

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2146

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Margot PORTAL

**ETUDE OBSERVATIONNELLE EN OFFICINE DE LA PHARMACODEPENDANCE AUX
ANTALGIQUES OPIOÏDES DE PALIER II CHEZ LES PATIENTS TRAITES CHRONIQUEMENT PAR
CES MEDICAMENTS**

10 décembre 2024

Directeur de thèse : Anne ROUSSIN

JURY

Président : BROUILLET Fabien
1er assesseur : ROUSSIN Anne
2ème assesseur : JOURDAN Patricia

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 24/08/2024

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

M. PARINI A. Physiologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-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. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	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
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
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 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 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
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
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. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

Table des matières

Remerciements	5
Liste des figures	7
Liste des tableaux	7
Table des annexes	7
Introduction	8
I. Les recommandations et bonnes pratiques de l'usage des opioïdes de palier II, HAS 2022 (6)	10
I.A.1. D'abord une approche multimodale.....	10
I.A. Évaluer la douleur	10
I.B. Mesurer et prendre en compte les risques.....	10
I.B.1. Effets secondaires	10
I.B.2. Surdosage	11
I.B.3. Dépendance	13
I.B.4. Abus.....	14
I.B.5. Troubles de l'usage d'opioïdes – TUO.....	14
I.C. Respecter les indications.....	15
II. Les recommandations dans le parcours de soins	17
II.A. L'instauration du traitement par opioïde de palier II	17
II.B. Le suivi	18
II.B.1. Le rythme de suivi	18
II.B.2. L'initiation du traitement	18
II.B.3. Les renouvellements	18
II.B.4. Rechercher les signes de dépendance et de TUO	19
II.B.5. Après 6 mois de traitement	19
II.B.6. Quand orienter vers un spécialiste de la douleur ?	19
II.C. Populations particulières.....	19
II.C.1. Les patients souffrant de douleurs cancéreuses.....	19
II.C.2. Les personnes âgées.....	20
II.D. Dépendance et troubles de l'usage des opioïdes	20

II.D.1.	La dépendance	20
II.D.2.	Le trouble de l'usage des opioïdes	21
III.	Étude observationnelle en pharmacie d'officine	24
III.A.	Présentation de l'étude	24
I.A.1.	Objectif principal	24
I.A.2.	Objectifs secondaires	24
I.A.3.	Lieux	24
I.A.4.	Durée	24
I.A.5.	Population à l'étude	24
I.A.6.	Protocole	25
I.A.7.	Critères d'inclusion et critères d'exclusion	25
I.A.8.	Indemnisation.....	25
III.B.	Profil des patients de l'étude	26
III.B.1.	Le profil des patients de l'échantillon	27
III.B.2.	Les prescripteurs	28
III.C.	Résultats.....	28
III.C.1.	Les indications	31
III.C.2.	Les effets indésirables	33
III.C.3.	Point sur l'efficacité.....	33
III.C.4.	Commentaire libre	33
III.C.5.	Posologies et dosages	36
III.C.6.	Personnes âgées.....	37
III.C.7.	Arrêt et désir d'arrêt	37
III.C.8.	Effet psychoactif.....	38
III.C.9.	Dépendance	38
IV.	Discussion.....	43
V.	Le rôle du pharmacien	48
V.A.	Encadrer la délivrance	49
	Conclusion	52
	Annexes.....	53
	Bibliographie	59

Remerciements

A la professeure **Anne ROUSSIN**, pour l'expertise qu'elle a apporté dans cette thèse et son engagement sans faille jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Merci pour votre bienveillance et pour votre confiance malgré mon parcours atypique.

Au professeur **Fabien BROUILLET**, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

A **Patricia JOURDAN**, pour m'avoir remis le pied à l'étrier de l'officine, et avoir su déceler un goût pour le métier que je n'avais pas su voir moi-même.

A **Emilie POMAREDE**, pour son précieux travail préliminaire et sa contribution au recueil des données.

Aux **patients** qui ont pris le temps de remplir le questionnaire de cette étude.

Aux autres pharmaciens et à leurs équipes qui m'ont chaleureusement accueillie, accordé leur confiance et leur temps depuis mon retour vers l'officine. **Emilie BOUSIGES**, **Mathilde GALINIER** et **Stéphane SALLERIN**, travailler à vos côtés est un plaisir.

A tous ceux qui m'avaient dit de ne pas partir en industrie, **Monsieur TELLEZ**, **Monsieur ROUZAUD** et **Muriel DALENS**, vous aviez raison mais j'avais besoin de le voir par moi-même.

A ma **Maman**, pour avoir relu cette thèse et m'avoir fait prendre conscience du nombre incommensurable de virgules inutiles que j'y avais glissé !

A mon **Papa**, pour ton soutien sans faille. Je sais que la porte est toujours ouverte lorsque j'ai besoin de tes paroles. « *Done is better than perfect* », tu m'as beaucoup aidé pendant cette thèse !

Merci à tous les deux de m'avoir permis de vivre ces études dans de si bonnes conditions. Je n'aurai pas rêvé mieux malgré les montagnes russes qu'elles ont été.

A mes sœurs, **Justine** et **Clémence**, mes exemples. On se tire vers le haut toutes les trois, et maintenant que l'on est toutes diplômées on va pouvoir aller en faire des escapades !

A mon **Alex**, qui as toujours été là, dans les bons comme dans les pires moments de ces dernières années. C'est toi qui m'as poussée à aller au bout de ces études et m'a empêchée d'arrêter quand je n'en voyais plus la fin.

Aux copines, **Salomé**, merci pour ces merveilleuses années passées ensemble, et pour toutes celles qui nous attendent encore. J'ai hâte qu'on prenne le temps de faire des soirées couture et broderie comme des petites mamies !

Lucile, merci la coloc' pour tout ce qu'on a partagé. Les campillettes, les WEI, la techno, la « navette Saint-Agne », les mastermind et j'en passe.

« Je vous aime », *avec beaucoup de larmes*

Aux **copains et colocs** de Paris, Créteil et Marseille, merci d'avoir été ma famille quand la vraie était trop loin. Merci A TOUS !

A l'équipe, **Victor, Théo, Nicolas, Bastien, Pascal, Loïc, Valentin, Laurine**, qui a fait un très bon investissement dans la pharmacie, je pense qu'on peut le dire maintenant !

A la course à pied et au cyclisme, mes exutoires émotionnels sans lesquels ce travail aurait été nettement plus difficile. Merci à tous ceux qui m'accompagnent dans ces pratiques.

A tous ceux que j'oublie...

Liste des figures

<i>Figure 1 : Distribution des âges par molécule dans l'échantillon.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 2 : Indication de la primo-prescription par molécule</i>	<i>32</i>
<i>Figure 3 : Indication de la primo-prescription par molécule chez les patients dépendants.....</i>	<i>39</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Equivalents morphine orale pour la poudre d'opium, le tramadol et la codéine..</i>	<i>22</i>
<i>Tableau 2 : Profil des patients de l'étude</i>	<i>26</i>
<i>Tableau 3 : Résultats</i>	<i>28</i>
<i>Tableau 4 : Effet psychoactif</i>	<i>31</i>
<i>Tableau 5 : Commentaires libres</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 6 : Effets indésirables neuropsychiques chez les individus de moins et de plus de 65 ans pour le groupe tramadol</i>	<i>37</i>

Table des annexes

<i>Annexe 1 : Opioid Risk Tool – ORT(11)</i>	<i>53</i>
<i>Annexe 2 : Prescription Opioid Misuse Index Scale – POMI(12).....</i>	<i>54</i>
<i>Annexe 3 : Table des équivalences en morphine orale – EMO(15)</i>	<i>55</i>
<i>Annexe 4 : Questionnaire de l'étude</i>	<i>56</i>
<i>Annexe 5 : Brochure je prends mes antidouleurs à bon escient, OFMA.....</i>	<i>58</i>

Introduction

Depuis 1998, plusieurs plans d'action de lutte contre la douleur ont été mis en place par le ministère de la santé, plaçant ainsi la prise en charge de la douleur au centre des objectifs de santé publique.

- De 1998 à 2000, le plan triennal de lutte contre la douleur place l'accès aux antalgiques oraux au sommet des priorités (1).
- De 2002 à 2005, le programme de lutte contre la douleur ajoute une dimension d'information et de formation des professionnels de santé et des usagers du système de soins (2).
- De 2006 à 2010, le plan d'amélioration de la prise en charge de la douleur se concentre sur les populations pédiatriques et en fin de vie, les axes de prise en charge non pharmacologiques de la douleur, et la structuration de la prise en charge (3).

En 2013, un quatrième programme proposait de s'intéresser aux douleurs aiguës et chroniques, et aux douleurs liées aux soins. Malheureusement ce programme n'a jamais vu le jour (4). La Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur – SFETD déplore le manque de sensibilisation des professionnels de santé comme des usagers.

Par ailleurs, une « épidémie d'overdoses » d'opioïdes se répand aux États-Unis depuis les années 2000, non seulement chez les usagers de drogues illicites, mais aussi chez les usagers du système de santé traités pour des douleurs dans un cadre médical. Un reportage « Envoyé spécial », de Pierre Monégier, Brice Baubit et Emmanuel Lejeune, diffusé le 21 février 2019 sur France 2 décrit très bien ce phénomène, mais omet de préciser que cette épidémie ne s'arrête malheureusement pas aux frontières. En reproduisant les mêmes erreurs en France, nous nous exposons aux mêmes risques. Des abus et des décès sont déjà observés depuis de nombreuses années.

De plus, dans un contexte de vieillissement progressif de la population avec une augmentation des symptômes douloureux, il est plus que jamais nécessaire de structurer et coordonner la prise en charge de la douleur. C'est pourquoi en 2022, la HAS a rédigé des recommandations de bonnes pratiques pour le bon usage des médicaments opioïdes. L'objectif était d'élaborer des recommandations pour les professionnels de santé pour la

prévention et de la prise en charge des surdoses aux opioïdes. Ces recommandations avaient pour objectifs principaux de :

- Sécuriser au mieux l'usage des opioïdes, sans en restreindre l'accès aux patients qui en ont besoin
- Ne prescrire que si nécessaire
- Accompagner la prescription et la délivrance de conseils de bon usage

Médecins prescripteurs, pharmaciens dispensateur et infirmiers qui administrent les médicaments, patients adultes souffrant de douleurs rebelles sont autant d'acteurs ciblés par ces recommandations.

En France, en 10 ans (de 2006 à 2016), le nombre de déclaration de cas d'abus et de mésusage de tramadol a été multiplié par 6. Les cas de falsification d'ordonnance d'opioïdes se multiplient, et particulièrement pour le tramadol depuis 2011. L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), rapporte un nombre de décès liés à l'abus de tramadol stable, mais le nombre de décès dû à l'abus de codéine et l'oxycodone a doublé entre 2012 et 2016. Le tramadol est la substance la plus souvent impliquée dans les cas de décès toxique, en dehors du contexte d'abus et de dépendance (44 % des cas en 2016) (5).

Les médicaments antalgiques opioïdes les plus prescrits sont les opioïdes de palier II, dits « opioïdes faibles ». Ils sont représentés par la codéine, le tramadol et la poudre d'opium.

Après une revue des recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2022 pour le bon usage des médicaments opioïdes, et leurs implications dans le parcours de soins, je présenterai les résultats d'une étude observationnelle en officine. Je finirai par le rôle du pharmacien d'officine.

I. Les recommandations et bonnes pratiques de l'usage des opioïdes de palier II, HAS 2022 (6)

I.A.1. D'abord une approche multimodale

Quel que soit le type et l'intensité de la douleur, elle est prise en charge par une approche médicamenteuse et non médicamenteuse, et par des médicaments aux mécanismes d'action différents.

Les médicaments opioïdes de palier II peuvent être envisagés dans la prise en charge des douleurs modérées à sévères. Pour cela il est nécessaire d'évaluer la douleur dans ses différentes dimensions.

I.A. Évaluer la douleur

A l'instauration de la prise en charge et pour assurer le suivi d'une douleur, l'évaluation de la douleur est obligatoire. Une douleur comporte plusieurs dimensions : localisation, type de douleur et intensité, qui doivent être recherchées puis suivies. Des outils, tels que le Questionnaire Concis de la Douleur – QCD (7), un auto questionnaire général, ou l'EQ-5D, échelle de qualité de vie européenne (8), peuvent servir de support.

La prescription d'un antalgique opioïde doit être dûment justifiée, et effectuée en collaboration avec le patient, car même à dose thérapeutique, la consommation d'opioïdes comporte des risques.

I.B. Mesurer et prendre en compte les risques

I.B.1. Effets secondaires

Comme tous les médicaments, les opioïdes peuvent engendrer des effets indésirables. Les effets secondaires peuvent notamment concerner les sphères digestives, neurologiques, psychiques, le système cholinergique, la libido.

I.A.1.a. Neurologiques

Les troubles du système nerveux sont les plus fréquents. Ils sont principalement à type de somnolence, insomnie (9) vertiges, céphalées (10), et plus rarement, confusion, paresthésie, tremblements, convulsions ou syncopes.

I.A.1.a. Digestifs

Les troubles digestifs figurent parmi les effets indésirables fréquents, et particulièrement la constipation (10,11). Elle doit systématiquement être prévenue, d'abord par des mesures hygiéno-diététiques (fibres alimentaires, hydratation, activité physique) et si besoin avec des laxatifs comme le macrogol. Les nausées font partie des effets indésirables très fréquents, elle surviennent chez jusqu'à 10% des patients pour le tramadol (10).

I.A.1.b. Psychiques

Des hallucinations, troubles de l'humeur, anxiété, cauchemars, euphorie et apaisement sont susceptibles de survenir.

Le RCP des trois molécules mentionne également la possibilité d'apparition d'une dépendance et de symptômes de sevrages (agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux), nous y reviendrons dans une partie dédiée.

I.A.1.c. Anticholinergiques

Plus rarement, les consommateurs peuvent expérimenter une bouche sèche ou de la rétention urinaire.

Même si le risque est présent dès la première prise d'opioïde, la balance bénéfique risque est corrélée à la dose utilisée. (6)

I.B.2. Surdosage

Certains effets indésirables doivent faire craindre un surdosage, autrement appelée « overdose d'opioïde ». Il est important, pour le patient et son entourage, de savoir reconnaître les signes de surdosage car il peut être fatal. La triade myosis, inconscience et dépression respiratoire (fréquence respiratoire < 10/minute) doit évoquer un surdosage. Néanmoins, une somnolence peut survenir lors de la récupération d'une dette de sommeil causée par la douleur, et un myosis ne signifie pas que le patient est surdosé, mais indique seulement une imprégnation aux opioïdes. C'est donc la présence simultanée des trois signes qui doit alerter.

Afin de limiter le risque de surdosage, il est nécessaire de mettre en place des mesures préventives.

- En premier lieu, respecter l'AMM du médicament prescrit, en termes notamment de posologie et d'indication.
- Bien connaître son patient et ses facteurs de risque : ses antécédents psychiatriques, la présence d'un historique de surdose, sa consommation de dépresseurs du système nerveux (alcool, benzodiazépines, hypnotiques, gabapentinoïdes, etc.).
- Rechercher les signes cliniques de Trouble de l'Usage d'Opioïde (TUO) et de dépendance physique lors du suivi. L'apparition d'une dépendance physique est inhérente à toute prise d'opioïde au long terme mais elle doit être recherchée afin d'éviter qu'elle ne conduise à un trouble de l'usage.
- Porter une attention particulière aux patients naïfs d'opioïdes, c'est-à-dire à ceux n'en ayant jamais consommé.

Le cytochrome P450 2D6, impliqué notamment dans la métabolisation de la codéine en morphine et du tramadol en métabolite beaucoup plus puissant sur le récepteur opioïde μ , fait l'objet d'un important polymorphisme génétique. En fonction des allèles présentés par un individu, ce dernier appartient à l'un des quatre groupes suivants : les métaboliseurs lents, intermédiaires, normaux, ou rapides.

- Les métaboliseurs lents sont les individus dont les deux allèles sont non fonctionnels
- Les métaboliseurs intermédiaires présentent un allèle fonctionnel et un allèle non fonctionnel
- Les métaboliseurs normaux sont les individus dont au moins un allèle est fonctionnel
- Les métaboliseurs rapides sont représentés par les individus qui présentent plusieurs copies du gène du CYP2D6 fonctionnel.

En pratique, cela implique une faible efficacité de la codéine chez les métaboliseurs lents, et un risque plus important de surdosage chez les patients métaboliseurs rapides. Par précaution, il est donc recommandé de commencer le traitement par la prise d'une faible dose d'opioïde, dans des conditions sûres (à la maison et non seul dans la mesure du possible), afin de vérifier la tolérance au médicament.

Malgré ces mesures préventives, il persiste toujours un risque de surdosage.

Comment agir en cas de surdose ?

Chez les patients à risque de surdose, le risque de dépression respiratoire est réel, donc la délivrance de naloxone doit être évoquée. Un kit de naloxone « prêt à l'emploi » sera délivré au patient et à son entourage. Plusieurs spécialités sont disponibles :

- Ventizolve® : solution pour pulvérisation nasale
- Nyxoid® : solution pour pulvérisation nasale
- Prenoxad® : solution injectable en seringue préremplie

Ventizolve® et Prenoxad® sont disponibles sans ordonnance et Nyxoid® est disponible sur prescription uniquement.

La naloxone est administrée en urgence, après avoir protégé la victime, et les secours sont contactés au plus vite. En attendant l'arrivée du SAMU, la personne est placée en position latérale de sécurité si elle respire ; si ce n'est pas le cas, il faut effectuer un massage cardiaque. La naloxone étant un antidote à durée d'action courte, une seconde dose peut être administrée 2 à 3 minutes après la première afin de prolonger son action. La suite des soins sera effectuée à l'hôpital.

1.B.3.Dépendance

La dépendance physique à une substance exogène est caractérisée par la création d'une nouvelle norme pour l'organisme du sujet qui l'expérimente. En l'absence de l'apport habituel de cette substance, l'individu ressent des signes d'inconfort physique et mental profond, regroupés dans le terme de syndrome de sevrage.

Physiologiquement, la substance opioïde a une action de renforcement du circuit de la récompense au niveau de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens. Les agonistes des récepteurs μ , les opioïdes, sont ceux qui possèdent l'effet renforçant le plus important. Ils entraînent une libération de dopamine dans le noyau accumbens, et une inhibition de l'activité GABAergique au niveau de l'aire tegmentale ventrale. L'activation des récepteurs μ est à l'origine de l'effet antalgique, de la dépendance physique, et également de la tolérance, phénomène obligeant, avec le temps, à augmenter la dose consommée pour obtenir le même effet.

Les RCP des médicaments contenant du tramadol, de la poudre d'opium ou de la codéine mentionnent la possibilité d'apparition d'une dépendance physique à la substance.

Néanmoins, le risque est mentionné différemment d'une spécialité à l'autre. Dans le RCP de l'Izalgi®, il est mentionné dans le cas d'un usage « prolongé », à des doses « supra-thérapeutiques » (9). Tandis que pour le tramadol LP 200mg, il est mentionné que « L'utilisation répétée de ce médicament peut induire un trouble de l'usage d'opioïdes (TUO). Plus la dose est élevée et plus la durée du traitement par opioïdes est prolongée, plus le risque de développer un TUO sera accru » (10).

D'après les autorités de santé, tout patient traité au long cours par un médicament opioïde peut développer une dépendance physique. Les signes suivants permettent de reconnaître un état de manque :

- Nausées, vomissements
- Diarrhées
- Tremblements
- Transpiration excessive
- Douleurs
- Tachycardie
- Fièvre, frissons
- Stress, angoisse

L'usage au long cours des opioïdes peut entraîner une majoration de l'intensité des douleurs, une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie), une extension de la douleur au-delà de la zone de stimulation nociceptive initiale. Dans le cas de l'hyperalgésie, l'augmentation de dose ne montre pas de résultats positifs sur les douleurs.

Des mesures permettent de prévenir les effets néfastes de la dépendance. Lors d'une diminution de dose ou un arrêt, la mise en place des paliers permet d'éviter des symptômes de sevrage. La dépendance est une des portes d'entrée vers le TUO. En cas de difficultés lors de la réduction de dose ou l'arrêt du traitement opioïde, il est recommandé de faire appel à un addictologue.

1.B.4. Abus

Le principal risque de l'abus est la détresse respiratoire inhérent au surdosage d'opioïde. Il est souvent motivé par un trouble de l'usage des opioïdes ou une pathologie mentale, et concomitant à la dépendance.

1.B.5. Troubles de l'usage d'opioïdes – TUO

Un trouble de l'usage est une notion apparue dans le DSM-5 et regroupe les comportements d'abus et de dépendance.

Les principaux facteurs de risque de trouble de l'usage sont des pathologies annexes :

- Syndrome anxio-dépressif,
- Troubles du sommeil,
- Antécédents de troubles de l'usage de substances licites (tabac, alcool, médicaments) ou illicites.

Il est nécessaire de rechercher et prendre en charge ces pathologies avant toute prescription d'opioïde, ou au moment de la première prescription. Plus largement, les patients à risques de développer un TUO peuvent être repérés grâce à des outils tels que l'Opioid Risk Tool – ORT (Annexe 1). Ce questionnaire recherche la présence de troubles psychiques, d'antécédents personnels et familiaux de trouble d'usage de substances, d'historique d'abus sexuels. Ces comorbidités ne sont pas nécessairement des contre-indications à la prescription d'un traitement opioïde. En revanche, elles doivent amener à son report, ou à la prise en charge simultanée de ces problématiques. En effet en l'absence de prise en charge spécifique, certains patients pourraient être amenés à utiliser leur traitement opioïde pour soulager ces autres conditions, et donc à l'utiliser en dehors de l'indication pour laquelle le traitement leur est prescrit.

Afin de prévenir l'apparition d'un TUO, une information fréquente et qualitative du patient et de son entourage est primordiale. Les points de vigilance devraient être rappelés régulièrement, à diverses étapes du parcours de soins.

Concernant les professionnels de santé, le strict respect des recommandations protège de certains risques.

I.C. Respecter les indications

La première recommandation est de respecter l'indication du médicament prescrit. Les antalgiques opioïdes de palier II sont recommandés en première intention dans les douleurs modérées à sévères. Ils peuvent être indiqués dans les douleurs chroniques de lombalgie/lomboradiculalgie, d'arthrose, voire neuropathiques et autres maladies évolutives (maladies neurodégénératives, situations palliatives évoluées non liées au cancer, etc.) lorsque l'ensemble des autres propositions thérapeutiques, médicamenteuses ou non, ont été essayées (6).

En revanche, la HAS rappelle que les opioïdes ne sont pas recommandés en première intention dans les douleurs dentaires, les lombalgies aiguës, les traumatismes simples du rachis et distaux des membres, ni les coliques néphrétiques.

Les opioïdes ne sont pas recommandés dans la crise migraineuse, même en deuxième intention.

De plus, quelle que soit l'indication, il est important de communiquer avec les autres professionnels de santé afin d'éviter toute escalade de dose pouvant conduire à un trouble de l'usage. La prise en charge s'inscrit dans un parcours de soins coordonné.

II. Les recommandations dans le parcours de soins

II.A. L'instauration du traitement par opioïde de palier II

Plusieurs points sont à aborder avec l'équipe médicale, le patient et/ou les proches aidants qui l'accompagnent. Afin de n'en oublier aucun, ces points pourraient être résumés dans une check-list comme suit :

- Respecter les indications et posologies qui figurent dans les AMM, premier critère en termes de prévention du risque de surdoses.
- Rechercher les facteurs de risque de mésusage. Avant la première prescription d'opioïdes, l'Opioid Risk Tool – ORT (12) (Annexe 1) évalue le risque de mésusage d'un antalgique opioïde.
- S'adapter à la situation biopsychosociale du patient
- Établir des objectifs thérapeutiques réalistes, en accord avec le patient, sur des critères tels que la réduction de la douleur, l'amélioration fonctionnelle, la qualité de vie
- Prévoir une dispensation de naloxone prête à l'emploi si nécessaire
- Choisir la juste posologie. En effet, une posologie trop faible, ne soulageant pas suffisamment les douleurs, peut mener à un trouble de l'usage, et une posologie inutilement trop élevée peut augmenter le risque d'effets indésirables et la tolérance, et favoriser la dépendance physique.

Un traitement opioïde est instauré par titration, c'est-à-dire qu'il faut mettre en place une dose de charge afin de soulager la douleur rapidement, en réévaluant très régulièrement la douleur au départ. On définit ainsi une dose nécessaire, grâce à quatre prises d'opioïdes à libération immédiates par jour. Ensuite, la dose journalière nécessaire peut être divisée en deux doses à libération prolongée.

Pour les opioïdes de palier II, il n'existe pas toujours de formes à libération prolongée, et les dosages ne sont pas toujours aussi modulables que dans le cas de la morphine par exemple. Cette mise en place par titration peut fonctionner pour le tramadol, alors que pour la poudre d'opium ou la codéine, il n'existe que deux ou trois dosages différents. Dans tous les cas, l'objectif sera d'atteindre la dose efficace la plus faible possible.

Ces points d'attention sont repris systématiquement lors des renouvellements afin de limiter les risques inhérents à la prise d'opioïde.

II.B. Le suivi

II.B.1. Le rythme de suivi

Dans le cadre d'un traitement au long cours, le suivi se fait au minimum tous les mois au début, puis les rendez-vous peuvent être espacés de 3 mois maximum pour les spécialités comportant du tramadol, et de 12 mois maximum pour les spécialités à base de codéine ou de poudre d'opium.

II.B.2. L'initiation du traitement

Au cours des premiers rendez-vous de suivi, le professionnel de santé doit rechercher et prendre en charge les effets indésirables.

II.B.3. Les renouvellements

Par la suite, les rendez-vous de renouvellement permettent de faire le point, et notamment de réévaluer la balance bénéfice-risque. Les bénéfices peuvent-être évalués sur des critères tels que l'amélioration de l'intensité douloureuse, de la fonction, de la qualité de vie. Les risques peuvent être mesurés sur l'observance, l'apparition de tolérance ou d'un éventuel trouble de l'usage.

À propos des bénéfices, il convient de mettre en regard les objectifs thérapeutiques fixés avec le patient avec les résultats obtenus. En complément, la HAS cite les outils d'évaluation suivants : QCD, EQ-5D, PGIC, Questionnaire Québec – lombalgie –, Questionnaire de Lequesne – arthrose –, etc. (6). En l'absence de douleur résiduelle, le patient se verra proposer une réduction de dose.

À propos des risques, à chaque renouvellement il faut rechercher la persistance d'une indication à un traitement par opioïde, et vérifier son bon usage. Le Prescription Opioid Misuse Index – POMI (13) (Annexe 2), permet de détecter un mauvais usage d'antalgique opioïde. On recherchera également une dépendance.

II.B.4. Rechercher les signes de dépendance et de TUO

Les échelles COWS et SOWS permettent de mettre en avant une dépendance physique. La Clinical Opioid Withdrawal Scale – COWS permet de mesurer la sévérité du syndrome de sevrage sur des critères objectifs (fréquence cardiaque, agitation, sudation, myosis, tremblements, nombre de bâillements) et subjectifs (douleurs musculosquelettiques, angoisse et irritabilité). Le Subjective Opioid Withdrawal Scale – SOWS, peut également être un support. Pour rechercher un trouble de l'usage, des critères d'âge, de sexe et de dose supérieure à 120mg d'équivalent morphine orale (12) figurent parmi les points de vigilance, en plus des outils vus précédemment.

II.B.5. Après 6 mois de traitement

Après six mois de traitement, la HAS recommande d'étudier la possibilité d'une décroissance ou d'un arrêt. La pertinence du traitement et sa dose sera réévaluée. En cas de difficultés, il est recommandé de faire appel à un spécialiste de la douleur.

II.B.6. Quand orienter vers un spécialiste de la douleur ?

En cas d'échec de la réduction de dose, de douleurs non soulagées malgré une augmentation de posologie ou le passage à des opioïdes plus forts, il est recommandé d'orienter les patients vers un spécialiste de la douleur. Ces professionnels de santé sont spécialisés dans la prise en charge douloureuse et peuvent s'adapter à chaque patient quel que soit ses spécificités.

II.C. Populations particulières

Certaines populations nécessitent une attention particulière.

II.C.1. Les patients souffrant de douleurs cancéreuses

Plus encore chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses, la recherche et l'adressage des troubles anxieux, dépressifs, cognitifs doit être systématique en vue d'éviter une prise à visée anxiolytique, et les erreurs dans la prise du médicament.

Les douleurs cancéreuses sont souvent caractérisées par une douleur de fond, et des accès paroxystiques. Leur prise en charge devra donc prévoir un soulagement de ces deux types de douleurs.

Afin de réduire les risques de surdoses, il est recommandé de privilégier un opioïde puissant à faible dose à de fortes doses d'un opioïde moins puissant.

II.C.2. Les personnes âgées

La définition de la personne âgée évolue continuellement en raison du vieillissement de la population. Dans le même temps, la prévalence de la douleur augmente avec l'âge et est d'environ 60% chez les personnes âgées (14). On ne considère pas un âge d'entrée dans cette tranche de la population mais plutôt la situation sociale, psychologiques, familiale, physique, l'autonomie, la culture et la spiritualité individuelle. Néanmoins un certain consensus est établi sur certains points d'attention.

Chez les personnes âgées, il existe des risques de chutes et de confusion plus importants, connus des médecins mais dont les patients n'ont pas toujours conscience (15). Dans une étude récente d'Anderson et al. (2024), les médecins comme les patients âgés déplorent le manque d'alternatives médicamenteuses plus sûres lors de diminution des doses. Les médecins considèrent cet obstacle comme plus important chez les personnes âgées en raison des contre-indications à d'autres traitements chez ces patients souvent polyopathologiques. Plus spécifiquement, pour le tramadol, une attention particulière est à porter au risque de diminution du seuil épiléptogène, et à l'anticipation et la prévention des effets indésirables (constipation, nausées, vomissements, vertiges) (14). En règle générale, par prudence, on divise les posologies initiales de médicaments par deux chez l'individu âgé par rapport à l'adulte jeune.

Concernant les objectifs thérapeutiques, la récupération et/ou le maintien de la fonction sont à prendre en compte en premier d'après les Centers for Disease Control and Prevention – CDC américains (15).

Le risque de dépendance chez le sujet âgé n'est pas abordé spécifiquement dans la littérature à notre connaissance. Peut-être moins important, il reste toutefois bien réel.

II.D. Dépendance et troubles de l'usage des opioïdes

II.D.1. La dépendance

Dans le parcours de soins, la dépendance doit être recherchée régulièrement, et prise en compte lors d'une diminution de dose, ou à l'évocation d'un arrêt. Nous nous intéressons

principalement à la dépendance physique aux opioïdes, qui peut survenir chez tout patient traité au long cours (cf. I.B.3).

Les signes de dépendance physique sont recherchés régulièrement lors du suivi, par tous les acteurs du système de santé (médecins et pharmaciens) : Etat de manque, tolérance, hyperalgésie, etc.

La prise en charge consiste à prendre en compte cette dépendance, notamment dans le cadre des diminutions de doses. Par exemple, on préférera une décroissance progressive ou un switch à un arrêt net d'un traitement par opioïde. Le Réseau de Prévention des Addictions – RESPADD recommande une diminution de maximum 1/3 de la dose par semaine(5) mais il n'existe pas de normes précises de désescalade de dose. La décroissance doit être prévue sur plusieurs semaines, avec une réévaluation régulière de la pertinence du traitement, certains symptômes de sevrages pouvant être confondus avec des douleurs résiduelles, qui pourraient amener à prolonger inutilement le traitement par opioïde.

Mal prise en charge, la dépendance peut mener à un trouble sévère de l'usage des opioïdes, dont les conséquences peuvent être bien plus graves.

II.D.2. Le trouble de l'usage des opioïdes

II.D.2.a. Le prévenir

Concernant le choix de la posologie, l'enjeu est de ne la choisir ni trop faible, ni trop élevée. En effet, une posologie trop faible, ne soulageant pas suffisamment les douleurs, peut mener à un trouble de l'usage, et une posologie inutilement trop élevée peut augmenter le risque d'effets indésirables et la tolérance, et favoriser la dépendance physique.

Une dose quotidienne d'opioïde supérieure à 120 mg en Equivalent Morphine Orale (EMO) permet de limiter le risque de surdosage, soit par exemple, 12 unités de prise de tramadol 50mg. Concernant les opioïdes de palier II, ce critère n'a de sens que pour le tramadol seul car les autres spécialités contiennent du paracétamol, limitant la posologie maximale avant d'arriver aux 120mg d'EMO (cf. Tableau 1 : Equivalents morphine orale pour la poudre d'opium, le tramadol et la codéineTableau 1) (16).

Tableau 1 : Equivalents morphine orale pour la poudre d'opium, le tramadol et la codéine

Spécialité	EMO pour 1 unité de prise
Izalgi®	2.5mg
Lamaline® gélule	1mg
Lamaline® suppo	1.5mg
Ixprim®	7.5mg
Tramadol 50mg	10mg
Tramadol 100mg	20mg
Tramadol 200mg	40mg
Dafalgan codéiné®	5mg
Codoliprane®, Prontalgine®	3.3mg
Claradol codéine	3.3mg

A toutes des étapes du parcours de soins, sensibiliser le patient et son entourage sur les risques de troubles de l'usage, la dépendance physique, la nécessité de prendre correctement le traitement, le rôle des doses à libération prolongée/à libération immédiate le cas échéant, les risques et symptômes de surdosage. En comprenant les risques liés à son traitement, il est plus facile d'éviter leur concrétisation. Il ne faut pas hésiter à utiliser les outils à notre disposition.

En présence de facteurs de risque du trouble de l'usage (voir I.B.5), un fractionnement de la dispensation peut être envisagé, en accord avec le patient, le médecin et le pharmacien.

II.D.2.b. Le déceler

Il est important de rechercher ces troubles de l'usage et la présence d'une dépendance aux différentes étapes de la prise en charge. Tous les acteurs du système de soins sont concernés, y compris les pharmaciens de ville, en contact régulier avec les patients traités par médicaments opioïdes.

Le trouble de l'usage a également des conséquences sur le comportement du patient, telles que l'incapacité à combler ses besoins primaires (manger, dormir), à remplir ses obligations (travailler, s'occuper de ses enfants). L'une des conséquences est un temps important passé à tenter de se procurer le médicament. Ainsi, les patients sont tentés de falsifier leurs ordonnances, ou encore de recourir au nomadisme médical.

Pour déceler ces ordonnances falsifiées, on dénombre plusieurs critères : une ordonnance visiblement fabriquée sur ordinateur, photocopiée, une calligraphie suspecte, des

fautes d'orthographe, une posologie incohérente ou un refus de présentation de la carte vitale, etc.

La présentation à l'officine de plusieurs ordonnances de plusieurs médecins pour des médicaments opioïdes doit également nous amener à poser la question d'une prise en charge globale par un médecin. Le médecin traitant est-il au courant de ces autres prescriptions ? Si ce n'est pas le cas, rappeler qu'il faut qu'il le soit, dans un objectif de sécurité et d'efficacité du traitement. Il est également possible d'échanger avec leur médecin afin de mettre en place une stratégie de prise en charge commune, évoquer la prescription de naloxone prête à l'emploi, et établir une relation de confiance entre les 3 parties. Par exemple, conditionner la délivrance des opioïdes seulement s'ils sont prescrits par le médecin avec lequel nous nous sommes mis d'accord pour une prise en charge pluriprofessionnelle.

I.A.1.a. Le traiter

En cas de suspicion de TUO ou d'un TUO avéré, le patient est orienté vers plusieurs spécialistes afin de retrouver une prise en charge globale et optimale. Cette prise en charge est multimodale afin de prendre en compte les différents aspects de la douleurs (physique, psychosomatique, sociale, psychologique).

Le TUO étant une pathologie psychiatrique, le psychiatre tient une place importante dans la prise en charge thérapeutique. De la même manière que pour l'initiation d'un traitement antalgique, des objectifs de la prise en charge sont fixés et les comorbidités sont recherchées (voir II.A). En vue d'un sevrage, des médicaments de substitution orale – MSO peuvent être prescrits. Il existe deux MSO dans l'indication : la Méthadone et la Buprénorphine.

III. Étude observationnelle en pharmacie d'officine

Nous avons effectué une étude observationnelle en pharmacie d'officine afin de mettre en regard ces nouvelles recommandations de la HAS avec la réalité du système de soins.

Pour cela, nous complétons le travail effectué par Emilie Pomarède dans le cadre de sa thèse en 2022 afin d'augmenter la puissance de l'étude. Nous n'avons pas jugé problématique le fait de réaliser deux périodes d'inclusion car aucune réglementation, notamment la durée maximale de prescription, n'a changé.

III.A. Présentation de l'étude

I.A.1. 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 de palier II.

I.A.2. Objectifs secondaires

- Identifier les profils des patients consommateurs et dépendants
- Repérer des critères d'abus
- Faire émerger des leviers d'action pour les pharmaciens d'officine

I.A.3. Lieux

Pharmacie des acacias, L'Union ; Pharmacie les Oustalous, Toulouse ; Pharmacie Toulouse Montaudran, Toulouse

I.A.4. Durée

Deux périodes d'inclusion :

- Du 1^{er} avril au 31 décembre 2020 par Emilie Pomarède dans la pharmacie des acacias à L'Union
- Du 1^{er} juin 2023 au 31 mars 2024 par Margot Portal dans la pharmacie des Oustalous et la pharmacie Toulouse Montaudran à Toulouse

I.A.5. Population à l'étude

Les patients traités par un médicament contenant du tramadol, de la codéine ou de la poudre d'opium depuis 3 mois ou plus, avec des pauses de 1 mois maximum.

I.A.6. Protocole

Identifier, sur le logiciel de la pharmacie, les patients auxquels on délivre l'une des substances depuis plus de 3 mois.

Présenter un questionnaire (Annexe 4) à ces patients lors de leur visite à la pharmacie en leur demandant de le remplir soit à la pharmacie, soit chez eux.

Relever et consigner dans un fichier Excel les informations concernant :

- Leur profil : âge et genre
- La prescription la plus ancienne pour le médicament concerné : date, prescripteur spécialité dosage, rédaction de l'ordonnance, mention « si besoin », durée de la prescription, prescription dans le cadre d'une ALD ou non, prescription concomitante de paracétamol, gradation de la douleur, mention « à renouveler » et, le cas échéant, le nombre de fois
- La prescription la plus récente pour le médicament concerné : date, prescripteur spécialité dosage, rédaction de l'ordonnance, mention « si besoin », durée de la prescription, mention « à renouveler » et, le cas échéant, le nombre de fois

I.A.7. Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Critères d'inclusion : Au moins une délivrance dans les pharmacies participantes de médicaments contenant du tramadol ou de la codéine ou de la poudre d'opium entre le 1^{er} avril 2020 et le 31 mars 2024

Critères d'exclusion : patient présentant des problèmes de compréhension et d'écriture, patient ne parlant pas la langue française

I.A.8. Indemnisation

Pas d'indemnisation

III.B. Profil des patients de l'étude

Tableau 2 : Profil des patients de l'étude

	Total N= 44	Tramadol N= 21	Codéine N= 14	Poudre opium N= 9
SEXE				
Femmes	30 (68.18%)	15 (71.43%)	10 (71.43%)	5 (55.56%)
Hommes	14 (31.82%)	6 (28.57%)	4 (28.57%)	4 (44.44%)
AGE				
< 18ans	0	0	0	0
18 – 25 ans	0	0	0	0
26 – 45 ans	3 (6.82%)	1 (4.76%)	0	2 (22.22%)
46 – 55 ans	6 (13.64%)	2 (9.52%)	3 (21.43%)	1 (11.11%)
56 – 65 ans	3 (6.82%)	2 (9.52%)	1 (7.14%)	0
66 – 75 ans	7 (15.91%)	3 (14.29%)	3 (21.43%)	1 (11.11%)
76 – 89 ans	20 (45.45%)	9 (42.86%)	6 (42.86%)	5 (55.56%)
> 90ans	1 (2.27%)	1 (4.76%)	0	0
PRIMO-PRESCRIPTEUR				
Généraliste	35 (87.50%)	17 (94.44%)	11 (78.57%)	7 (87.50%)
Spécialiste	4 (10.10%)	1 (5.56%)	2 (14.28%)	1 (12.50%)
PRESCRIPTEUR QUI RENOUVELLE				
Généraliste identique	32 (78.05%)	15 (78.95%)	11 (78.57%)	6 (75.00%)
Autre généraliste	5 (12.20%)	3 (15.79%)	1 (7.14%)	1 (12.50%)
Généraliste en relais d'un spécialiste	2 (4.88%)	1 (5.26%)	1 (7.14%)	0
Spécialiste	2 (4.88%)	0	1 (7.14%)	1 (12.50%)
DUREE D'EXPOSITION				
3 à 6 mois	16 (38.10%)	6 (30.00%)	4 (28.57%)	6 (75.00%)
7 à 12 mois	6 (14.29%)	3 (15.00%)	0	1 (12.50%)
13 à 18 mois	4 (9.52%)	3 (15.00%)	2 (14.29%)	1 (12.50%)

	Total N= 44	Tramadol N= 21	Codéine N= 14	Poudre opium N= 9
19 à 24 mois	0	0	0	0
2 à 10 ans	10 (23.81%)	4 (20.00%)	6 (42.86%)	0
Plus de 10 ans	6 (14.29%)	4 (20.00%)	2 (14.29%)	0

*P < 0.05 ** P < 0.01 *** P < 0.001

III.B.1. Le profil des patients de l'échantillon

Concernant l'échantillon à l'étude (Tableau 2), les patients consommateurs d'opioïde au long cours sont majoritairement des femmes (68%). Pour les groupes tramadol et codéine, on retrouve une majorité de femmes, avec le même ratio 70/30 que dans la totalité de l'échantillon. Pour le groupe poudre d'opium, on a également plus de femmes que d'homme, avec 55,56% de femmes. L'âge des patients est également plutôt homogène entre les trois groupes avec une moyenne de 70 ans, et une médiane de 77 ans. Aucun patient de moins de 26 ans n'a été sollicité, et le patient le plus âgé avait 91 ans. La majorité des répondants sont dans la tranche 76 – 89 ans. Pour le groupe tramadol, le nombre de répondant augmente avec l'âge, tandis que pour la codéine et la poudre d'opium on trouve d'avantage une évolution en U avec un nombre de patients plus important dans les premières et dernières tranches d'âge, et moins de patients dans la tranche 56 – 65 ans (cf. Figure 1).

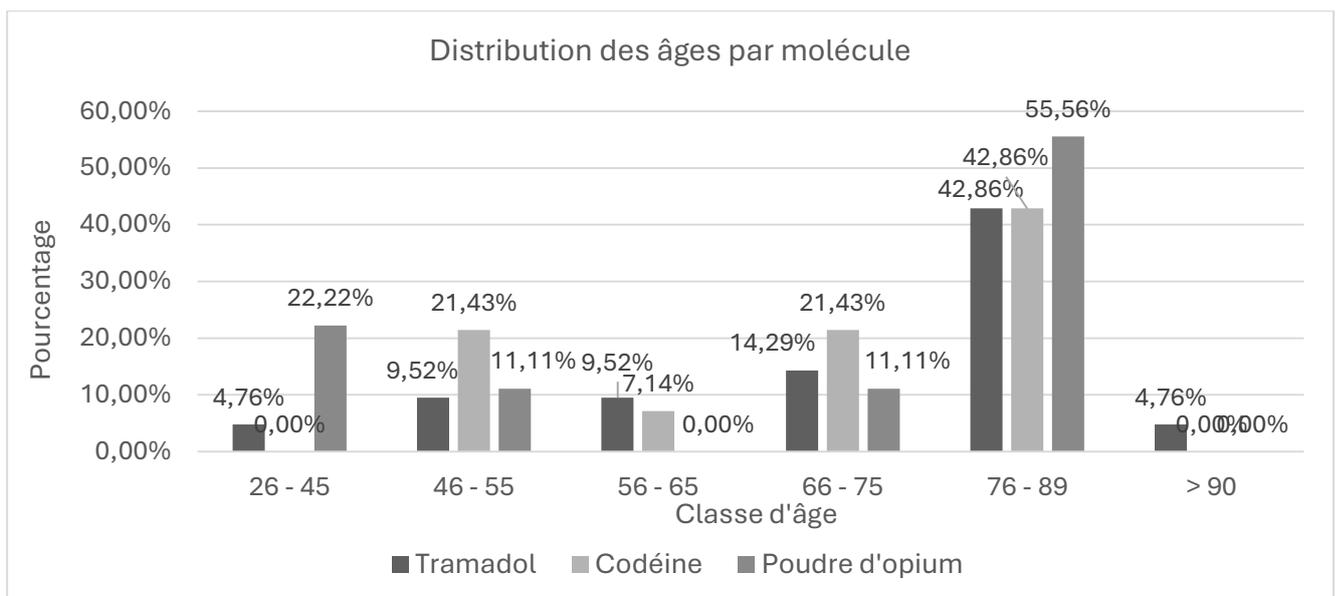


Figure 1 : Distribution des âges par molécule dans l'échantillon

La durée d'exposition à la substance était comparable pour la codéine et le tramadol, mais elle était plus courte pour les patients sous poudre d'opium. Pour les deux premiers médicaments 30% étaient exposés depuis 3 à 6 mois contre 75% pour le troisième.

III.B.2. Les prescripteurs

Environ 80% des prescripteurs sont des généralistes. Dans 2 cas, un généraliste renouvelle la prescription d'un spécialiste. Nous avons sollicité un médecin retraité se prescrivant lui-même de la codéine pour son arthrose.

III.C. Résultats

Les réponses au questionnaire sont résumées dans le Tableau 3, ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats

	Total N= 44	Tramadol N= 21	Codéine N= 14	Poudre d'opium N= 9
INDICATION DE LA PRIMO-PRESCRIPTION				
Douleur musculosquelettique	16 (36,4%)	8 (38,1%)	8 (57,1%)	0*
- Dont dorsale	8 (18,2%) +1	4 (19,0%)	4 (28,6%) +1	0
- Dont cervicale	3 (6,9%) +2	2 (9,5%) +1	1 (7,1%)	0
- Dont articulaires	5 (11,4%) +1	2 (9,5%) +1	3 (21,4%)	0
Douleur arthrosique	10 (22,7%)	5 (23,8%)	2 (14,3%)	3 (33,3%)
Douleur neuropathique	3 (6,8%)	2 (9,5%)	0 +2	1 (11,1%)
Dont sciatique	1 (2,3%) +2	0	0 +2	1 (11,1%)
Céphalée/migraine	3 (6,8%)	0	3 (21,4%)	0
Douleur liée à un cancer	1 (2,27%)	0	0	1 (11,1%)
Douleur autre	1 (2,3%)	1 (4,7%)	0	0
NC	10 (22,7%)	5 (23,8%)	1 (7,1%)	4 (44,4%)
EFFETS INDESIRABLES				
Digestifs	14 (31,8%)	8 (40,0%)	4 (28,6%)	2 (22,2%)
- Constipation	11 (25,0%)	5 (25,0%)	4 (28,6%)	2 (22,2%)
- Nausées	3 (6,8%)	3 (15,0%)	0	0

	Total N= 44	Tramadol N= 21	Codéine N= 14	Poudre d'opium N= 9
Neurologiques	13 (29,5%)	9 (45,0%)	3 (21,4%)	1 (11,1%)
- Somnolence	7 (15,9%)	5 (25,0%)	2 (14,3%)	0
- Vertiges	3 (6,8%)	2 (10,0%)	1 (7,1%)	0
- Confusion	3 (6,8%)	2 (10,0%)	0	1 (11,1%)
Psychiques	16 (36,4%)	8 (40,0%)	5 (35,7%)	3 (33,3%)
- Apaisement	10 (22,7%)	5 (25,0%)	4 (28,6%)	1 (11,1%)
- Bien être	2 (4,5%)	0	1 (7,1%)	1 (11,1%)
- Anxiété	1 (2,3%)	1 (5,0%)	0	0
- Etat ébrioux	1 (2,3%)	1 (5,0%)	0	0
- Hallucinations	1 (2,3%)	1 (5,0%)	0	0
- Euphorie	1 (2,3%)	0	0	1 (11,1%)
Anticholinergiques	6 (13,6%)	5 (25,0%)	1 (7,1%)	0
- Bouche sèche	5 (11,4%)	4 (20,0%)	1 (7,1%)	
- Rétention urinaire	1 (2,3%)	1 (5,0%)	0	
Diminution de la libido	1 (2,3%)	1 (5,0%)	0	0
Tolérance	2 (4,5%)	1 (5,0%)	1 (11,1%)	0
Pas d'effets indésirables	13 (29,5%)	4 (20,0%)	6 (42,9%)	3 (33,3%)
TENTATIVE D'ARRÊT				
Tentative d'arrêt	17 (38,6%)	9 (45,0%)	5 (35,7%)	3 (33,3%)
- Dont réussite	7 (15,9%)	2 (10,0%)	2 (14,3%)	3 (33,3%)
- Dont échec	9 (20,5%)	6 (28,6%)	3 (21,4%)	0
- Dont réussite mais switch vers un autre opioïde	1 (2,3%)	1 (5,0%)	0	0
- Pas de tentative d'arrêt	18 (40,9%)	7 (35,0%)	9 (64,3%)	2 (22,2%)
Cause de l'échec (question 8)	N= 20	N= 14	N= 7	N= 1
- Réapparition des douleurs initiales	12 (27,3%)	8 (38,1%)	4 (28,6%)	0

	Total N= 44	Tramadol N= 21	Codéine N= 14	Poudre d'opium N= 9
- Troubles du sommeil	3 (6,8%)	2 (9,5%)	1 (7,1%)	0
- Apparition de nouvelles douleurs	2 (4,5%)	2 (9,5%)	0	0
- Déprime	2 (4,5%)	1 (4,8%)	0	1 (11,1%)
- Anxiété	1 (2,3%)	0	1 (7,1%)	0
RAISON DE LA PRISE AU LONG COURS (questions 7 et 8)				
Soulagement des douleurs	16 (36,4%)	9 (42,9%)	6 (42,9%)	1 (11,1%)
Réapparition de douleur à l'arrêt	12 (27,3%)	8 (38,1%)	4 (28,6%)	0
Pas de proposition du prescripteur	7 (15,9%)	2 (9,5%)	4 (28,6%)	1 (11,1%)
Bien être mental	5 (11,4%)	3 (14,3%)	1 (7,1%)	1 (11,1%)
Dépendance	3 (6,8%)	1 (4,8%)	1 (7,1%)	1 (11,1%)
Apparition d'autres douleurs	2 (4,5%)	2 (9,5%)	0	0
DEPENDANCE				
Dépendance déclarée (question 7)	4 (9,1%)	2 (9,5%)	1 (7,1%)	1 (11,1%)
Dépendance physique (questions 6 et 8)	12 (27,3%)	6 (28,6%)	4 (28,6%)	2 (22,2%)
Switch vers un autre opioïde de palier II	2 (4,5%)	2 (10,0%)	0	0
DESIR D'ARRET				
Oui	2 (4,5%)	2 (9,5%)	0	0
Non	20 (45,5%)	12 (57,1%)	8 (57,1%)	0
Pas de réponse	9 (20,5%)	1 (4,8%)	5 (35,7%)	3 (33,3%)
Traitement déjà arrêté	5 (11,4%)	1 (4,8%)	1 (7,1%)	3 (33,3%)

	Total N= 44	Tramadol N= 21	Codéine N= 14	Poudre d'opium N= 9
IMPACT NEGATIF SUR LA VIE				
Oui	3 (6,8%)	1 (4,8%)	2 (14,3%)	0
Non	19 (43,2%)	7 (33,3%)	9 (64,3%)	3 (33,3%)
Ne sait pas	1 (2,3%)	1 (4,8%)	0	0
Pas de réponse	12 (27,3%)	5 (23,8%)	3 (21,4%)	2 (22,2%)

Tableau 4 : Effet psychoactif

	Total N= 44	Tramadol N= 21	Codéine N= 14	Poudre d'opium N= 9
EFFET PSYCHOACTIF				
Apaisement (Q4)	13 (29,5%)	5 (23,8%)	6 (42,9%)	2 (22,2%)
Il m'apporte un bien être mental (Q7 ou Q4)	8 (18,8%)	4 (19,1%)	3 (21,4%)	1 (11,1%)
Je me sens dépendant(e) de ce médicament (Q7)	3 (6,8%)	1 (4,8%)	1 (7,1%)	1 (11,1%)
Etat d'ébriété (Q4)	1 (2,3%)	1 (4,76%)	0	0
Euphorie (Q4 et Q7)	1 (2,3%)	0	0	1 (11,1%)
Total	16 (36,4%)	8 (38,1%)	6 (42,9%)	2 (22,2%)

III.C.1. Les indications

Les premières causes de prescription dans l'échantillon sont les douleurs musculosquelettiques (36,4%), suivies par les douleurs arthrosiques, neuropathiques, les céphalées ou migraines, puis les douleurs cancéreuses (cf. Tableau 3).

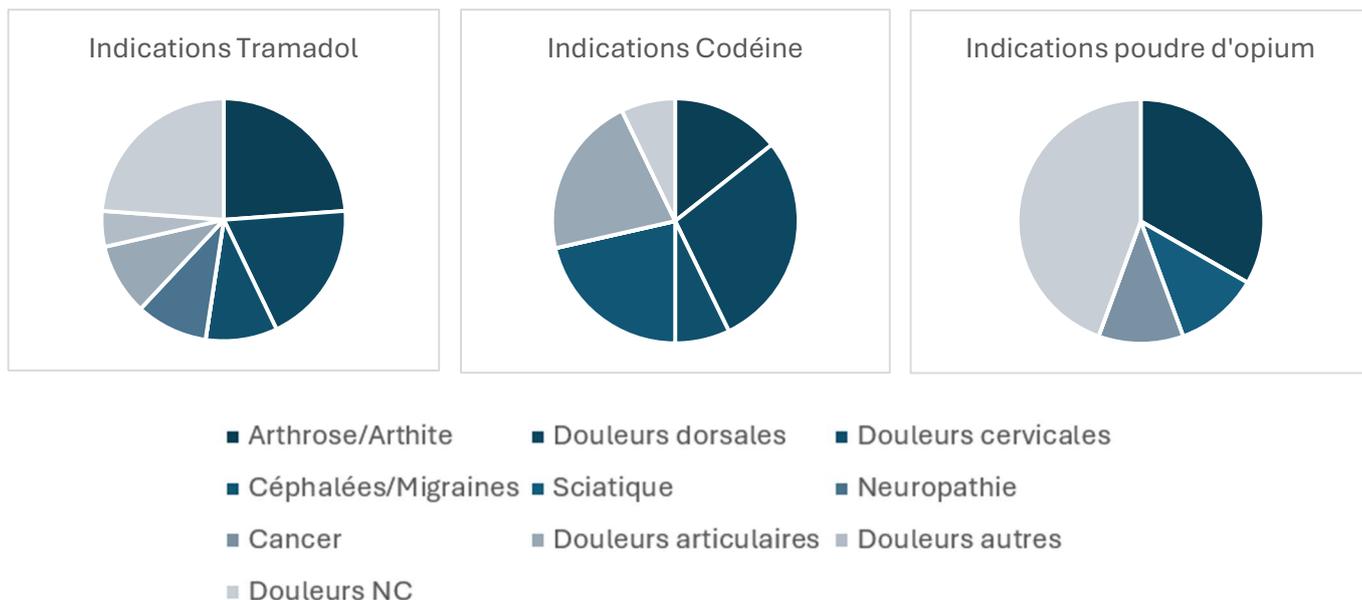


Figure 2 : Indication de la primo-prescription par molécule

NC : non communiquée

Les douleurs dorsales, cervicales et articulaires représentent environ la moitié des causes de la prise des opioïdes pour les groupes tramadol et codéine, tandis que pour la poudre d'opium, aucune prescription n'était motivée par des douleurs musculosquelettiques (cf. Figure 2). La majeure partie des patients traités par poudre d'opium l'étaient à l'origine pour des douleurs d'arthrose. Néanmoins cela ne permet pas de conclure à une différence entre les 3 groupes du fait du faible effectif du groupe traité par poudre d'opium.

Plus particulièrement, on retrouve 3 patients sous codéine, initialement pour des céphalées et migraines, soit presque 7% de l'échantillon total, alors que les recommandations de la HAS stipulent spécifiquement que les opioïdes ne sont pas recommandés dans le traitement de la migraine, même en deuxième intention. Ces prescriptions posent aussi question quant à leur utilisation par le patient : un patient qui renouvelle tous les mois son médicament à base de codéine, soit abuse de son traitement en en prenant plus souvent que nécessaire, soit consomme de la codéine pour soulager des céphalées induites par ce médicament. De plus une seule prescription sur les trois comporte la mention « si douleur », les autres se contentant de la posologie : « 1 cp 3 fois par jour » ou « Prendre 1 comprimé le matin, à midi et le soir », pour des durées de prescription allant de 3 à 6 mois. On peut en déduire que ces patients sont devenus dépendants de leur traitement.

Parmi ces 3 patients traités pour des migraines ou des céphalées, il y a deux femmes et un homme de 81, 64 et 67 ans. L'une des femmes présente des signes de dépendance : elle ressent de l'apaisement et un bien être mental lors de la prise, et se dit dépendante. Deux de ces patients ont tenté d'arrêter leur traitement, sans succès, le troisième n'a pas essayé. La patiente de 81 ans est tout de même parvenue à diminuer son dosage par un switch du Dafalgan codéiné® (30mg de codéine par unité de prise) vers la Prontalgine® (20mg de codéine par unité de prise).

III.C.2. Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus déclarés sont les effets secondaires de l'ordre psychique. Seize effets indésirables psychiques sont déclarés, avec majoritairement de l'apaisement, pour 10 patients sur les 44 répondants, soit 22,7%. Les effets indésirables les plus fréquents d'après les RCP de ces médicaments sont digestifs, avec des nausées et de la constipation essentiellement. Ces effets indésirables sont déclarés par plus de 30% des répondants. Arrivent ensuite les effets neurologiques, avec de la somnolence pour 15,9% des individus, majoritairement des patients du groupe tramadol. Puis de la confusion et des vertiges, dans une moindre mesure, la rétention urinaire, la bouche sèche et la baisse de la libido.

Environ 30% des patients déclarent n'avoir ressenti aucun effet indésirable.

III.C.3. Point sur l'efficacité

Ce point ne fait pas partie des objectifs de l'étude et le questionnaire n'a pas été élaboré dans le but de mettre en évidence l'efficacité des traitements. Néanmoins, les réponses de certains patients amènent une réflexion à ce sujet. A la question 7, seulement 16 patients cochent l'item « Il soulage bien mes douleurs, donc je ne veux pas l'arrêter ». Cela représente seulement 36% des répondants. Ces 16 patients sont-ils les seuls à être réellement soulagés par leur traitement ? Dans ce cas, la majorité des répondants ne semblent pas dire qu'il y ait une efficacité, et leur traitement devrait être modifié.

III.C.4. Commentaire libre

La zone de commentaire libre du questionnaire, dont les résultats sont résumés dans le Tableau 5, a permis de mettre en évidence le ressenti des répondants.

Tableau 5 : Commentaires libres

THEMATIQUE	Molécule	Patient	Commentaire libre
Adaptation du schéma de prise du traitement	Codéine	F 85 ans	« J'en prends plutôt à la demande »
	Codéine	F 69 ans	« En cas de fortes douleurs »
Evolution de la consommation sur les conseils du médecin	Tramadol	F 34 ans	« Je suis tombée enceinte et le médecin [...] me l'a juste diminué à 4 par jour. [...] pour que je ne souffre pas et [pour ne pas lui faire] plus de mal »
	Codéine	F 81 ans	« Avant je prenais du Propofan, puis je suis passé au Prontalgine, puis un Prontalgine + un Claradol pour réduire la codéine »
Evolution de la consommation à l'initiative du patient	Poudre d'opium	F >65 ans	« Ayant pris lors d'une période de dépression de la Lamaline, de façon importante, pour me sortir de cette impasse, j'ai demandé d'être hospitalisée »
	Poudre d'opium	F 26 ans	« 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 »
Retour sur la prise en charge	Tramadol	H 53 ans	« Ayant une maladie [dégénérative], je suis très heureux de pouvoir compter sur des personnes de santé (pharmacie, médecin, etc.) »
Conséquences de la dépendance	Codéine	F 64 ans	« 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 »
	Tramadol	F 73 ans	« 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 »
	Tramadol	F 82 ans	« 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 »

Deux patientes de 69 et 85 ans prenant du paracétamol codéiné déclarent prendre leur traitement « en cas de fortes douleurs » et « à la demande ». Seulement, les ordonnances stipulent :

- Pour la première, 1 comprimé le soir en février 2023, et 1 comprimé par jour si douleurs intenses en juin 2023
- Pour la seconde, 1 comprimé toutes les 8 heures en janvier 2020, puis 2 comprimés matin et soir en décembre 2023

De plus, nous lui délivrons systématiquement tout son traitement, ce qui laisse à penser qu'elle prend la totalité des comprimés prescrits. On a donc effectivement une consommation régulière à un comprimé le soir pour la patiente de 69 ans, mais celle de 85 ans semble avoir l'impression d'une faible exposition alors que sa consommation journalière a augmenté entre 2020 et 2023. De plus, avec 4 comprimés par jour, elle s'approche de la posologie maximale de 180mg par 24 heures recommandée par la SFETD pour la codéine chez les personnes âgées (14). Ainsi la mention de prise « à la demande » est très subjective et nécessite des précisions.

Une patiente de 34 ans, prenant de l'Ixprim® raconte l'adaptation de sa consommation par le médecin de la maternité, en la divisant par 2, afin de limiter l'exposition in utéro.

Une patiente de passage raconte avoir demandé à être hospitalisée afin d'être sevrée de la Lamaline®, qu'elle consommait de façon abusive, lors d'un épisode de dépression (Voir Arrêt et désir d'arrêt et Dépendance).

Un patient de 53 ans atteint d'une maladie dégénérative et prenant du tramadol depuis 5 ans, déclare simplement être « très heureux de pouvoir compter sur des personnes de santé » témoignant d'une alliance thérapeutique réussie.

Trois patientes détaillent les conséquences de la dépendance aux opioïdes sur leur quotidien. La première, consommatrice de codéine, présente des symptômes de sevrage sous la forme d'un mal être, et un craving qui semble être très fréquent. La seconde, des douleurs au ventre et un symptôme psychique : l'anxiété. La troisième avait ressenti un apaisement marqué à l'initiation du traitement, qu'elle semble chercher à reproduire en continuant à consommer.

III.C.5. Posologies et dosages

Concernant la posologie et le dosage d'opioïde, l'ordonnance d'un patient du groupe tramadol attire notre attention. Il s'agit d'un homme de 57 ans ayant rempli le questionnaire pour sa consommation de tramadol, mais consommant d'autres médicaments opioïdes selon la prescription suivante :

- **Tramadol LP 200mg** : 1 comprimé matin, midi et soir
- **Gabapentine 300mg** : 1 gélule matin, midi et soir
- **Izalgi** : 1 gélule le matin et midi, 2 gélules le soir
- **Pantoprazole** : 1 comprimé le soir
- **Nicopass 1,5mg** : 3 boîtes
- **Zopiclone 7,5mg** : 1 comprimé le soir
- **Seresta 10mg** : 1 comprimé matin, midi et soir
- **Gaviscon** : 1 sachet midi et soir

Le premier écart à noter est la posologie de tramadol, la posologie maximale étant de 1 comprimé de tramadol LP 200mg matin et soir d'après le RCP (10). De plus le maximum de 120mg d'EMO recommandé par la HAS est atteint seulement avec les 600mg tramadol, donc en ajoutant l'Izalgi®, cette prescription dépasse les recommandations, arrivant à un total de 130mg d'EMO. Cette ordonnance pose, de plus, un problème de multiplication des opioïdes de palier II, déconseillée par la HAS à cause de l'augmentation du risque de surdose. Cependant, ce patient déclare prendre du tramadol depuis 3 ans, initialement pour des douleurs d'arthrose, et le questionnaire permet de faire ressortir l'efficacité de son traitement (« il soulage bien mes douleurs, donc je ne veux pas l'arrêter »).

Finalement, ce patient devrait :

- Posséder un kit de naloxone prêt à l'emploi, et mis à la disposition de son entourage
- Bénéficier d'une adaptation de traitement afin de redescendre à un EMO inférieur à 120mg, et un dosage de 400mg de tramadol par jour maximum
- Ou bien essayer un traitement par un nouvel opioïde, mais à des dosages plus faibles (switch).

En cas d'échec, il devrait être orienté vers un spécialiste de la douleur.

III.C.6. Personnes âgées

Le tramadol est parfois mal toléré sur le plan neuropsychique notamment chez le sujet âgé (14). Ce groupe déclare effectivement plus d'effet indésirable par patient (1,7 effets indésirables contre 1,4 pour le groupe codéine, et 1 pour le groupe poudre d'opium, bien que la différence soit non significative), et les individus de plus de 65 ans semblent également présenter plus d'effets indésirables neuropsychiques (sommolence, confusion, vertige) que les individus de moins de 65 ans. On compte 1 effet indésirable neuropsychique chez les 7 patients de moins de 65 ans contre 7 chez les 13 patients de plus de 65 ans (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) (différence non significative).

Tableau 6 : Effets indésirables neuropsychiques chez les individus de moins et de plus de 65 ans pour le groupe tramadol

	Moins de 65 ans		Plus de 65 ans	
Sommolence	1	20,0%	4	30,7%
Confusion	0	0,0%	1	7,7%
Vertige	0	0,0%	2	15,4%
Total	1	20,0%	7	53,9%

III.C.7. Arrêt et désir d'arrêt

17 patients, soit 38% de l'effectif total déclarent avoir tenté d'arrêter leur traitement (question 5), avec des pourcentages équilibrés entre les trois molécules. Le taux de réussite pour ces arrêts s'élève à environ 50% (question 6). Le questionnaire ne met pas en avant une méthode en particulier : la moitié des patients ayant réussi ont fait un arrêt progressif, et l'autre moitié un arrêt net.

III.C.7.a. Focus sur deux cas

Une patiente a demandé une hospitalisation pour un arrêt net encadré. Cette patiente, de passage dans la pharmacie pour un proche, se livre sur sa dépendance à la Lamaline®. Elle accepte alors de remplir le questionnaire. Dans l'espace de commentaire, elle explique avoir abusé de son traitement pour soulager sa dépression, et avoir demandé à être hospitalisée pour « se sortir de cette impasse ». Nous n'avons pas de dossier pour cette patiente, qui permettrait de voir son traitement actuel, mais elle affirme ne plus souhaiter en consommer.

Je souhaite également mettre en avant le cas d'un médecin retraité, qui s'auto prescrit du paracétamol codéiné sous l'avis initial d'un rhumatologue. Il se présente tous les mois pendant 6 mois, tous les mois depuis juillet, au début 2 boîtes puis de plus en plus, jusqu'à 5 en décembre mais il dit ne jamais en prendre pendant plus de 48h. À la suite de la distribution du questionnaire, il semble préoccupé par l'issue de l'étude, il pose des questions sur les résultats, diminue drastiquement sa consommation, et à notre connaissance il n'en consomme plus. Il vient toujours pour le reste de son traitement, et je ne retrouve pas de trace de délivrance dans une autre pharmacie dans son dossier patient. Il semble que le remplissage du questionnaire lui ait fait prendre conscience de sa consommation, et ait motivé son arrêt !

III.C.8. Effet psychoactif

Nous détectons la présence d'effets psychoactifs par l'intermédiaire du questionnaire, en recherchant les mots clés suivants :

- « Apaisement » à la question 4
- « Bien être mental » aux questions 7 ou 4
- « Dépendant(e) » à la question 7
- « État d'ébriété » à la question 4
- « Euphorie » aux questions 4 et 7

Ces résultats sont retranscrits dans le Tableau 4.

Dans notre étude, 13 patients se disent apaisés par la prise de leur traitement, soit entre 20 et 40% pour chaque molécule, sans différence significative. 8 patients déclarent ressentir un bien-être mental, soit environ 10 à 20% pour chaque groupe, sans différence significative.

III.C.9. Dépendance

Les questions 6 et 8 permettent de détecter des signes de dépendance physique : la difficulté à arrêter le médicament opioïde, des symptômes de sevrage tels que l'apparition de nouvelles douleurs, d'anxiété, de troubles du sommeil, de dépression, d'un sentiment de manque.

Dans l'échantillon 27,3% des patients sont concernés, soit environ 29% des patients du groupe tramadol, 29% du groupe codéine et 22% de ceux du groupe poudre d'opium, sans

différence significative entre les molécules. 83% de ces patients sont des femmes. Parmi ces patients, seulement 33% ont tenté d'arrêter leur traitement (question 5), dont seulement 50% y sont parvenu (question 6). Dans 58% des cas, l'échec de l'arrêt est dû notamment à une réapparition des douleurs initiales, à une apparition de nouvelles douleurs pour 1 patient du groupe tramadol (8%), d'anxiété pour 1 patient du groupe codéine (8%), de trouble du sommeil (25%), à une dépression pour 1 patient du groupe poudre d'opium (8%). 1 patiente du groupe tramadol précise également qu'il était « impossible de me lever de mon lit », sans que l'on sache si cela est dû aux douleurs ou à une forme de dépression liée au sevrage (question 8).

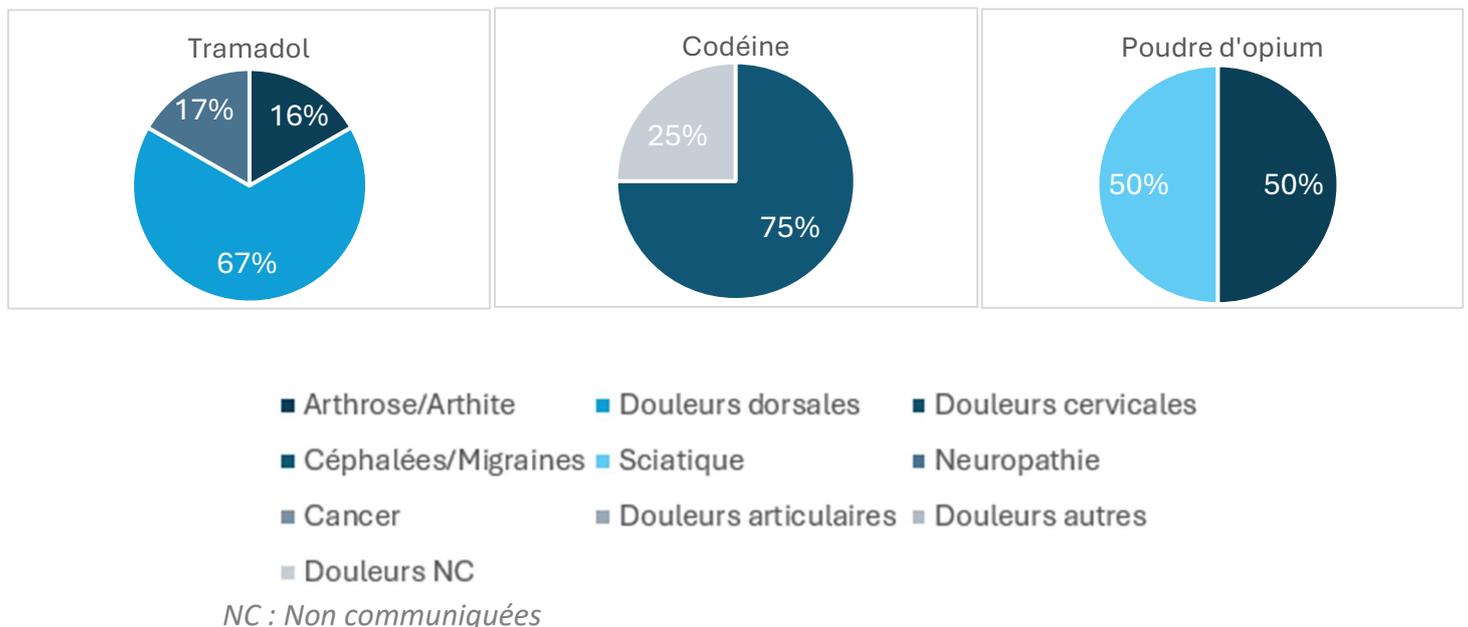


Figure 3 : Indication de la primo-prescription par molécule chez les patients dépendants

A propos de l'indication de la primo prescription pour ces patients physiquement dépendants. Il s'agit de femmes à 83%, d'âge moyen 64 ans, et médian 70 ans.

- 67% des patients dépendants au tramadol sont initialement traités pour des douleurs dorsales, 17% pour de l'arthrose et 17% pour des neuropathies
- 75% des patients dépendants à la codéine sont initialement traités pour des migraines ou des céphalées (hors recommandations, voir I.C), et 25% pour des douleurs non précisées

- 50% des patients dépendants à la poudre d'opium sont initialement traités pour une sciatique et 50% pour des douleurs d'arthrose (cf. Figure 3)

83% de ces prescriptions ne contiennent pas de mention « si besoin ».

Toutes les ordonnances sont issues de médecins généralistes, sauf 1 (psychiatre), et 100% des ordonnances ont été renouvelées par un généraliste.

A propos du dosage, entre la plus ancienne ordonnance disponible et la plus récente, le dosage et la posologie sont inchangés dans 67% des cas. Plus précisément, pour 100% des patients dépendants du groupe Codéine, et 50% pour les groupes Tramadol et Poudre d'opium. Dans le groupe Tramadol, la posologie a été augmentée pour 1 patient et diminuée pour 1 patient (17%). Nous ne disposons pas des primo-prescriptions pour deux patients. De plus, 100% des patients physiquement dépendants à la poudre d'opium consomment de la Lamaline®, moins dosée en poudre d'opium que l'Izalgi® (cf. Tableau 1). Aucune ordonnance ne dépasse les 120mg d'EMO (cf. Tableau 1) et 1 ordonnance pour du tramadol dépasse la posologie journalière maximum recommandée avec 3 gélules 200mg LP par jour, contre 2 maximum dans le RCP (10).

A propos du schéma de l'arrêt, l'un des patients ayant réussi à arrêter le traitement a fait un arrêt net et l'autre un arrêt progressif passant de 5 comprimés de Lamaline par jour à 3 pendant 3 semaines puis 1 pendant 2 semaines. Comme vu précédemment, le schéma de décroissance recommandé par le RESPADD est une diminution de maximum 1/3 de la dose par semaine (5), mais il n'existe pas de normes précises de désescalade de dose. Ce schéma correspond à une décroissance de 2/3 de la dose toutes les 3 semaines, soit des marches plus importantes mais sur des durées plus importantes également, ce qui semble avoir fonctionné pour ce patient.

Au-delà de la dépendance physique, quatre patients déclarent se sentir dépendants de leur médicament. Nous ne pouvons pas comparer les trois molécules à l'étude au vu du faible effectif. Néanmoins, il est intéressant de détailler la situation de chaque cas.

Dans le groupe tramadol, la première personne dépendante est une femme de 34 ans, sous Ixprim® (paracétamol 325mg + tramadol 37,5mg) depuis 13 ans, initialement prescrit pour des douleurs post colectomie totale. On peut supposer que ses douleurs sont chroniques, ce qui pourrait justifier un traitement antalgique au long cours. Elle prend 6 comprimés par

jour, soit une dose de 45 EMO journalier, inférieur aux 120mg d'EMO comme le préconise la HAS dans les recommandations de 2022. Nous ne disposons pas de la primo prescription d'Ixprim® pour cette patiente mais nous pouvons imaginer que sa posologie est stable. Elle déclare avoir été contrainte de diminuer la posologie au cours de sa grossesse, passant de 6 à 4 comprimés par jour, afin de limiter l'imprégnation opioïde du nourrisson, tout en restant à des niveaux de douleur « supportables » pour elle. On constate que la posologie a aujourd'hui été réaugmentée à 6 comprimés par jour. Elle se déclare dépendante à la question 7 du questionnaire, et dit que le traitement soulage bien ses douleurs. Elle a déjà tenté un arrêt net de son traitement et elle a expérimenté les symptômes suivants : réapparition des douleurs, apparition d'autres douleurs, troubles du sommeil, et incapacité à se lever de son lit, qui pourrait être due aux douleurs comme à une dépression. Elle précise finalement que le traitement n'a pas d'impact négatif sur sa vie et qu'elle ne souhaite pas l'arrêter. On peut en conclure que cette patiente ne semble pas dérangée par sa dépendance au tramadol, et sa consommation semble stabilisée au regard de ses douleurs. Rien dans ses réponses au questionnaire n'évoque un trouble de l'usage ou un mésusage du médicament, mais le suivi et l'information de cette patiente, notamment sur la dépendance physique, et les modalités d'arrêt d'un traitement opioïde, reste important pour que cela n'arrive pas à l'avenir.

Toujours dans le groupe tramadol, la seconde personne se déclarant dépendante est une patiente de 73 ans consommatrice de Zamudol 100LP et 50LP® depuis 20 ans, initialement pour des douleurs neurologiques à la suite d'un écrasement médullaire. Dans l'espace de commentaire libre, elle déclare : « 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 des 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 groupe codéine, une femme de 64 ans se sent dépendante (question 7). Elle consomme du Dafalgan codéiné® depuis au moins 5 ans, actuellement à la posologie de 1 comprimé matin et soir, soit un EMO de 10mg par jour. Initialement le Dafalgan codéiné® lui a été prescrit pour des migraines. On note qu'elle n'a pas l'air de prendre le médicament pour son efficacité, car elle ne coche pas l'item « il soulage bien mes douleurs », mais seulement pour soulager les symptômes qu'elle expérimenterait en arrêtant la prise. Dans l'espace de

commentaire libre elle précise : « 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 », révélant un craving.

Dans le groupe poudre d'opium, la patiente se déclarant dépendante est en réalité une accompagnante, de passage, qui a accepté de remplir le questionnaire, et non une patiente de la pharmacie. Elle s'est vu prescrire de la Lamaline® pour des douleurs d'arthrose sévère. A la prise du traitement, elle ressent de l'apaisement, un bien-être mental, et de l'euphorie (question 4). Seulement, à cette période, elle était en dépression et a abusé, et fait un mésusage de son traitement en l'utilisant pour soulager sa dépression. Lorsqu'elle tente d'arrêter la Lamaline®, elle se sent plus déprimée encore. Finalement, après 6 mois de consommation abusive, afin de, se « sortir de cette impasse », elle a demandé à être hospitalisée pour faire un arrêt net. Désormais elle ne souhaite plus prendre de Lamaline®, mais nous n'avons pas accès à son dossier patient pour connaître son traitement actuel ou ses prescriptions antérieures. En revanche, son témoignage nous rappelle l'importance de rechercher et traiter les antécédents psychiatriques avant ou au moment de la prescription d'opioïde, afin de limiter le risque de trouble de l'usage.

Parmi ces quatre patients, deux déclarent ressentir des signes de dépendance physique, tels que bien être mental.

Ces trois témoignages rappellent l'importance de la vérification des antécédents psychiatrique et du respect des indication des opioïdes.

IV. Discussion

Les résultats de ce travail mettent en avant les conséquences, parfois lourdes, des écarts aux recommandations dans l'usage des médicaments opioïdes.

Les opioïdes de palier II ne sont pas recommandés dans le traitement des céphalées et migraines. La patiente consommatrice de Dafalgan codéiné® depuis 20 ans, prend son traitement en systématique, favorisant l'apparition de dépendance physique et de tolérance, et ne révélant pas de réelle efficacité.

Les personnes âgées

Notre étude interroge un échantillon plutôt âgé. Bien que le risque de dépendance soit plus élevé chez les jeunes consommateurs (12), on trouve peu de recommandations françaises sur la prise d'opioïdes pour cette population spécifique. Cette problématique est très bien retranscrite dans une étude d'Anderson et al. de 2024, mettant en avant les difficultés de communications entre patients âgés et cliniciens, par l'intermédiaire d'entretiens structurés. Les chercheurs mettent notamment en avant le manque de supports pédagogiques des 2 côtés (15). En effet, nous sommes peu formés aux entretiens avec les patients, et le dialogue s'avère parfois difficile, mais des outils sont mis à notre disposition afin de faciliter les échanges, ou de les faire perdurer jusqu'au domicile du patient. Par exemple, dans le cadre de la 8^{ème} édition de la Semaine de la Sécurité des Patients 2018 du Ministère des solidarités et de la santé, l'OFMA élabore une brochure « Je prends des médicaments antidouleurs à bon escient » (Annexe 5), rappelant les règles de bon usage, notamment des médicaments opioïdes. Dans le questionnaire, la zone de commentaire libre faisait également ressortir la discordance entre le discours d'une patiente de 85 ans, disant prendre son traitement « à la demande », suggérant une faible consommation, mais consommant en réalité une posologie déjà importante d'après la SFETD. Anderson et al. confirment qu'une différence de perception des risques inhérents aux opioïdes est présent entre les professionnels de santé et personnes âgées, avec une moindre perception des risques du côté des patients. Les individus de plus de 65 ans semblent également présenter plus d'effets indésirables neuropsychiques (somnolence, confusion, vertige) que les individus de moins de 65 ans (cf. III.C.6).

Anderson et al. abordent également le sujet de la confiance mutuelle entre patient et clinicien, primordiale et plus aisée pour ceux qui se connaissent depuis longtemps. Cette étude

corrobore ce que nous observons dans notre étude : la distribution du questionnaire s'est parfois avérée difficile, les patients étant rapidement sur la défensive à l'abord du sujet de la dépendance aux opioïdes. De plus, en tant que « nouvelle pharmacienne », il n'a pas toujours été évident de trouver le bon ton avec les patients. Cependant, par la suite, la confiance s'est installée avec la majorité d'entre eux.

Le suivi

Après 6 mois de traitement par un opioïde, la HAS recommande d'étudier la possibilité d'une décroissance ou d'un arrêt. Or, 61,9% des répondants de cette étude sont traités depuis plus de 6 mois, et seulement 36% d'entre eux se sont vu proposer ou ont cherché à arrêter leur traitement. Ce questionnaire ne permet pas de mettre en avant les patients qui ont diminué leur dose d'opioïde, mais on peut déduire qu'un arrêt ou une décroissance est peu proposé avec un item de la question 8 : « le médecin ne m'a jamais proposé de l'arrêter », coché par seulement 16% des patients.

Les cas d'abus évitables dans ce travail

L'utilisation des opioïdes pour soulager des désordres émotionnels fait partie des risques de développement d'un trouble de l'usage (14), comme nous l'avons vu avec le cas de la patiente sous Lamaline®. Celle-ci ayant abusé de son traitement pour soulager les symptômes de sa dépression, un antécédent psychiatrique qui n'avait peut-être pas été pris en charge avant ou au moment du début de sa prise de Lamaline®.

Le médecin retraité s'auto prescrivait du Dafalgan codéiné®, se contentait de renouveler la prescription de son rhumatologue lorsqu'il en ressentait le besoin. En conséquence, il a progressivement augmenté sa posologie, jusqu'à la distribution du questionnaire, qui lui a permis de se rendre compte d'une consommation problématique. Un suivi régulier par un tiers aurait-il pu mettre en évidence plus tôt l'augmentation de sa consommation ? L'échange oral avec le pharmacien aurait-il pu suffire à une remise en question ?

Les deux phases de cette étude

Comme précisé plus haut, ce travail vient compléter celui d'Emilie Pomarède, réalisé en 2020. Par rapport aux résultats de la thèse de Émilie Pomarède, nous avons doublé

l'effectif, passant de 22 à 44 répondants. Les pharmacies sont situées dans la même ville, mais dans différents quartiers, et les profils des patients consommateurs d'opioïdes au long cours y sont relativement similaires en termes de sexe et de tranche d'âge : on retrouve 70% de femmes, et 50% de l'effectif se trouve dans la tranche d'âge 76 - 89 ans. On retrouve, également le même type de prescripteurs : essentiellement des généralistes. La proportion de patients chez lesquels on détecte une dépendance physique est proche de celle trouvée en 2020, avec 33% en 2020 et 27% ici. Le nombre de patient se déclarant spontanément dépendant (question 7) est également doublé, passant de 2 à 4 répondants, soit 9,1%. Notre étude vient donc appuyer les résultats obtenus par Emilie Pomarède.

Les écarts aux recommandations : une problématique générale

L'enquête opinionway de l'OFMA sur le tramadol et la codéine, intitulée « les français ne font pas toujours bon usage du tramadol et de la codéine » (17), met en avant l'usage problématique de ces deux substances du fait d'une méconnaissance des patients mais aussi du non-respect des recommandations par les prescripteurs. Cette enquête s'intéresse aux patients traités pour des douleurs chroniques (depuis plus de 3 mois), et révèle notamment une consommation concomitante des deux opioïdes pour 21% de l'échantillon. Cette double prescription a pu être observée dans au moins une ordonnance de notre étude, qui comportait du tramadol et de l'izalgi® (2%). Dans cette enquête, les céphalées sont citées comme principale indication pour 24% des consommateurs de tramadol, 46% des consommateurs de codéine et 30% des consommateurs de tramadol et de codéine. Dans notre étude, 6.82% des répondants se sont vu prescrire un opioïde pour leurs migraines et céphalées. De plus, le tramadol semble exposer plus de patients à des difficultés pour arrêter ou diminuer le traitement (47%, contre 36% pour les consommateurs de codéine), et à la survenue d'un comportement de mésusage (38%, contre 29% pour les consommateurs de codéine). Dans notre étude, l'effectif est trop faible pour révéler une différence significative entre les trois molécules, mais on détecte des signes de dépendance physique chez 27% des répondants et au moins une patiente déclare avoir pris son traitement pour soulager ses symptômes de dépression. L'écart avec les résultats obtenus par l'OFMA pourrait être en partie expliqué par la différence entre les deux échantillons : l'âge moyen des répondants de l'OFMA s'élève à 44 ans contre 70 ans pour notre échantillon, le risque de TUO diminuant avec l'âge.

Vers un profil de patient dépendant

L'un des objectifs secondaires de l'enquête était également de mettre en évidence les critères permettant de repérer les patients qui pourraient souffrir de dépendance ou d'un trouble de l'usage. Une consommation irrégulière ou croissante sur plusieurs mois doit mettre en garde le pharmacien et engager une discussion avec le patient, comme cela l'a été avec le médecin retraité qui se prescrivait lui-même du Dafalgan codéiné®.

Finalement, à propos des patients chez lesquels on suspecte une dépendance physique :

Le tramadol est la seule molécule pour laquelle on retrouve une ordonnance hors AMM en termes de posologie. C'est également pour le tramadol que l'ANSM observe une forte propension à dépasser les doses recommandées par le RCP dans 52% des usages problématiques (18).

Les céphalées sont l'indication de 75% des primo-prescriptions chez les patients physiquement dépendants consommateurs de codéine. Cette indication est déjà connue pour sa propension à engendrer une utilisation quotidienne persistante (cf. Roussin et al. (19)).

Le RCP de l'Izalgi®, mentionne le risque de dépendance dans le cas d'un usage « prolongé », à des doses « supra-thérapeutiques ». Or on détecte une dépendance physique chez 2 patients traités par Lamaline®, moins dosée que l'Izalgi®. On ne mesure pas dans ce travail si les doses sont justes ou non, mais on note que les deux patients sont loin des posologies maximales journalières recommandée dans le RCP. Le RCP de l'Izalgi devrait être revu, une dépendance physique pouvant apparaître au cours de tout traitement prolongé par un opioïde, indépendamment de la dose.

Par ailleurs, à propos des patients se déclarant dépendants, il s'agit souvent de femmes, d'âge relativement jeune (57 ans en moyenne) au regard de notre échantillon plutôt âgé.

- Pour le tramadol il s'agit de patientes traitées pour des douleurs post-traumatiques et post-opératoires initialement. L'« état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques » met en avant un profil mixte et d'âge moyen 38,7 ans, traités initialement majoritairement pour des douleurs également.
- Pour la codéine, il s'agit d'une patiente souffrant de céphalées, là où l'ANSM fait ressortir un profil de femme relativement jeune (40 ans en moyenne) traitées initialement pour des douleurs.

- Pour la poudre d'opium, il s'agit d'une patiente âgée mésusant son traitement contre les douleurs d'arthrose pour soulager une dépression. L'ANSM note que les femmes sont largement majoritaires (75%), âgées de 51 ans en moyenne, soit plus âgées que pour les autres molécules (18), tout comme notre patiente se déclarant spontanément dépendante.

Limites

Malgré le soin apporté à sa réalisation, comme tout travail, cette étude observationnelle comporte des limites :

- La zone géographique : bien que le périmètre géographique ait été élargi en ajoutant deux pharmacies par rapport à l'étude de 2020, les patients interrogés viennent uniquement de milieu urbain. Des travaux sur des zones plus larges, y compris rurales permettraient d'obtenir des résultats plus robustes.
- 4 ans séparent les deux phases d'admission de cette étude. Ce décalage n'est pas jugé problématique dans un contexte de réglementations similaires, notamment concernant les durées de prescription et de délivrance des spécialités à l'étude. En revanche, entre les deux périodes, la HAS a publié des recommandations de bon usage des médicaments opioïdes.
- 29,5% des patients se disent apaisés par la prise de leur traitement. Cette sensation peut signer un effet psychoactif du médicament, mais pourrait aussi être due à l'apaisement des douleurs. Pour aller plus loin, il pourrait être intéressant d'isoler cet apaisement dû au soulagement des douleurs. Par exemple, en faisant remplir un questionnaire similaire à des patients consommant un médicament non psychoactif, comme le paracétamol, et comparer les résultats à ceux de patients consommant des opioïdes de palier II.

V. Le rôle du pharmacien

Lors de la première délivrance, le rôle du pharmacien comporte 3 étapes :

- L'analyse de l'ordonnance : qualité réglementaire, présence de toutes les informations nécessaires, dosage et schéma de prise cohérent
- La délivrance, conformément à l'ordonnance et aux règles de délivrance spécifiques du médicament, le cas échéant
- L'information du patient (après le médecin) sur l'importance du respect de sa prescription de médicament opioïde (20), de ne pas arrêter son traitement sans l'avis du médecin, sur l'importance du respect du caractère nominatif de l'ordonnance, et au fait de ne pas garder les doses non utilisées à son domicile.

Concernant l'analyse des ordonnances, dans la deuxième phase d'inclusion, nous n'avons relevé aucune prescription de naloxone. Cela pose la question de l'évaluation du risque de surdose par les médecins. Au moins pour l'un des patients, prenant 600mg de Tramadol par jour, la mise à disposition d'une dose de naloxone prête à l'emploi devrait être discutée avec le médecin prescripteur.

Lors des renouvellements, informer régulièrement le patient et son entourage, trouver des axes d'échange pour permettre au patient d'être acteur dans sa prise en charge, et pour déceler les cas de troubles de l'usage au plus tôt. Les effets indésirables sont, à mon sens, l'un des sujets les plus simples pour ouvrir l'échange. Il est primordial de donner la parole aux patients. En effet il peut exister une discordance dans la perception de la dépendance aux médicaments et/ou les effets psychoactifs entre le patient et le médecin (21). L'efficacité et les effets indésirables physiques sont souvent plus faciles à aborder : *comment se passe le traitement de la douleur, êtes-vous suffisamment soulagé ? Le supportez-vous bien ?* Néanmoins, d'après l'ANSM présentant les données française d'addictovigilance, les symptômes psychologiques et psychiques (anxiété) sont plus présents que les symptômes physiques (douleurs et sueurs) à l'arrêt des antalgiques de palier II, notamment le tramadol (18). Penser aux flyers de l'OFMA pour la prise des antidouleurs à bon escient pour tous les patients consommateurs d'opioïdes sur le moyen et long terme. En cas de dépendance avérée, tout cas grave doit faire l'objet d'un signalement auprès du réseau français d'addictovigilance. Ce réseau a pour objectif de surveiller, évaluer et prévenir le risque des

substances psychoactives à potentiel d'abus. Les signalements peuvent être faits via le portail des signalements <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Le pharmacien est au cœur de ce réseau en tant que professionnel de santé de proximité, il fait le lien entre l'hôpital ou le cabinet du médecin, et le domicile du patient. Il a une mission de prévention, d'identification et de repérage des troubles de l'usage (22).

V.A. Encadrer la délivrance

L'utilisation du tramadol et de la codéine fait l'objet de mesures de plus en plus restrictives dans un objectif de protection des patients. Les risques de mésusage, de dépendance, d'abus et de surdosage de ces médicaments sont importants. L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) menée par le réseau d'addictovigilance a mis en évidence les décès par abus de tramadol et de codéine (23). En 2009, le tramadol figure parmi les « substances nouvellement signalées » comme cause de décès, et le nombre de cas impliquant le tramadol et la codéine ne cesse d'augmenter (24). Entre 2010 et 2014, les deux substances représentent les deuxièmes et troisièmes causes de décès parmi ceux causés par des médicaments licites (25), et finalement, de 2019 à 2022, le nombre de décès impliquant le tramadol et la codéine se stabilise respectivement à 14 et 6 par an (26).

A la suite du retrait des spécialités contenant du dextropropoxyphène en juin 2009, l'enquête DTA (Décès Toxique par Antalgique) est mise en place afin de suivre les conséquences du report des prescriptions vers d'autres substances plus à risque comme le tramadol. Les résultats de cette enquête du réseau d'addictovigilance montrent une dominance du tramadol dans les causes de décès, avec une part de 35 à 48%. Concernant la codéine, également suivie au cours de cette enquête, la part de décès imputable à cette molécule est globalement croissante de 2013 à 2022 (27).

A la suite de ces résultats sans appel, l'ANSM demande la réduction de la durée maximale de prescription du tramadol à 12 semaines (3 mois) dès le 15 avril 2020, et la commercialisation de boîtes de 10 unités de tramadol « pour limiter le risque d'abus, de dépendance et d'usage détourné du tramadol ».

Malgré ces mesures, les cas d'abus et de dépendance continuent à se multiplier. L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) du réseau d'addictovigilance révèle en 2024 que « Depuis plusieurs années, de plus en plus de sujets déclarent le tramadol comme 1^{er} produit ayant entraîné la dépendance (68 sujets en 2023 versus 4 en 2013) » (28).

L'une des conséquences de cette dépendance, nous l'avons vu est un temps important passé à tenter de se procurer le médicament. Ainsi, les patients sont tentés de recourir au nomadisme médical, ou encore de falsifier leurs ordonnances. Pour déceler ces ordonnances falsifiées, on dénombre plusieurs critères : une ordonnance visiblement fabriquée sur ordinateur, photocopiée, une calligraphie suspecte, des fautes d'orthographe, une posologie incohérente ou un refus de présentation de la carte vitale, etc. L'Enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) du réseau d'addictovigilance dénombre ces ordonnances potentiellement falsifiées depuis 2004, et le tramadol et la codéine figurent en 6^{ème} et 8^{ème} position avec plus de 100% d'augmentation du nombre de citations dès 2012 (29). Elle cite également le tramadol et la codéine dans le top 10 des médicaments les plus cités en 2022 (respectivement 17 et 36% des ordonnances) (30). Dans notre enquête nous ne rencontrons pas d'ordonnances suspectes, mais elles sont fréquentes pour ces deux substances, souvent chez les patients de passage, inconnus de la pharmacie. Concernant l'abus et la dépendance, le pharmacien dispose d'un devoir de vigilance, et d'une obligation de déclaration des cas de pharmacodépendance et d'abus grave auprès de l'ARS ou du CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – addictovigilance) dont il dépend.

Ces nombreux résultats poussent les autorités de santé à réglementer davantage la délivrance de ces substances. Ainsi, à partir du 1^{er} décembre 2024, leur prescription se fera sur ordonnance sécurisée, en toute lettres, et la durée maximale de prescription de la codéine est désormais limitée à 12 semaines (3 mois) (31,32).

Pour aller plus loin, les ordonnances sécurisées sont efficaces pour prévenir la falsification mais pas infaillibles (29). On peut également se demander comment cette nouvelle réglementation va influencer les prescriptions d'antalgiques, et si elle va occasionner un report vers les autres opioïdes de palier II (la Lamaline[®] et l'Izalgi[®]), de la même manière que le retrait du dextropropoxyphène avait engendré un report des prescriptions vers le tramadol

et la codéine. Il sera primordial de suivre les conséquences de la nouvelle réglementation concernant la prescription du tramadol et de la codéine.

Conclusion

Les professionnels de santé sont en accord sur l'utilité comme sur le danger des opioïdes de palier II. Nous mettons en avant les risques d'une prise en charge inadaptée ou en dehors des recommandations des autorités de santé, notamment en termes d'indications et de suivi des patients consommateurs d'opioïdes. Des profils de patients dits à risque de dépendance se détachent dans la littérature, sur des critères d'antécédents médicaux, d'âge et de genre, mais de nombreux schémas restent à éclaircir. Nous mettons en avant une dépendance physique chez une population plutôt féminine (83%) et relativement jeune (64 ans en moyenne), par rapport à l'échantillon étudié.

Les usagers du système de soins français ont besoin d'une amélioration des connaissances sur l'usage, le potentiel d'abus et de dépendance des opioïdes de palier II, pour les professionnels de la santé comme pour le grand public. Les autorités ont déjà pris conscience de ce besoin d'encadrement supplémentaire et ont réagi en conséquence. La prescription du tramadol et de la codéine sur ordonnances sécurisées, et pour une durée maximale de 3 mois, devrait permettre de diminuer le nombre d'ordonnances falsifiées et de rendre la prescription de ces médicaments moins anodine, aux yeux des médecins comme des patients.

Annexes

Annexe 1 : Opioid Risk Tool – ORT (11)

Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s)		
Alcool	1	3
Drogues illicites	2	3
Médicaments prescrits	4	4
Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s)		
Alcool	3	3
Drogues illicites	4	4
Médicaments prescrits	5	5
Âge entre 16 et 45 ans	1	1
Antécédent d'abus sexuel dans l'enfance	3	–
Trouble psychique		
TDAH, TOC, trouble bipolaire, ou schizophrénie	2	2
Trouble dépressif	1	1
Score total		

TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; TOC : trouble obsessionnel compulsif.

Catégorie de risque de mésusage en fonction du score total :

- 0-3 : risque faible
- 4-7 : risque modéré
- ≥ 8 : risque élevé

Questionnaire POMI-5F

Echelle de repérage d'un mauvais usage d'antalgique opioïde

© Delage et al, 2022, Can J Anesth



Tramadol, codéine, poudre d'opium, oxycodone, morphine, fentanyl, hydromorphone ...

		OUI	NON
1	Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur en quantité PLUS importante, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		
2	Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) antidouleur plus SOUVENT que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire de réduire le délai entre deux prises ?		
3	Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) antidouleur plus tôt que prévu ?		
4	Un médecin vous a-t-il déjà dit que vous preniez trop de ce/ces médicament(s) antidouleur ?		
5	Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) antidouleur ?		

A partir de 2 réponses « OUI », il est nécessaire d'explorer ce mauvais usage potentiel >>> Voir au dos

Usage possible en auto-questionnaire

>>> En cas de score \geq à 2 à la POMI-5F, il est conseillé de rechercher :

- une dépendance physique avec tolérance et syndrome de manque qui conduit le patient à augmenter les doses par prise, voire à rapprocher les prises ;
- un soulagement insuffisant de la douleur avec ce médicament ;
- un usage à des fins autres que la seule douleur, et notamment la recherche par le patient d'un effet sur l'anxiété, l'humeur, la fatigue ou le sommeil ;
- un trouble de l'usage ou addiction et notamment une envie irrésistible de consommer l'antalgique indépendamment de la douleur (craving).

www.ofma.fr



La validation et adaptation de cette échelle en français a fait l'objet d'un financement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) et des produits de santé dans le cadre du projet POMA (20145013).

Annexe 3 : Table des équivalences en morphine orale – EMO (15)

Dénomination commune	Facteur de conversion	Equivalence de la dose de morphine orale
Poudre d'opium	1/10	25 mg de poudre d'opium = 2.5 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg morphine
Tramadol oral	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine

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

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 passée 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 ?

Annexe 5 : Brochure je prends mes antidouleurs à bon escient, 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.

JE PRENDS DES MÉDICAMENTS ANTIDOULEURS À BON ESCIENT

Semaine de la sécurité des patients



L'ESSENTIEL

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





OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES MÉDICAMENTS ANALGÉSIS
www.ofma.fr

#BonUsageMédicamentsAntidouleurs
#BUMA

En partenariat avec :












- Je peux déclarer les effets indésirables des médicaments antidouleurs sur signalement-sante.gouv.fr.
- Je peux demander des renseignements sur mon traitement antidouleur à mon centre de pharmacovigilance ou d'addictovigilance sur rfcsp.fr, contacter votre crax ou edictivevigilance.fr/centres.
- Je peux consulter les notices et informations de référence des médicaments antidouleurs sur base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Je fais bon usage du PARACÉTAMOL

Comment bien utiliser le paracétamol pour traiter une douleur légère à modérée sans avoir consulté mon médecin ou demandé conseil à mon pharmacien ?

JE NE PRENDS PAS DE PARACÉTAMOL si :

- j'ai une allergie au paracétamol
- j'ai une maladie grave du foie

Je pense à signaler que j'ai pris du paracétamol si l'on doit prendre ma température.

! Pour bien utiliser le paracétamol :

- Je commence par la dose la plus faible efficace : 500 mg.
- Je ne dépasse jamais 1 gramme (1000 mg) par prise.
- Je ne dépasse jamais 3 grammes (3000 mg) par jour en automédication ; si la douleur n'est pas soulagée, je consulte mon médecin.
- J'attends 4 à 6 heures minimum avant d'en prendre à nouveau.
- Je vérifie la présence de paracétamol dans les autres médicaments pour ne pas dépasser 3 grammes par jour (médicaments contre la douleur, la fièvre et les symptômes du rhume ou de l'état grippal).
- Je ne consomme pas d'alcool pendant le traitement.
- Je ne dépasse pas 5 jours de traitement en automédication sans avis de mon médecin.

Si je dépasse la dose maximale (par prise ou par jour), je risque d'endommager mon foie de manière irréversible.

Pour un adulte ou un enfant de moins de 50 kg :
Je consulte la notice pour connaître la dose maximale recommandée en fonction de l'âge ou du poids.

Je fais bon usage de l'IBUPROFÈNE

Comment bien utiliser l'ibuprofène pour traiter une douleur légère à modérée sans avoir consulté mon médecin ou demandé conseil à mon pharmacien ?

En cas de douleur, je privilégie l'utilisation du paracétamol.

JE NE PRENDS PAS D'IBUPROFÈNE si :

- j'ai une allergie à l'ibuprofène
- j'ai des antécédents d'asthme
- je suis enceinte ou si j'allaite
- j'ai la varicelle

- j'ai des troubles de la coagulation ou si je prends des anticoagulants
- j'ai des antécédents de saignements ou d'ulcère de l'estomac
- j'ai une maladie digestive, des reins, du foie ou du cœur

En cas de toux, de douleur pulmonaire, dentaire, des oreilles ou des sinus, je consulte mon médecin, l'ibuprofène pouvant masquer les signes d'infection.

Je pense à signaler que j'ai pris de l'ibuprofène si l'on doit prendre ma température.

! Pour bien utiliser l'ibuprofène :

- Je commence par la dose la plus faible efficace : 200 mg.
- Je ne dépasse jamais 400 mg par prise.
- Je ne dépasse jamais 1200 mg par jour ; si la douleur n'est pas soulagée, je consulte mon médecin.
- J'espace les prises d'au moins 6 heures.
- Je ne prends jamais en même temps un autre médicament contenant de l'ibuprofène (médicaments contre la douleur, la fièvre, les symptômes du rhume ou de l'état grippal), de l'aspirine, ou un autre anti-inflammatoire. Je vérifie la notice des autres médicaments.
- Je ne dépasse pas 5 jours de traitement en automédication sans avis de mon médecin.
- J'arrête le traitement en cas de troubles digestifs (douleurs) ou d'éruption cutanée et je consulte mon médecin.

Pour un adulte ou un enfant de moins de 30 kg :
Je consulte la notice pour connaître la dose maximale recommandée en fonction de l'âge ou du poids.

Je ne mélange pas les pipettes entre le paracétamol et l'ibuprofène.

Bibliographie

1. evaluation_plan_triennal.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/evaluation_plan_triennal.pdf
2. programme_lutte_douleur_2002-05.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/programme_lutte_douleur_2002-05.pdf
3. Bertrand - 2006 - Ministre de la Santé et des Solidarités.pdf [Internet]. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/plan_d_amelioration_de_la_prise_en_charge_de_la_douleur_2006-2010_.pdf
4. Plans douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. [cité 25 juin 2024]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/plans-douleur/>
5. Livret-opioides-1.pdf [Internet]. [cité 27 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioides-1.pdf>
6. reco_opioides.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf
7. questionnaire_concis_sur_les_douleurs.pdf [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-02/questionnaire_concis_sur_les_douleurs.pdf
8. EQ-5D-3LUserguide-23-07.pdf [Internet]. [cité 9 nov 2024]. Disponible sur: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-3LUserguide-23-07.pdf>
9. Résumé des caractéristiques du produit - IZALGI 500 mg/25 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67613291&typedoc=R>
10. Résumé des caractéristiques du produit - TRAMADOL TEVA L.P. 200 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité

- 10 juill 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63144569&typedoc=R>
11. Résumé des caractéristiques du produit - DAFALGAN CODEINE, comprimé effervescent sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 oct 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61109911&typedoc=R>
12. Échelle ORT [Internet]. OFMA. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-ort/>
13. Comment repérer rapidement le mauvais usage d'un antalgique opioïde ? [Internet]. OFMA. 2022 [cité 12 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/depistage-mesusage-antalgique-opioide-pomi/>
14. 1998 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation e.pdf [Internet]. [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/11/doulpersag.pdf>
15. Anderson TS, Wang BX, Lindenberg JH, Herzig SJ, Berens DM, Schonberg MA. Older Adult and Primary Care Practitioner Perspectives on Using, Prescribing, and Deprescribing Opioids for Chronic Pain. *JAMA Netw Open*. 6 mars 2024;7(3):e241342.
16. 12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2024]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf
17. Les français ne font pas toujours bon usage du tramadol et de la codéine - [Internet]. OFMA. 2022 [cité 18 juill 2024]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/tramadol-codeine-douleur-mesusage-sondage/>
18. Etat des lieux de la consommation des antalgiques .pdf [Internet]. [cité 5 sept 2024]. Disponible sur: https://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/01/Rapport_Antalgiques-Opioides_Fev-2019_3.pdf_2019-03-06.pdf
19. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. *PLoS One*. 2013;8(10):e76499.

20. CNOP [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Cahier thématique n°7 - Abus, usage « récréatif », addiction, dopage... La lutte contre le mésusage du médicament. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-n-7-abus-usage-recreatif-addiction-dopage-la-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament2>
21. Roussin A, Cissé Z, Rousseau V, Roche G, Lestrade C, Cauchie A, et al. Discordance between pain specialists and patients on the perception of dependence on pain medication: A multi-centre cross-sectional study. Therapies [Internet]. 12 avr 2024 [cité 18 sept 2024]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S004059572400043X>
22. CNOP [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Cahier thématique n°17 - Vigilances sanitaires. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-n-17-vigilances-sanitaires>
23. drames_2006.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/drames_2006.pdf
24. 2011 - Résultats Enquête DRAMES 2009.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/drames_2009.pdf
25. drames_2014.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/drames_2014.pdf
26. Resultats-DRAMES-2022.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/05/Resultats-DRAMES-2022.pdf>
27. 20240529-plaquette-dta-2022.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/05/29/20240529-plaquette-dta-2022.pdf>
28. Resultats-OPPIDUM-2023.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2024/07/Resultats-OPPIDUM-2023.pdf>
29. cahier-thematique-7-la-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/mediatheque/fichiers/les-cahiers-thematiques/cahier-thematique-7-la-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament>

30. 20240621-plaquette-osiap-2022.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2024]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2024/06/21/20240621-plaquette-osiap-2022.pdf>
31. ANSM [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Actualité - Décision du 24/09/2024 portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants et fixant des durées de prescription (tramadol/codéine). Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du-24-09-2024-portant-application-dune-partie-de-la-reglementation-des-stupefiants-et-fixant-des-durees-de-prescription-tramadol-codeine>
32. ANSM [Internet]. [cité 16 oct 2024]. Actualité - Tramadol et codéine devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée dès le 1er décembre. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/tramadol-et-codeine-devront-etre-prescrits-sur-une-ordonnance-securisee-des-le-1er-decembre>

TITLE: OBSERVATIONAL STUDY IN PHARMACIES ON DEPENDENCE TO “WEAK” OPIOIDS IN CHRONICALLY TREATED PATIENTS WITH THESE MEDICATIONS

RESUME:

Tramadol, codeine, and opium powder are the most prescribed opioid analgesics in France and yet the addictovigilance French network shows rising cases of abuse and deaths related to these medications. This thesis presents the 2022 recommendations from the French National Authority for Health (HAS) on the proper use of opioid medications before comparing them to an observational study in pharmacies. The responses to a self-questionnaire completed by 44 patients treated with tramadol, codeine, or opium powder for at least three months were analyzed. Among them, 27% showed physical dependence, most women. Only one-third of the patients who attempted to quit were successful. In this study, prescriptions did not always adhere to the HAS's (French National Authority for Health) recommendations, and some patients were not aware of their physical dependence. Improved education for both patients and healthcare professionals regarding the risks of opioids, along with appropriate monitoring, could help reduce the onset of dependence, misuse, and opioid use disorders. The pharmacist's role is crucial in detecting dependence and supporting patient follow-up.

RESUME en français

Le tramadol, la codéine et la poudre d'opium sont les antalgiques opioïdes les plus prescrits en France, mais les cas d'abus et les décès causés par ces médicaments se multiplient. Cette thèse expose les recommandations de la HAS de 2022 pour le bon usage des médicaments opioïdes avant de les confronter à une étude observationnelle en pharmacie d'officine. Les réponses à un auto-questionnaire rempli par 44 patients traités par tramadol, codéine ou poudre d'opium durant au moins trois mois, ont été analysées. Parmi eux, 27 % présentaient une dépendance physique avec une majorité de femmes. Seul un tiers des patients qui ont tenté de se sevrer ont réussi. Dans cette étude, les prescriptions ne respectaient pas toujours les recommandations de la HAS et certains patients n'étaient pas conscients de leur dépendance physique. Une meilleure éducation des patients et des professionnels de santé sur les risques des opioïdes, ainsi qu'un suivi adapté pourraient contribuer à réduire l'apparition de dépendance, d'abus et de troubles de l'usage de ces médicaments. Le pharmacien est un acteur essentiel de la détection de la dépendance et du suivi des patients.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

Discipline administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES :

Opioïdes de palier II, traitement chronique, tramadol, codéine, poudre d'opium, dépendance physique

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

Directeur de thèse : Anne Roussin