
3. Quel est votre département d'exercice actuellement ?
  
4. Avez-vous été formé spécifiquement aux addictions ? (Plusieurs choix possibles)
  - Oui, pendant ma formation initiale
  - Oui en formation continue, à mon initiative personnelle
  - Non
  
5. Avez-vous trouvé cette/ces formation(s) suffisante(s) ?
  - Oui, complètement
  - Insuffisante, car nous avons seulement abordé les généralités concernant l'addiction mais sans rentrer dans les détails des prises en charge selon les différentes addictions (tabac, alcool, opiacés ...)
  - Non concerné(e) car non formé(e)
  - Autres :

#### **A PROPOS DE VOS CONNAISSANCES :**

1. Connaissez-vous les opioïdes faibles ? Ce sont le tramadol, la codéine et la poudre d'opium
  - Oui
  - Non
  
2. Saviez-vous qu'il n'y a pas moins de risque de développer une addiction entre la prise d'un opioïde faible et la prise d'un morphinique fort (fentanyl, oxycodone ...) ?
  - Oui
  - Non

3. Etes-vous familier avec les termes "dépendance pharmacologique", "mésusage", et "addiction" ?
  - Oui
  - Non
  
4. Saviez-vous que ces molécules ne sont pas recommandées, ou le sont en dernière intention, au cas par cas, dans la prise en charge de certaines douleurs ? C'est le cas par exemple dans la prise en charge de la migraine, de la fibromyalgie, des douleurs neuropathiques, de la colopathie fonctionnelle, ou des douleurs psychogènes.
  - Oui
  - Non
  
5. Saviez-vous que la prise d'opioïdes faibles (et forts) sur le long terme entraîne une hyperalgie c'est-à-dire une augmentation de la sensibilité à la douleur ?
  - Oui
  - Non
  
6. Saviez-vous qu'il n'y a pas de preuves solides concernant l'efficacité des opioïdes faibles dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse ?
  - Oui
  - Non

#### **A PROPOS DE VOTRE PRATIQUE PROFESSIONNELLE :**

1. Vous sentez vous suffisamment formé pour conseiller vos patients lors de la délivrance d'opioïdes faibles ?
  - Oui, totalement
  - Partiellement
  - Non
  
2. Si une formation ou des documents d'information étaient disponibles, quelle forme vous semble la plus pertinente ?
  - Une fiche récap à afficher dans le back-office ; récapitulant les modes d'action, les effets secondaires, les indications, la prise en charge en cas de signe de dépendance, de mésusage ou d'addiction et les conseils associés
  - Un flyer informatif à donner au patient lors de la délivrance
  - Une formation présentielle ou à distance avec des addictologues et algologues
  - Une formation courte (max 3h) en ligne type e-learning à faire en autonomie
  - Une matière spécifique complète lors de la formation initiale
  - Autre :
  
3. Dans votre pratique, avez-vous déjà été confronté à des patients vous décrivant une dépendance aux opioïdes faibles ?
  - Oui et j'ai su les orienter
  - Oui mais je n'ai pas su quoi dire
  - Non
  - Autre :

**Annexe 6 : Données issues du questionnaire à destination des pharmaciens et préparateurs :**

|  |  |
|--|--|
| <b>A PROPOS DE VOTRE EXPERIENCE</b>  | N= 53  |
| Vous êtes ?<br>- Pharmacien<br>- Préparateur en pharmacie  | 39 (73,6%)<br>14 (26,4%)   |
| Vous exercez depuis ?<br>- Moins de 5 ans<br>- 5 à 15 ans<br>- Plus de 15 ans  | 17 (32,1%)<br>16 (30,2%)<br>20 (37,7%)                                   |
| Quel est votre département d'exercice actuellement ?<br>- 11 : Aude<br>- 31 : Haute-Garonne<br>- 32 : Gers<br>- 46 : Lot<br>- 65 : Hautes-Pyrénées<br>- 66 : Pyrénées-Orientales<br>- 81 : Tarn<br>- 82 : Tarn et Garonne  | (N= 52)<br>2<br>33<br>1<br>1<br>5<br>1<br>4<br>5                         |
| Avez- vous été formé spécifiquement aux addictions ?<br>- Oui, pendant ma formation initiale<br>- Oui en formation continue<br>- Non   | 26 (49,1%)<br>2 (3,8%)<br>27 (50,9%)                                     |
| Avez-vous trouvé cette/ces formation(s) suffisante(s) ?<br>- Oui, complètement<br>- Insuffisante, car nous avons seulement abordé les généralités concernant l'addiction mais sans rentrer dans les détails des prises en charge selon les différentes addictions (tabac, alcool, opiacés ...)<br>- Non concerné(e) car non formé(e)<br>- Autres : | 3 (5,7%)<br>26 (49,1%)<br>24 (45,3%)<br>1 (1,9%) : « besoin de rappels » |
| <b>A PROPOS DE VOS CONNAISSANCES</b>   |  |
| Connaissiez-vous les opioïdes faibles ? ce sont le tramadol, la codéine et la poudre d'opium<br>- Oui<br>- Non   | 53 (100%)<br>0   |
| Saviez-vous qu'il n'y a pas moins de risque de développer une addiction entre la prise d'un opioïde faible et la prise d'un morphinique fort (fentanyl, oxycodone ...) ?<br>- Oui<br>- Non   | 42 (79,2%)<br>11 (20,8%)   |
| Etes-vous familier avec les termes "dépendance pharmacologique", "mésusage", et "addiction" ?<br>- Oui<br>- Non  | 46 (86,8%)<br>7 (13,2%)  |
| Saviez-vous que ces molécules ne sont pas recommandées, ou le sont en dernière intention, au cas par cas, dans la prise en charge de certaines douleurs ? C'est le cas par exemple dans la prise en charge de la migraine, de la   |  |

|   |  |
|---|--|
| fibromyalgie, des douleurs neuropathiques, de la colopathie fonctionnelle, ou des douleurs psychogènes.<br>- Oui<br>- Non   | 29 (54,7%)<br>24 (45,3%)   |
| Saviez-vous que la prise d'opioïdes faibles (et forts) sur le long terme entraîne une hyperalgie c'est-à-dire une augmentation de la sensibilité à la douleur ?<br>- Oui<br>- Non   | 24 (45,3%)<br>29 (54,7%)   |
| Saviez-vous qu'il n'y a pas de preuves solides concernant l'efficacité des opioïdes faibles dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse ?<br>- Oui<br>- Non   | 7 (13,2%)<br>46 (86,8%)  |
| <b>A PROPOS DE VOTRE PRATIQUE PROFESSIONNELLE</b>   |  |
| Vous sentez vous suffisamment formé pour conseiller vos patients lors de la délivrance d'opioïdes faibles ?<br>- Oui, totalement<br>- Partiellement<br>- Non  | 10 (18,9%)<br>37 (69,8%)<br>6 (11,3%)  |
| Si une formation ou des documents d'information étaient disponibles, quelle forme vous semble la plus pertinente ?<br>- Une fiche récap à afficher dans le back-office ; récapitulant les modes d'action, les effets secondaires, les indications, la prise en charge en cas de signe de dépendance, de mésusage ou d'addiction et les conseils associés<br>- Un flyer informatif à donner au patient lors de la délivrance<br>- Une formation présentielle ou à distance avec des addictologues et algologues<br>- Une formation courte (max 3h) en ligne type e-learning à faire en autonomie<br>- Une matière spécifique complète lors de la formation initiale<br>- Autre : | 35 (66%)<br>24 (45,3%)<br>25 (47,2%)<br>23 (43,4%)<br>11 (20,8%)<br>1 (1,9%) « formation entre professionnel de santé régionaux »  |
| Dans votre pratique, avez-vous déjà été confronté à des patients vous décrivant une dépendance aux opioïdes faibles ?<br>- Oui et j'ai su les orienter<br>- Oui mais je n'ai pas su quoi dire<br>- Non<br>- Autre :   | 14 (26,4%)<br>16 (30,2%)<br>20 (37,7%)<br>3 (5,66%)<br>« Oui et déjà suivi par le médecin pour un sevrage », « oui mais patient non réceptif », « oui, orientation vers le médecin généraliste pour un sevrage » |

Commentaires libres :

- « Plusieurs cas d'ordonnances falsifiées pour du tramadol ! »
- « Médicaments trop vite prescrits, parfois même en première intention, et sans mise en garde sur la dépendance et les effets indésirables. Accompagnement au comptoir lors de la délivrance hyper important »
- « Manque de formation sur la dépendance et sa prise en charge, problème tabou »
- « Au-delà des connaissances le problème de la gestion de l'addiction à l'officine reste le même que pour plein d'autres sujets : manque de temps, impossibilité de discussion de la prescription avec le médecin, nomadisme des patients, manque de partenaires qualifiés vers qui réorienter le patient »
- « C'est un, véritable problème, les patients rusent et se retrouvent en position inconfortable ; ils voient plusieurs médecins, ne donnent pas leur carte vitale, falsifient des ordonnances. Il faudrait un meilleur accompagnement pour ne plus qu'ils se cachent et truquent »

## Annexe 7 : Formulaire de déclaration de pharmacodépendance et d'abus

REPUBLIQUE FRANCAISE

**ansm**

PHARMACODEPENDANCE  
(ADDICTOVIGILANCE)

**Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif mentionné à l'article R.5132-98 du code de la santé publique**  
Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 du code de la santé publique

**DECLARATION A ADRESSER A :**  
Dr Maryse Lapeyre-Mestre  
Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)  
Service de Pharmacologie Clinique  
Faculté de Médecine - 37, allées Jules Guesde - 31000 Toulouse  
T. 05 62 26 06 90 Fax 05 61 14 59 28  
ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

*Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.*

Praticien déclarant :

DATE :

**Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés :**

**PATIENT**

Nom (3 premières lettres) ..... Prénom (1ère lettre) ..... Département de résidence :   
Age réel/estimé ..... ans Sexe  F  M Poids :  Taille :   
(barrer la mention inutile)

Activité professionnelle Oui  (y compris lycéens, étudiants) Préciser : .....  
Non  Préciser : .....

Situation familiale : Seul  Entouré  Enfants à charge

Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions , avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...):

- Désir d'arrêt : oui non
- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :
- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser antécédents : consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc... quantités consommées par jour et ancienneté)
- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, évolution):

**Obligation de déclaration :**

Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Médicaments (1) ou autres produits à usage problématique :

| Nom | Voie d'administration (2) | Dose (3) | Date de début | Date de fin | Motif de prise (effets recherchés) | Mode d'obtention (4) | Tolérance (5) | Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) | Commentaires |
|-----|---------------------------|----------|---------------|-------------|------------------------------------|----------------------|---------------|---|--------------|
|     |                           |          |               |             |                                    |                      |               |   |              |
|     |                           |          |               |             |                                    |                      |               |   |              |
|     |                           |          |               |             |                                    |                      |               |   |              |
|     |                           |          |               |             |                                    |                      |               |   |              |

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)

(4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, rue (deal), vol, autre...

(5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début

(6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

Description des circonstances et conséquences (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...):

Gravité/Evolution:  Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation, préciser date : du / / au / /  
 Incapacité ou invalidité permanente  
 Mise en jeu du pronostic vital  
 Décès, préciser date : / /  
 Autre.....

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

A qui déclarer (liste des CEIP, tel, départements de la zone d'activité) <http://ansm.sante.fr/> :

| BORDEAUX                                    | CAEN                               | CLERMONT-FERRAND | GRENOBLE               | LILLE              | LYON   | MARSEILLE                    | MONTPELLIER        | NANCY  | NANTES             | PARIS  | POITIERS                   | TOULOUSE                       |
|---|------------------------------------|------------------|------------------------|--------------------|--------|------------------------------|--------------------|--|--------------------|--|----------------------------|--------------------------------|
| 24, 33, 40, 47, 64, 971, 972, 973, 974, 976 | 14, 22, 27, 29, 35, 50, 56, 61, 76 | 03, 15, 43, 63   | 01, 07, 26, 38, 73, 74 | 02, 59, 60, 62, 80 | 42, 69 | 04, 05 06, 13, 2A, 2B, 83 84 | 11, 30, 34, 48, 66 | 08, 10, 21, 25, 39, 51, 52, 54, 55, 57, 58, 67, 68, 70, 71, 88, 89, 90 | 44, 49, 53, 72, 85 | 18, 28, 36, 37, 41, 45, 75, 77, 78, 91, 92, 93, 94, 95 | 16, 17, 19, 23, 79, 86, 87 | 09, 12, 31, 32, 46, 65, 81, 82 |

## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. Plans douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/plans-douleur/>
2. Rapport ANSM - Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. 2019.
3. Roussin A, Soeiro T, Fouque C, Jouanjus E, Frauger E, Fouilhé N, et al. Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013-2018: evidence from the triangulation of addictovigilance data. *Br J Clin Pharmacol*. 22 mars 2022;
4. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. *Expert Opin Drug Discov*. déc 2017;12(12):1281-91.
5. Résumé des Caractéristiques du Produit contramal 50mg gélule [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0284557.htm>
6. Sang KH, Levacher M, Thalabard JC. Liens métaboliques entre la codéine et la morphine. *Sci Sports - SCI SPORT*. 1 août 2005;20:218-21.
7. Résumé des Caractéristiques du Produit dafalgan codéiné 500/30 [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0222053.htm>
8. THESE DE PHARMACIE : Intoxication et dépendance à la LAMALINE [Internet]. [cité 8 nov 2021]. Disponible sur: <http://nuxeo.edel.univ-poitiers.fr/nuxeo/site/esupversions/ec23e103-c852-4c47-a315-f789320a5e17>
9. Résumé des Caractéristiques du Produit izalgi [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0246538.htm>
10. Résumé des Caractéristiques du Produit Lamaline gélule [Internet]. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0253510.htm>
11. Anesthésie-Réanimation: Bases neurophysiologiques, mécanismes physiopathologiques d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique — UNESS [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: [https://sides.uness.fr/corpus/Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation: Bases\\_neurophysiologiques,\\_m%C3%A9canismes\\_physiopathologiques\\_d'une\\_douleur\\_aigu%C3%AB\\_et\\_d'une\\_douleur\\_chronique#Bases\\_anatomiques\\_et\\_physiopathologiques\\_de\\_la\\_douleur\\_.5B3.5D](https://sides.uness.fr/corpus/Anesth%C3%A9sie-R%C3%A9animation: Bases_neurophysiologiques,_m%C3%A9canismes_physiopathologiques_d'une_douleur_aigu%C3%AB_et_d'une_douleur_chronique#Bases_anatomiques_et_physiopathologiques_de_la_douleur_.5B3.5D)
12. Communication nerveuse : chaînes de neurones et voies nerveuses de la douleur [Internet]. MAXICOURS. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.maxicours.com/se/cours/communication-nerveuse-chaines-de-neurones-et-voies-nerveuses-de-la-douleur/>
13. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *The Lancet*. 29 mai 2021;397(10289):2098-110.
14. Recommandations Douleur de l'adulte [Internet]. VIDAL. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/douleur-de-l-adulte-1775.html>

15. Recommandations et référentiels [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 1 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/recos-et-referentiels/>
16. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient - argumentaire HAS [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur\\_chronique\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_argumentaire.pdf)
17. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int.* janv 2017;37(1):29-42.
18. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient - synthèse HAS [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur\\_chronique\\_synthese.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf)
19. Muszczak A. Enquête sur les pratiques de prescription d'opiacés des médecins généralistes, dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses: à propos d'une étude de faisabilité dans le Grand-Est. :173.
20. les antalgiques opioïdes dits faibles : codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec le morphine. *Rev Prescrire.* nov 2015;35(385):801-80.
21. Lamaline : sur liste 1, et à éviter. *Rev Prescrire.* nov 2014;34(373):801-21.
22. Le recours aux antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur : revue de la littérature - OFDT [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxcd2bb.pdf>
23. Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med.* 29 janv 2018;69:451-65.
24. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. *Douleur Analgésie.* juin 2020;33(2):101-12.
25. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* févr 2015;14(2):162-73.
26. Avis de la commission de la transparence HAS 2019 - IXPIM ZALDIAR [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16561\\_IXPIM\\_ZALDIAR\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT16561.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16561_IXPIM_ZALDIAR_PIS_RI_Avis2_CT16561.pdf)
27. Avis de la commission de la transparence HAS 2002 - ZALDIAR [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct021226.pdf>
28. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2016 -CONTRAMAL [Internet]. [cité 2 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15342\\_CONTRAMAL-MONOTRAMAL\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15342.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15342_CONTRAMAL-MONOTRAMAL_PIS_RI_Avis2_CT15342.pdf)
29. Avis de la commission de la transparence HAS 2015 - CONTRAMAL [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14151\\_CONTRAMAL\\_QD\\_INS\\_Avis2\\_CT14151.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14151_CONTRAMAL_QD_INS_Avis2_CT14151.pdf)

30. Avis de la commission de la transparence HAS 2016 - CODOLIPRANE [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15485\\_CODOLIPRANE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15485.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15485_CODOLIPRANE_PIS_RI_Avis2_CT15485.pdf)
31. Avis de la commission de la transparence HAS 2016 - DAFALGAN CODEINE [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15447\\_DAFALGAN\\_CODEINE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15447.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15447_DAFALGAN_CODEINE_PIS_RI_Avis2_CT15447.pdf)
32. Fiche info - DAFALGAN CODEINE, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66003374>
33. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2018 - IZALGI [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17216\\_IZALGI\\_QD\\_INS\\_AVIS2\\_CT17216.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17216_IZALGI_QD_INS_AVIS2_CT17216.pdf)
34. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2016 - LAMALINE [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15422\\_LAMALINE\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT15422.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15422_LAMALINE_PIS_RI_Avis2_CT15422.pdf)
35. Lamaline : hausse du taux de remboursement non justifiée. *Rev Prescrire*. nov 2012;32(349).
36. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: Findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45(10):1317-27.
37. Avis de la commission de la transparence HAS 2013 - IXPRIIM ZALDIAR [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12569\\_IXPRIM\\_ZALDIAR\\_PIS\\_RI\\_Avis1\\_CT12569.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12569_IXPRIM_ZALDIAR_PIS_RI_Avis1_CT12569.pdf)
38. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 juill 2006;(3):CD005522.
39. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 janv 2009;2009(1):CD001547.
40. Nauta M, Landsmeer MLA, Koren G. Codeine-acetaminophen versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of post-abdominal surgery pain: a systematic review of randomized trials. *Am J Surg*. août 2009;198(2):256-61.
41. Cattrry E, Troullos E, Paredes-Diaz A. Efficacy and safety of naproxen sodium 440 mg versus acetaminophen 600 mg/codeine phosphate 60 mg in the treatment of postoperative dental pain. *Am J Dent*. avr 2020;33(2):106-12.
42. Avis de la commission de la transparence de la HAS 2012 - LAMALINE [Internet]. [cité 27 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/lamaline\\_23052012\\_avis\\_ct12019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/lamaline_23052012_avis_ct12019.pdf)
43. BIP31.fr 2011, 18, (2), 12-25.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20\(2\),%2012-25.pdf](https://www.bip31.fr/bip/BIP31.fr%202011,%2018,%20(2),%2012-25.pdf)
44. Tramadol : augmentation de la mortalité ? *Rev Prescrire*. 40(437):189-91.

45. Garattini S. Evaluation of benefit-risk. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(11):981-6.
46. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne*. août 2017;38(8):539-46.
47. DSM 5 : Critères diagnostiques d'addiction aux opioïdes [Internet]. *Addictauvergne*. 2013 [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/dsm-5-dependance-opiaces/>
48. Livret opioïdes RESAP.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioïdes-1.pdf>
49. Opioid-Tapering-Newsletter-Compilation.pdf [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Opioid-Tapering-Newsletter-Compilation.pdf>
50. Arrêter un usage prolongé de tramadol - proposer un accompagnement avec diminution progressive des doses, voire une substitution. *Rev Prescrire*. déc 2021;41(458).
51. Addiction aux antalgiques opioïdes : deux études pharmacoépidémiologiques sur les différences entre la perception et le diagnostic du médecin ainsi que sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes faibles [Internet]. [cité 23 nov 2021]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/337/1/2014TOU32006.pdf>
52. Roussin A, Roche G, Delage N, Chenaf C, Cantagrel N, Authier N. Stratégies de sevrage des antalgiques opioïdes faibles : étude comparative des pratiques des médecins exerçant en médecine de la douleur et des addictions. *Douleur Analgésie*. 1 juin 2019;32(2):99-104.
53. Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan\\_mildeca\\_2018-2022\\_def\\_190212\\_web.pdf](https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_mildeca_2018-2022_def_190212_web.pdf)
54. Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes : feuille de route 2019-2022 [Internet]. [cité 22 nov 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_prevention\\_des\\_surdoses\\_opioides-juillet\\_2019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf)
55. Brochure patient : Your may be at risk if you are taking opioids/narcotics for chronic pain [Internet]. [cité 24 nov 2021]. Disponible sur: <https://criugm.qc.ca/wp-content/uploads/2021/08/OpioidsEN.pdf>
56. Enquête DTA 2019.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/09/Resultats-DTA-2019.pdf>
57. Enquête DRAMES 2019.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/08/Plaquelette-DRAMES-2019.pdf>
58. Enquete OPEMA 2015.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: [https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquelette\\_resultats\\_opema\\_2015.pdf](https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/plaquelette_resultats_opema_2015.pdf)
59. Enquete OSIAP 2020.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/12/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2020.pdf>

60. Enquete OPPIDUM 2020-VF.pdf [Internet]. [cité 14 déc 2021]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/08/Plaquette-oppidum-2020-VF.pdf>
61. Philip C, Roy S, Eiden C, Soler M, Georgin F, Müller A, et al. Opioid misuse in community pharmacy patients with chronic non-cancer pain. *Br J Clin Pharmacol*. 3 déc 2021;
62. Francine D. Le risque médicamenteux au domicile. 2019;25.
63. Kolli RE. Gestion des médicaments non utilisés: sur-stockage et danger de l'automédication. :83.
64. Lanteri-Minet M, Valade D, Géraud G, Lucas C, Donnet A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant. *Rev Neurol (Paris)*. janv 2013;169(1):14-29.
65. HAS Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses.pdf [Internet]. [cité 22 avr 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco\\_opioides.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf)
66. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 [cité 30 avr 2022];(6). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003726.pub4/full/fr>
67. Jessica L. HAS argumentaire : Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. 2022;302.
68. Emmanuel N. HAS : Traitement antalgique opioïde de la douleur chronique non cancéreuse. :4.
69. Emmanuel N. HAS : Principes généraux d'utilisation des médicaments opioïdes. :8.
70. Emmanuel N. HAS : Traitement du trouble de l'usage d'opioïdes. :8.
71. Addictovigilance [Internet]. Addictovigilance. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/>
72. Commission des stupéfiants et des psychotropes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 3 mai 2022]. Disponible sur: [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/\(offset\)/3](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/(offset)/3)

**TITLE :** Observational study in pharmacy « weak » opioids analgesics dependence related to the persistence of their use and perspectives about the role of pharmacists in preventing the transition from physical dependence to addiction

---

**ABSTRACT :**

"Weak" opioid analgesics (codeine, opium powder and tramadol) are widely prescribed in France. We conducted an observational study in a community pharmacy in order to identify the role that pharmacists could play in preventing the transition from chronic use of weak opioids to physical dependence, this dependence being motivated by the psychoactive effects of their use and/or the fight against withdrawal symptoms. In total, 313 patients were included in this study. The prescriptions were issued by 69 general practitioners or specialists. In 20% of the cases, the prescriptions were written without indication of the duration of treatment. Patients with chronic prescriptions (over 3 months) represented 10% of the total number. Of these long-term users, 71% completed a self-questionnaire. Two patients spontaneously described their addiction to tramadol and codeine, and 45% of patients described a positive psychoactive effect of these weak opioid analgesics (e.g. drunkenness, well-being, soothing). Two prescriptions did not comply with the indications for opioid analgesics. Of the 12 withdrawal attempts, only 3 were successful.

There is a continuum between physical dependence on opioid analgesics, persistent use, misuse and severe substance use disorder. Overall, our results suggest that the role of the pharmacist in supporting patients chronically treated with these drugs, and suffering from physical dependence, should be strengthened and could be the subject of recommendations.

---

**KEY WORDS :** weak opioids, tramadol, codeine, opium powder, physical dependence, pharmacist

**AUTEUR :** Emilie POMAREDE

---

**TITRE :** Étude observationnelle en officine sur la dépendance aux antalgiques opioïdes « faibles » en relation avec la persistance de leur prise et perspectives sur le rôle du pharmacien dans la prévention du passage de la dépendance physique à l'addiction

**DIRECTEUR DE THESE :** ROUSSIN Anne

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse, le 21 juin 2022

---

**RESUME :**

Les antalgiques opioïdes « faibles » (codéine, poudre d'opium et tramadol) sont largement prescrits en France. Nous avons mené une étude observationnelle en pharmacie d'officine afin d'identifier le rôle que pourrait avoir le pharmacien pour éviter le passage, motivée par leurs effets psychoactifs ou la lutte contre les symptômes de manque, de la dépendance physique aux opioïdes faibles à la persistance de leur prise. Au total, 313 patients ont été inclus dans cette étude. Les prescriptions étaient établies par 69 médecins généralistes ou des spécialistes. Dans 20% des cas, les prescriptions étaient rédigées sans indiquer de durée de traitement. Les patients ayant une prescription chronique (au-delà de 3 mois) représentaient 10% de l'effectif total. Parmi ces consommateurs au long cours, 71% ont rempli un auto-questionnaire. Deux patients ont spontanément décrit leur addiction au tramadol et à la codéine et 45% des patients ont décrit un effet psychoactif positif de ces antalgiques opioïdes faibles (état ébrioux, bien être, apaisement). Deux prescriptions ne respectaient pas les indications des antalgiques opioïdes. Parmi les 12 tentatives de sevrage, seulement 3 ont abouti.

Il existe un continuum entre la dépendance physique aux médicaments antalgiques opioïdes, la persistance de leur consommation, leur mésusage et les troubles sévères de leur usage. Dans leur ensemble, nos résultats suggèrent que le rôle du pharmacien dans l'accompagnement des patients traités de façon chronique par ces médicaments et présentant une dépendance physique devrait être renforcé et pourrait faire l'objet de recommandations.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** PHARMACIE

---

**MOTS-CLES :** opioïdes faibles, tramadol, codéine, poudre d'opium, dépendance physique, pharmacien

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

UNIVERSITE PAUL SABATIER TOULOUSE III – Faculté des sciences pharmaceutiques  
35 chemin des maraichers - 31062 Toulouse – Cedex 09