

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

**ANNEE : 2024**

**THESE 2024 -TOU3 - 2003**

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

SEGONNE Marina

**BON USAGE DES ANTALGIQUES OPIOIDES : ETUDE OBSERVATIONNELLE EN  
OFFICINE**

11 janvier 2024

Directeur de thèse : ROUSSIN Anne

**JURY**

Président : Madame ROUSSIN Anne  
1er assesseur : Madame JOUANJUS Emilie  
2ème assesseur : Madame DECHOUX Charlotte

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**du Département des Sciences Pharmaceutiques**  
**de la Faculté de santé**  
**au 08 mars 2023**

**Professeurs Emérites**

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

**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. PARINI A.	Physiologie
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
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

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

### Universitaires

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

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

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

## **Remerciements :**

### **Aux membres du jury :**

Merci à Mme ROUSSIN Anne, ma directrice de thèse, qui m'a accompagnée et guidée dans la rédaction de ma thèse.

Merci à Mme JOUANJUS Emilie et Mme DECHOUX Charlotte d'avoir accepté de faire partie du jury pour la soutenance de ma thèse.

### **A ma famille :**

Merci à mes parents qui m'ont toujours soutenue et encouragée tout au long de ma vie et de mes études. Leur présence et leur amour font de moi la personne que je suis aujourd'hui.

Merci à mon frère de faire preuve de patience envers sa petite sœur. Et merci pour les moments de complicité partagés.

Merci à mes grands-parents qui veilleront toujours sur moi.

Merci à ma belle sœur pour sa bienveillance.

Merci à l'ensemble de ma famille de faire partie de ma vie. Je savoure chaque instant passé en votre compagnie.

### **A mes ami(e)s de la fac :**

Merci à mes ami(e)s rencontré(e)s à la faculté de pharmacie de Toulouse avec qui j'ai passé 6 années incroyables. Une amitié qui perdure aujourd'hui encore.

### **Aux officines dans lesquelles j'ai eu la chance de travailler :**

Merci à toutes les équipes des différentes officines dans lesquelles j'ai pu travailler et apprendre le métier de pharmacienne. Merci pour leur accueil et leur générosité. La pharmacienne que je suis devenue ne serait pas la même sans vous.

## **Table des matières :**

Liste des figures et des tableaux.....	7
INTRODUCTION.....	9
I- Les antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur.....	11
1) Les antalgiques opioïdes.....	11
a) Classification.....	11
b) Mécanisme d'action.....	12
c) Effets indésirables et surdosage .....	13
2) Physiologie de la douleur.....	15
a) Les types de douleurs.....	15
b) Les voies physiologiques de la douleur par excès de nociception.....	16
c) La régulation du message douloureux.....	18
3) La place des antalgiques opioïdes dans les recommandations de la prise en charge de la douleur.....	19
a) Les douleurs aiguës en ambulatoire hors chirurgie.....	19
b) Les douleurs aiguës en post-opératoire.....	20
c) Les douleurs chroniques non cancéreuses.....	21
d) Les douleurs chroniques cancéreuses.....	21
II- Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes en France et corollaire.....	23
1) Origine de la crise des opioïdes aux Etats-Unis.....	23
2) Etats des lieux en France.....	24
a) Données de consommation.....	25
b) Données de pharmacovigilance et d'addictovigilance.....	28
3) Le risque de dépendance lors de la prise d'antalgiques opioïdes.....	34
a) Définitions.....	34
b) Neurochimie.....	35
c) Facteurs de risques.....	37

d) Complications.....	38
III- Etude observationnelle en officine.....	40
1) Protocole de l'étude.....	40
2) Profils des patients.....	43
3) Présentation des résultats du questionnaire.....	47
a) Patients consommateurs chroniques d'antalgiques opioïdes.....	47
b) Patients naïfs de consommation d'antalgiques opioïdes.....	55
IV- Discussion.....	60
1) Réglementations et recommandations en place et à améliorer.....	60
a) Sexe et âge des consommateurs d'antalgiques opioïdes.....	60
b) Recommandations de bon usage des médicaments opioïdes.....	61
c) Réglementation concernant les antalgiques opioïdes.....	62
2) Outils pour le pharmacien.....	63
a) Echelle Opioid Risk Tool (ORT).....	63
b) Echelle Prescription Opioid Misuse Index (POMI) et échelle d'évaluation de la douleur.....	65
c) Naloxone.....	66
3) Communication par les instances et le pharmacien.....	67
a) Communication lors de l'arrêt d'un antalgique opioïde.....	67
b) Communication sur le stockage et l'élimination des antalgiques opioïdes.....	69
c) Communication lors d'un départ à l'étranger.....	70
d) Communication à l'aide de flyers.....	70
CONCLUSION.....	72
ANNEXES.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	93

## **Liste des figures et des tableaux :**

Figure 1 : Classification des antalgiques par paliers selon l'Organisation mondiale de la santé

Figure 2 : Evolution de la consommation des antalgiques opioïdes entre 2006 et 2017

Figure 3 : Consommation des antalgiques non opioïdes et opioïdes en 2006 et 2017

Figure 4 : Evolution de la consommation des principaux opioïdes « forts » en France

Figure 5 : Pourcentage des prescriptions par antalgiques stupéfiants et par indication

Figure 6 : Taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016

Figure 7 : Antalgiques opioïdes impliqués dans les décès directs entre 2013 et 2021

Figure 8 : Médicaments les plus cités dans les ordonnances suspectes entre 2017 et 2021

Figure 9 : Pourcentage de décès en fonction de la molécule opioïde entre 2016 et 2021

Figure 10 : Part de prescription d'antalgiques opioïdes en fonction de l'indication

Figure 11 : Prescription d'antalgiques opioïdes « forts » en fonction de l'indication

Figure 12 : Pourcentage d'hommes et de femmes ayant répondu au questionnaire de l'étude

Figure 13 : Pourcentage de patients ayant répondu au questionnaire de l'étude par tranche d'âge

Figure 14 : Pourcentage de patients traité par antalgiques de palier II ou III chez des patients traités chroniquement et naïfs aux antalgiques opioïdes

Figure 15 : Pourcentage de patients consommant des antalgiques opioïdes en fonction du médicament prescrit

Figure 16 : Durée de prise d'un antalgique opioïde exprimée en pourcentage de patients

Figure 17 : Indications de prescription d'antalgiques opioïdes chez des patients chroniques

Figure 18 : Indications de prescription d'antalgiques opioïdes chez des patients naïfs

Figure 19 : Effets désirables ressentis par les patients

Figure 20 : Pourcentage de patients augmentant ou non la dose de leur traitement

Tableau 1 : Réponse à l'énoncé sur la notion de surdosage

Figure 21 : Modalité d'arrêt d'un traitement antalgique opioïde

Figure 22 : Stockage des médicaments

Figure 23 : Devenir des médicaments restants à la fin du traitement

Figure 24 : Démarche lors d'un départ en voyage avec des antalgiques opioïdes

Figure 25 : Effets désirables ressentis par les patients naïfs

Tableau 2 : Réponse à l'énoncé sur la notion de surdosage

Figure 26 : Modalité d'arrêt d'un traitement antalgique opioïde chez des patients naïfs

Figure 27 : Devenir des médicaments restants à la fin du traitement chez des patients naïfs

Figure 28 : Démarche lors d'un départ en voyage avec des antalgiques opioïdes chez des patients naïfs

## **INTRODUCTION :**

Depuis 1998, la France a fait de la prise en charge de la douleur une priorité. Des plans d'action successifs de lutte contre la douleur ont contribué à l'essor des médicaments antalgiques de la famille des opioïdes. Ces traitements participent activement au soulagement de la douleur et à l'amélioration de la qualité de vie des patients. Mais il s'avère qu'avec le recul, leur potentiel d'abus et de dépendance physique élevé font l'objet de troubles de l'usage. (1) La « crise des opioïdes » que connaissent les États-Unis depuis de nombreuses années a provoqué des centaines de milliers de décès en lien avec la consommation de ces médicaments. Les autorités sont dépassées par cette crise sanitaire qui s'est de nouveau accélérée depuis février 2021, notamment à cause de la pandémie de COVID-19. (2) En France, la situation sanitaire est loin d'être aussi catastrophique du fait d'une réglementation plus stricte en matière de prescription et de délivrance. Mais face à la recrudescence d'overdoses aux États-Unis, à la montée en flèche des taux de dépendance au tramadol dans de nombreux pays d'Afrique (en particulier en Afrique de l'Ouest et du Nord) et à l'augmentation de l'usage non médical en Asie en 2018 (3), les instances de santé françaises s'emparent du sujet afin de limiter la progression du mésusage des antalgiques opioïdes. Dans le cadre d'une feuille de route intitulée « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes. Feuille de route 2019-2022 », rédigée par le bureau de la prévention des addictions de la Direction générale de la santé (DGS), sollicité par la Fédération française d'addictologie (FFA) et l'association Autosupport des usagers de drogues (ASUD), la Haute autorité de santé (HAS) a émis des recommandations concernant le bon usage des médicaments opioïdes. (1) Malgré les nombreuses dispositions prises à l'encontre du mésusage de ces médicaments, il demeure des failles ne permettant pas un usage sécurisé. Un point à soulever est que la plupart des recommandations et des outils disponibles sont destinés aux professionnels de santé. Ne serait-il pas intéressant de s'interroger sur les connaissances du patient, lui qui est acteur de sa propre santé ? Le but de cette thèse est d'évaluer, au travers d'une étude réalisée à l'échelle de deux officines de quartier, les connaissances des patients sur leur traitement opioïde et de repérer les problématiques sur lesquelles il sera possible d'agir.

Quatre parties composent cette thèse : la première partie est une partie théorique sur les généralités concernant les médicaments antalgiques opioïdes ainsi que sur la douleur ; la deuxième partie détaille l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes en France et son corollaire ; la troisième partie présente les résultats de l'étude réalisée en officine ; la quatrième partie constitue la discussion.

## I- Les antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur

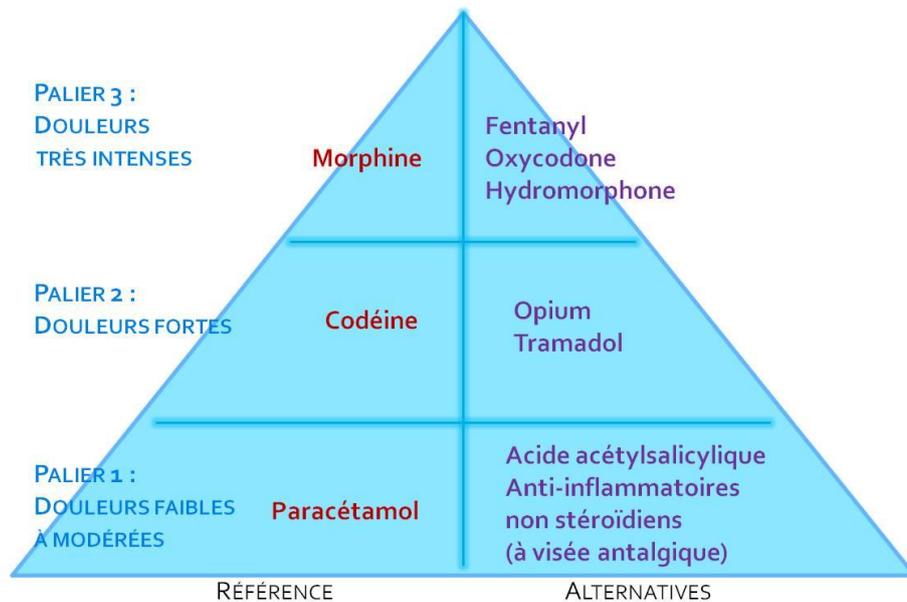
### 1) Les antalgiques opioïdes

#### a) Classification

En 1986, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini une échelle classifiant les différents antalgiques en fonction de l'intensité de la douleur. Cette classification contient trois paliers :

- Palier I : douleurs légères à modérées. Ce palier comprend le paracétamol, certains AINS (ibuprofène, aspirine) et le néfopam. Leur action reste cependant limitée avec l'apparition d'un « effet plafond » c'est-à-dire que « *au-delà d'une certaine dose, le fait d'augmenter la posologie n'apporte pas d'effet antalgique plus important* » mais le risque d'effets indésirables augmente. (4)
- Palier II : douleurs modérées à sévères. Ce palier comprend la codéine, le tramadol et la poudre d'opium. Ces antalgiques sont dits « opioïdes faibles » car ils appartiennent à la famille des opioïdes mais sont moins puissants que la morphine ou les autres opioïdes stupéfiants.
- Palier III : douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de palier I et II. Ce palier comprend la morphine, l'oxycodone, ou encore le fentanyl. La posologie est individuelle et adaptée progressivement jusqu'à ce que la douleur soit soulagée.

Les antalgiques de palier I peuvent être associés aux antalgiques de palier II ou III afin d'obtenir un effet complémentaire. En revanche, les antalgiques de palier II et III ne doivent pas être utilisés conjointement car ils appartiennent à la même famille des opioïdes, ce qui pourrait provoquer une diminution de l'efficacité des opioïdes dits « forts » par compétition pour la fixation sur les récepteurs opioïdes et une augmentation des effets indésirables.



*Figure 1 : Classification des antalgiques par paliers selon l'Organisation mondiale de la santé (Source : Vidal.fr)*

## b) Mécanisme d'action

L'action des antalgiques appartenant à la famille des opioïdes est due à leur fixation sur les récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ .

Le tramadol est un agoniste pur des récepteurs  $\mu$ . Son métabolite hépatique (le O-déméthyl-tramadol) produit par le CYP2D6 est bien plus affiné pour les récepteurs  $\mu$  que la molécule elle-même. Il présente également un autre effet qui est l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Le tramadol exerce donc deux types d'effets :

- Renforcement du contrôle des opioïdes endogènes
- Diminution de la transmission du message douloureux vers les centres supérieurs

La dose maximale est de 400mg/jour et il est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans ou de 15 ans selon l'AMM. Il existe toutefois une solution buvable pour l'enfant à partir de 3 ans.

La codéine possède une faible affinité pour les récepteurs  $\mu$ . Son effet analgésique est surtout dû à sa conversion hépatique par le CYP2D6 en morphine. Dans le traitement de la douleur, la codéine est associée à des antalgiques de palier I (paracétamol ou dexkétoprofène). Elle est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans.

La poudre d'opium est issue du latex de *Papaver somniferum*. Elle contient divers alcaloïdes tels que la morphine, la codéine lui conférant son action antalgique. (5)  
10 mg de poudre d'opium contiennent 1 mg de morphine. (6)

La morphine est le principal alcaloïde naturel présent dans *Papaver somniferum*. Certaines formes ont une action rapide et un effet transitoire (Actiskenan) tandis que d'autres formes sont à libération prolongée (Skenan LP). (5) (7)

L'oxycodone est dérivée de la thébaïne, un des alcaloïdes retrouvés dans *Papaver somniferum*. C'est également un agoniste des récepteurs aux opioïdes et son action antalgique est quantitativement équivalente à celle de la morphine. On retrouve aussi des formes à libération immédiate (Oxynorm, OxynormOro) et des formes à libération à libération prolongée (Oxycontin LP). (5) (7)

Le Fentanyl est un dérivé de la phénylpipéridine. Il interagit principalement sur les récepteurs  $\mu$  et son effet est plus puissant que la morphine. Il existe une forme transdermique active durant 72 heures (Durogésic, Fentanyl) mais il existe aussi des formes à action rapide et courte : injectables, sublinguales (Abstral), avec applicateur buccal (Actiq) ou pulvérisation nasale (Instanyl). (5) (7)

### c) Effets indésirables et surdosage

L'effet indésirable le plus grave des opioïdes est la dépression respiratoire nécessitant d'utiliser la plus faible dose efficace à l'initiation du traitement. La posologie sera ensuite progressivement augmentée si la douleur n'est pas contrôlée. Il y a un antidote à la dépression respiratoire : la naloxone. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  à très courte durée d'action.

Les effets indésirables communs aux opioïdes sont nombreux, les plus fréquemment rencontrés sont (6) :

- La constipation, ne disparaissant pas seule et nécessitant la co-prescription d'un laxatif adapté à la personne. Selon le consensus européen publié dans le United European Gastroenterology Journal en 2019 seront privilégiés en première intention les laxatifs osmotiques. En deuxième intention, il est possible d'utiliser des molécules plus spécifiques : les antagonistes des récepteurs  $\mu$  à action périphérique (Moventig). La mise en place de mesures hygiéno-diététiques peut également aider au contrôle du transit.
- Les nausées et/ou vomissements surviennent généralement durant les premiers jours d'un traitement opioïde. Des médicaments anti-émétiques peuvent être prescrits afin de soulager le patient.
- La sédation/somnolence/troubles de la vigilance surtout en début de traitement.
- La rétention urinaire.
- Des hallucinations, une confusion notamment chez les personnes âgées imposant des réductions de doses.
- Un prurit.
- Dépendance.
- Syndrome de sevrage lors de l'arrêt brutal du traitement

Par ailleurs, certains effets indésirables sont spécifiques au tramadol : crise convulsive (car le tramadol diminue le seuil convulsivant), troubles visuels, syndrome sérotoninergique (car il inhibe la recapture de sérotonine), hyponatrémie et hypoglycémie. (6)

En cas de surdosage aux opioïdes, les signes qui peuvent être observés sont :

- Une altération de la vigilance
- Une dépression respiratoire (FR<10 respirations par minutes)
- Un myosis bilatéral
- Cyanose

Le risque de faire un surdosage est d'autant plus accru chez les patients consommant d'autres substances dépressives du système nerveux central (alcool, benzodiazépines, prégabaline...) ou insuffisant respiratoire.

L'antidote d'un surdosage est la naloxone. Son délai d'action varie de quelques secondes à quelques minutes et sa durée d'action est courte (entre 20 et 90 minutes). Cela peut nécessiter une seconde administration de naloxone chez les consommateurs d'opioïdes à longue durée d'action afin d'éviter un « effet rebond ». (6)

## 2) Physiologie de la douleur

### a) Les types de douleurs

D'après la définition de l'IASP (International Association for the Study of Pain), la douleur se définit comme étant « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, des lésions tissulaires réelles ou potentielles ». (8)

Les différents types de douleurs peuvent être classés selon leur durée ou bien leur mécanisme physiopathologique.

Dans un premier temps, il est essentiel de distinguer la douleur dite « aiguë » de la douleur dite « chronique ».

La douleur aiguë est considérée comme un « symptôme » ou une « alarme ». Elle est de courte durée et permet à l'organisme de se protéger face à un stimulus mécanique, chimique ou thermique. (9)

La douleur chronique n'est plus considérée comme un « symptôme » mais comme une maladie à part entière nécessitant une prise en charge appropriée. Elle possède plusieurs caractéristiques :

- Durée supérieure à 3 mois
- Persistance de la douleur
- Réponse insuffisante aux traitements

- Altération de la qualité de vie et troubles de type dépression (10)

Il existe 4 mécanismes physiopathologiques de la douleur :

- Les douleurs par excès de nociception ou douleurs périphériques : ce sont les douleurs les plus fréquentes qui sont dues à un excès de stimulations des récepteurs périphériques de la douleur, les nocicepteurs. Elles peuvent être de nature mécanique (post-opératoire, douleurs dentaires...), inflammatoire (rhumatisme, crise de goutte...) ou cancéreuse.
- Les douleurs neuropathiques : elles sont consécutives à une altération du système nerveux central ou périphérique. Il peut s'agir d'une lésion ou d'une compression des nerfs. Un traumatisme, l'amputation d'un membre ou certaines maladies (diabète, zona, toxicité de certaines chimiothérapie) sont susceptibles de provoquer des douleurs neuropathiques. Les antalgiques classiques ont peu voire pas d'effets sur ce type de douleur.
- Les douleurs nociplastiques : ce type de douleurs ne correspond ni à un mécanisme nociceptif, ni à un mécanisme neuropathique. On peut citer comme exemple de douleur nociplastique la fibromyalgie.
- Les douleurs mixtes : c'est l'association de douleurs nociceptives et de douleurs neuropathiques. (11) (5)

#### b) Les voies physiologiques de la douleur par excès de nociception

Le premier neurone, ou neurone afférent primaire (fibres A $\delta$  et C), se situe en périphérie à la surface du corps ou dans les muscles, les tendons et les viscères. A la terminaison de ces neurones se trouve des nocicepteurs (terminaisons libres des neurones situés à la périphérie) qui répondent aux divers stimuli engendrés par des lésions tissulaires. Une stimulation nociceptive de nature mécanique, chimique ou thermique recrutera ces nocicepteurs qui conduiront l'information jusqu'à la corne postérieure de la moelle épinière. (12)

L'activation du message douloureux est due soit à la libération de plusieurs substances (ions H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATP...) qui en se fixant sur les nocicepteurs vont produire un potentiel

d'action ; soit à l'activation de cellules de l'inflammation et des plaquettes qui libèrent différents médiateurs (bradykinine, prostaglandines, sérotonine, histamine ...) qui vont se fixer sur le nocicepteur et entraîner une cascade enzymatique responsable de l'abaissement du seuil d'activation des nocicepteurs. (5)

Le neurone secondaire, aussi appelé neurone spinothalamique ou neurone à large spectre, se situe dans la corne dorsale de la moelle épinière. Le potentiel d'action émanant du nocicepteur va provoquer l'entrée de calcium dans la terminaison pré-synaptique et libérer de nombreux neurotransmetteurs (glutamate, substance P...). (12) Le glutamate a été identifié comme étant le médiateur de transmission de la douleur en activant les neurones ascendants. Pour cela, il peut se fixer sur les récepteurs AMPA et NMDA présents sur le neurone secondaire post-synaptique :

- En cas de douleur aiguë, le glutamate se fixe sur les AMPA entraînant une dépolarisation des neurones ascendants post-synaptiques transmettant le message vers les centres supérieurs du cerveau. Le récepteur NMDA n'est pas fonctionnel dans ce cas : blocage du canal par l'ion calcium.
- Lorsque la stimulation est continue et que le glutamate est relargué en permanence, il se fixe également sur les récepteurs NMDA impliqués dans la potentialisation à long terme entraînant une hyperexcitabilité des neurones ascendants. Ces derniers vont se déréguler, devenir hyperexcitables et participer à la chronicisation de la douleur.

La substance P va, quant à elle, pouvoir se fixer sur ses récepteurs spécifiques NK1. (5)

C'est à ce niveau que le message nociceptif va pouvoir être modulé (signal excitateur ou inhibiteur).

Le neurone tertiaire, ou thalamocortical, conduit ensuite les informations nociceptives du thalamus vers différentes régions du cortex cérébral (le thalamus représente « le centre de tri de la douleur »).

### c) La régulation du message douloureux

Il existe au sein même de notre organisme des mécanismes permettant naturellement de contrôler la douleur. Certaines de ses voies de régulation ont d'ailleurs permis l'élaboration des antalgiques actuels.

Au niveau de la synapse médullaire, un système endogène permet d'arrêter la transmission du message nociceptif par l'intermédiaire du glutamate. On les appelle les opioïdes endogènes. Ils sont libérés par les neurones opioïdes : ce sont des interneurons de petites tailles qui libèrent des enképhalines et des endomorphines, lesquelles vont activer des récepteurs opioïdes ( $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$ ) situés sur la terminaison axonale des neurones sensitifs afférents à la moelle épinière. Ils diminuent ainsi l'entrée de calcium et empêchent l'exocytose du glutamate dans la fente synaptique. (5)

En 1965, Ronald Melzack et Charles Patrick Wall ont élaboré la Gate Control Theory ou la Théorie du portillon. C'est un mécanisme de contrôle de la transmission du message nociceptif au niveau de la moelle épinière qui implique des inhibiteurs de la transmission nerveuse que sont le GABA et les opioïdes. Concrètement, le GABA et les opioïdes sont localement capable de diminuer la libération du glutamate ainsi que l'activation des récepteurs post-synaptiques et donc l'influx nerveux. (5)

Un stimulus douloureux va activer les fibres afférentes  $A\delta$  et C qui vont transmettre l'information jusqu'à la moelle épinière. Cependant, si les fibres afférentes  $A\alpha$  et  $A\beta$  responsable du toucher sont stimulées, l'interneurone capable de libérer du GABA et des opioïdes au niveau de la corne dorsale va s'activer. Par exemple, lorsque l'on se coince un doigt dans la porte, en frottant le doigt, les fibres  $A\alpha$  et  $A\beta$  sont activées et provoquent la libération des opioïdes et du GABA bloquant la stimulation nociceptive. (5)

A chaque étage où il y a transmission de la douleur, il y a des mécanismes de contrôle de la douleur. Au niveau de la substance grise périaqueducale, un enchaînement d'activation et d'inhibition de neurones va déclencher la voie inhibitrice descendante. Cette cascade aboutit à l'activation de neurones sérotoninergiques au niveau du noyau

raphé dont les projections axonales se font vers la moelle épinière où la sérotonine est libérée et active les neurones opioïdes. (5)

### 3) La place des antalgiques opioïdes dans les recommandations de la prise en charge de la douleur

En 2022, la HAS a émis des recommandations de bonne pratique des médicaments opioïdes pour « sécuriser l'usage des médicaments opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur, afin de prévenir tout risque de mésusage et d'addiction » et d'autre part, « de renforcer la formation des professionnels sur la prise en charge du trouble de l'usage des opioïdes » et « renforcer l'information des patients et de leur entourage (...) pour réduire les risques liés au traitement par médicament opioïde ».

Elle distingue d'un côté, les douleurs aiguës traitées en ambulatoire et les douleurs aiguës post-opératoire, et d'un autre côté, les douleurs chroniques non cancéreuses et les douleurs chroniques cancéreuses.

#### a) Les douleurs aiguës en ambulatoire hors chirurgie (1)

L'AMM des médicaments antalgiques opioïdes indique qu'ils peuvent être utilisés dans le traitement des douleurs aiguës ou chronique, modérées à sévères. Cependant, en fonction de la situation clinique, les antalgiques opioïdes ne sont pas à utiliser en première intention (douleurs dentaires, lombalgies aiguës, contractures musculaires, entorses simples...). Il est, dans un premier temps, recommandé d'essayer de calmer la douleur grâce à des antalgiques non opioïdes tels que le paracétamol ou des AINS. Par ailleurs, les antalgiques opioïdes ne sont pas recommandés même en seconde intention dans le traitement de la crise migraineuse.

Quand la prescription d'un antalgique opioïde est indiquée, il est nécessaire de respecter quelques règles :

- La dose la plus efficace possible
- Libération immédiate uniquement
- La durée la plus courte possible (maximum 14 jours)

Le traitement doit ensuite être réévalué le plus tôt possible afin de vérifier son efficacité dans le soulagement de la douleur et sa bonne tolérance auprès du patient. A ce moment-là, si le traitement antalgique opioïde est toujours nécessaire, une forme à libération prolongée pourra être proposée. En revanche, si le traitement n'est plus justifié, il pourra et devra être arrêté (Annexe 1) (13).

#### b) Les douleurs aiguës en post-opératoire (1)

Avant toute chose, la HAS recommande d'identifier les personnes à risque de développer une douleur et/ou une chronicisation de la douleur en post-opératoire. Parmi les critères : patients dépendants, une consommation d'opioïdes au long cours et des troubles psychiques tels que des troubles anxieux ou des troubles dépressifs doivent être recherchés.

Après une chirurgie, les traitements opioïdes ne doivent pas systématiquement être intégrés au protocole d'analgésie. Il est important de prendre en compte l'intensité de la douleur et la tolérance du patient aux médicaments.

L'analgésie multimodale est à privilégier afin de limiter les doses d'antalgiques opioïdes : association avec le paracétamol, les AINS, les corticoïdes ou des techniques loco-régionales (anesthésiques locaux...).

Lors de la sortie de l'hôpital, les antalgiques opioïdes ne doivent être prescrits que dans le cadre de l'AMM et si la douleur est toujours modérée à sévère. Les formes à libération immédiate sont recommandées sauf si le patient est équilibré avec une forme à libération prolongée mise en place durant l'hospitalisation. La durée de prescription ne doit pas excéder 15 jours pour permettre une réévaluation à ce moment-là et la diminution du traitement doit également se faire progressivement.

### c) Les douleurs chroniques non cancéreuses (1)

La règle d'or dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses est d'envisager la prescription d'antalgiques opioïdes uniquement lorsque les autres propositions thérapeutiques ont été testées et se sont révélées inefficaces.

L'instauration d'un traitement par antalgiques opioïdes ne sera envisagée qu'après une évaluation des différentes composantes de la douleur, de son retentissement sur la qualité de vie et de ses mécanismes (nociceptifs, neuropathiques, mixtes...) ainsi qu'une étude du profil du patient.

L'instauration d'un traitement par opioïde doit se faire progressivement avec des réévaluations régulières (tous les 3 mois pendant les 6 premiers mois) pour ajuster la posologie, limiter l'apparition d'effets indésirables et repérer les signes d'un trouble de l'usage. Le patient doit être informé des différences de modalités de prise entre une forme à libération immédiate et une forme à libération prolongée.

Le fentanyl transmuqueux n'a pas l'AMM dans les douleurs chroniques non cancéreuses et n'est pas indiqué lors de l'instauration d'un traitement.

En l'absence de bénéfice clinique au bout de 6 mois, il n'est pas recommandé de poursuivre le traitement antalgique opioïde. Au-delà de 6 mois, une décroissance progressive (pour éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage) doit être mise en place afin d'évaluer si le traitement est toujours nécessaire ou si une dose inférieure serait suffisante (Annexe 2) (13) .

### d) Les douleurs chroniques cancéreuses (1)

Les patients ayant des douleurs chroniques liées au cancer peuvent se voir prescrire des antalgiques opioïdes dans la prise en charge des douleurs nociceptives, et ce malgré une douleur de fond stabilisée par un traitement adapté (Annexe 3) (13) .

Une évaluation psychologique, sociale et familiale du patient est indispensable, tout comme les différentes composantes de la douleur (étiologie, retentissement sur la qualité de vie, mécanisme...).

Lors de l'instauration du traitement, l'utilisation de faibles doses d'opioïdes puissants peut être préférée d'emblée à l'utilisation de fortes doses d'opioïdes moins puissants. Elle doit se faire de manière progressive et privilégier la voie orale.

Les objectifs à atteindre lors de l'instauration d'un traitement antalgique sont :

- Une douleur de fond absente ou d'intensité faible
- Le respect du sommeil habituel du patient
- Moins de 4 accès douloureux par jour
- Une efficacité des traitements prévus pour les accès douloureux supérieure à 50%
- Des activités habituelles possibles ou peu limitées par la douleur
- Des effets indésirables des traitements absents ou mineurs.

## II- État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes en France et corollaire

### 1) Origine de la crise des opioïdes aux États-Unis

Actuellement, les États-Unis sont le pays le plus touché par la crise des opioïdes apparue à la fin des années 1990 et le début des années 2000. Les problématiques de ces substances opioïdes que nous connaissons aujourd'hui ont émergé à la suite de divers évènements plus ou moins liés.

À la fin des années 1990, l'American Pain Society s'est battue pour que la douleur soit reconnue comme le cinquième signe vital. Cette requête, validée à la fois par la Veterans Health Administration et la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations en 2000, met en avant les droits du patient à l'évaluation et à la gestion de la douleur. (14)

Par conséquent, le nombre de prescriptions d'opioïdes a fortement augmenté, entraînant un accroissement du nombre de personnes exposées aux antalgiques opioïdes et inévitablement de plus en plus de trouble de l'usage des opioïdes (TUO). La disponibilité accrue d'opioïdes a également généré des détournements à des fins non médicales. De 1991 à 2013, la prévalence de l'utilisation non médicale d'opioïdes sur ordonnance aux États-Unis a plus que doublé, passant de 1,5 % à 4,1 %. (15)

De plus, l'adoption de la douleur comme le cinquième signe vital coïncide avec la mise sur le marché d'une formule à libération prolongée d'Oxycodone. Entre 1997 et 2002, les prescriptions d'OxyContin pour traiter la douleur non cancéreuse ont été multipliées par 10. (14)

Un deuxième facteur majeur de la crise a été l'accessibilité et la distribution accrues de l'héroïne associées à un prix réduit provoquant une augmentation de sa consommation et donc des troubles d'usage. Actuellement, il subsiste toujours une controverse pour savoir si les efforts visant à réduire l'utilisation d'opioïdes sur ordonnance ont entraîné une augmentation de la consommation d'héroïne. (14)

Enfin, plus récemment, l'entrée sur le marché du Fentanyl et de ses analogues synthétiques plus puissants est à l'origine de la troisième vague de la crise des opioïdes. De 2010 à 2017, les décès dus au fentanyl et aux autres opioïdes synthétiques ont presque décuplé, passant d'environ 3 000 (14,3 % des décès liés aux opioïdes) à plus de 28 466 (soit 59,8 %). Les faibles coûts de production du fentanyl et sa puissance (50 fois supérieure à celle de l'héroïne) en font une option attrayante à mélanger avec de l'héroïne et des opioïdes obtenus illicitement sur ordonnance. (14)

Aujourd'hui, la crise des opioïdes aux États-Unis est loin d'être terminée. Près de 450 000 Américains sont morts d'une surdose liée aux opioïdes entre 1999 et 2018. Environ 1 adulte sur 100 souffre d'un trouble actif lié à l'utilisation d'opioïdes (16) et plus de 4 % de la population adulte (> 10 millions d'Américains) abusent actuellement des opioïdes sur ordonnance. (14)

## 2) État des lieux en France

En France, la situation s'avère moins problématique qu'aux États-Unis. Cependant, dans un contexte de vieillissement de la population et d'augmentation des maladies chroniques, la HAS rappelle que l'enjeu est de sécuriser l'usage des opioïdes sans en restreindre l'accès pour les patients qui en ont besoin. En effet, malgré leur efficacité indéniable dans le soulagement de la douleur, les opioïdes antalgiques peuvent induire une dépendance physique élevée et faire l'objet de troubles de l'usage pouvant aller jusqu'à la surdose, voire au décès. (17)

En 2019, l'ANSM a publié un rapport sur « L'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques ». Ce rapport combine les données obtenues lors d'une journée d'échange partenarial entre différentes parties prenantes, à savoir les instances de santé, des sociétés savantes et des associations de patients. Il existe en France différentes enquêtes menées sous l'égide des centres de pharmacovigilance et d'addictovigilance. (18)

Les chiffres issus de ces rapports et enquêtes vont être présentés dans cette partie afin d'aborder la situation en France concernant la place des antalgiques opioïdes et leurs conséquences.

### a) Données de consommation (18)

En 2017, les antalgiques les plus consommés en France sont non opioïdes, c'est-à-dire le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (soit 78 %). Ils sont suivis par les antalgiques opioïdes « faibles » (20%), eux-mêmes dix fois plus consommés que les antalgiques opioïdes « forts » (2%).

On estime qu'en 2015, 17,1% de français se sont vu prescrire un antalgique opioïde, ce qui correspond à 9 966 944 français.

Parmi les antalgiques opioïdes faibles, c'est le tramadol qui est le plus consommé, que ce soit en ville ou à l'hôpital, suivi de la codéine en association et de la poudre d'opium associée au paracétamol. Si la consommation des antalgiques opioïdes « faibles » a globalement diminué suite au retrait du marché de l'association dextro-propoxyphène/paracétamol en 2011, la consommation des autres opioïdes « faibles » a augmenté. C'est le cas du tramadol qui a subi une augmentation de + 68% de 2006 à 2017.

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

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

Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France

Nombre de DDJ/1000 Hab / Jour

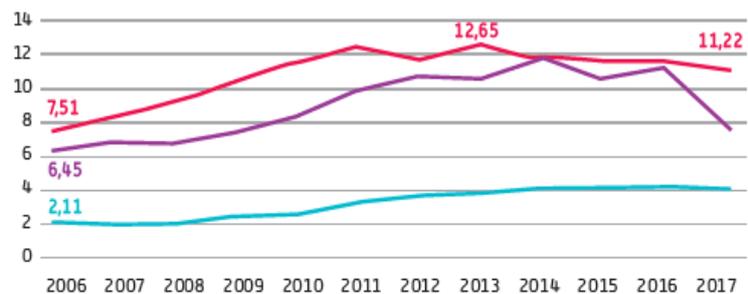


Figure 2 : Evolution de la consommation des antalgiques opioïdes entre 2006 et 2017

Les antalgiques opioïdes « forts » sont moins consommés que les antalgiques opioïdes faibles mais cela n'empêche pas de voir leur utilisation augmentée. C'est notamment le cas de l'oxycodone qui connaît la plus forte progression : + 738 % entre 2006 et 2017 s'approchant de plus en plus du sulfate de morphine, l'antalgique opioïde « fort » le plus consommé depuis 10 ans.

LES ANTALGIQUES OPIOÏDES EN FRANCE EN 2017  
[source IMS MIDAS et données publiques]

- Antalgiques non opioïdes
- Antalgiques opioïdes faibles
- Antalgiques opioïdes forts

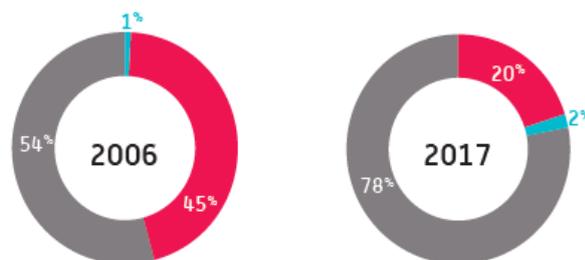


Figure 3 : Consommation des antalgiques non opioïdes et opioïdes en 2006 et 2017

De manière générale, mise à part la chute marquée en 2011, la consommation de chacun des antalgiques opioïdes « faibles » restants sur le marché augmente. Et même si elle reste bien plus « faible », la consommation des opioïdes « forts » a augmenté de 45 %, entre 2006 et 2017.

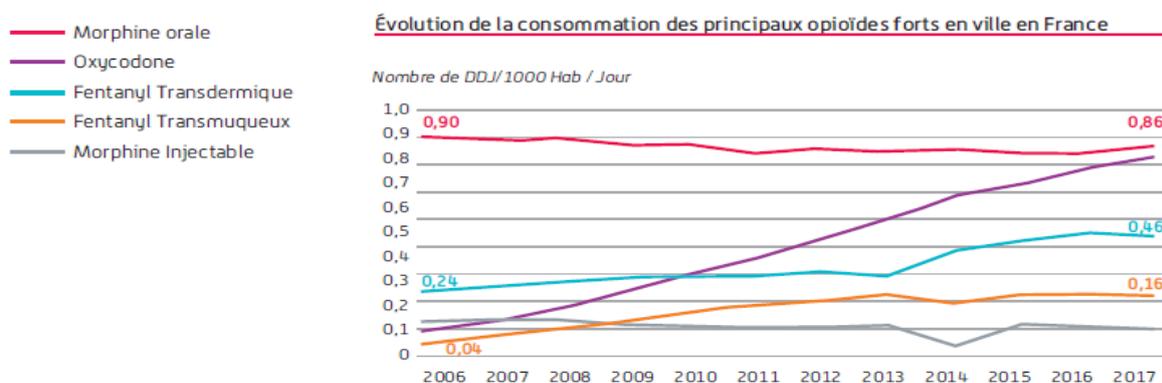


Figure 4 : Evolution de la consommation des principaux opioïdes forts en France

Dans ce rapport sont également présentés les résultats de l'étude DANTE (une Décennie D'ANTalgiques En France) financée par l'ANSM, réalisée par le réseau d'addictovigilance et regroupant les données de l'Assurance maladie. L'objectif principal de cette étude est de décrire l'utilisation des antalgiques et son évolution sur 10 ans, en présentant les caractéristiques des usagers, les médicaments utilisés et les modalités de leur prescription et de leur délivrance.

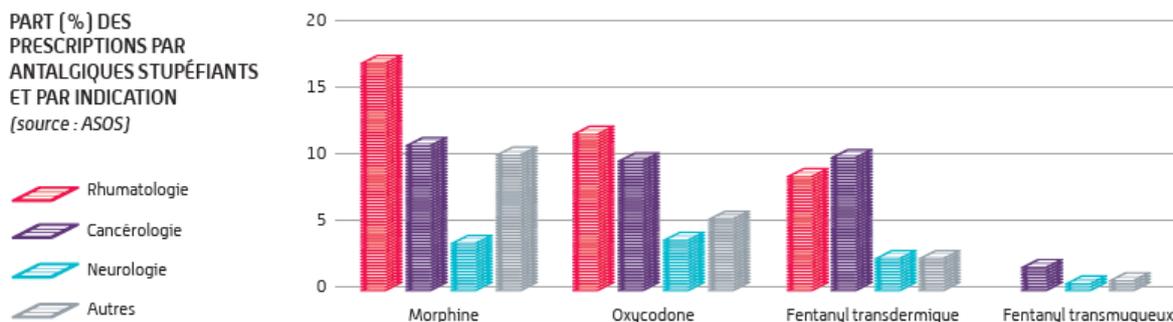
Le profil des consommateurs d'opioïdes « faibles » ou « forts » a pu être établi :

- En 2015, ce sont majoritairement des femmes qui consomment, que ce soit pour les opioïdes « faibles » (57,7 %) ou pour les opioïdes « forts » (60,5 %)
- Les utilisateurs d'opioïdes « forts » sont plus âgés (en moyenne 64 ans) que ceux d'opioïdes « faibles » (en moyenne 52 ans).
- La prescription intervient le plus fréquemment dans le cadre d'une affection longue durée (ALD) en cours (69,3 % et 34,5 %).
- Le nombre de consommateurs chroniques d'antalgiques (définis par plus de 9 délivrances d'opioïdes « faibles » ou de 11 délivrances d'opioïdes « forts » dans l'année) est plus élevée pour les opioïdes « forts » (14,3 %) que pour les opioïdes « faibles » (6,6 %).

En parallèle, l'OFMA (Observatoire Français des Médicaments Antalgiques) a mené une enquête d'après la même base de données de remboursement de l'Assurance maladie. Il en ressort que le motif de prescription est une douleur aiguë pour la majorité des opioïdes « faibles » (71,1 % et 50,1 % pour les opioïdes « forts ») et une douleur chronique pour la majorité des opioïdes « forts » (42,9 % et 13,4 % pour les opioïdes « faibles »).

Enfin, l'étude ASOS (Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées), conduite par le réseau d'addictovigilance coordonnée par le CEIP-A de Bordeaux, est une enquête annuelle réalisée auprès de pharmacies de ville qui analyse les ordonnances où figurent des antalgiques stupéfiants. Grâce à elle, on apprend que :

- Le prescripteur est majoritairement un médecin généraliste (81,3 %), puis un oncologue (5,4 %), un rhumatologue (2 %), un pneumologue (1,4 %), un chirurgien (1,1 %) et un anesthésiste (1,1 %).
- L'indication principale est rhumatologique (36,5 %), puis oncologique (30,3 %), autres (douleurs post-opératoires, amputation, plaies, ulcères) (19,9 %), neurologique (11,7 %), et substitution aux opioïdes (1,6 %). (18)



*Figure 5 : Pourcentage des prescriptions par antalgiques stupéfiants et par indication*

## b) Données de pharmacovigilance et d'addictovigilance

La pharmacovigilance est la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments. Elle est pilotée au niveau national par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), assistée par son réseau de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). (19)

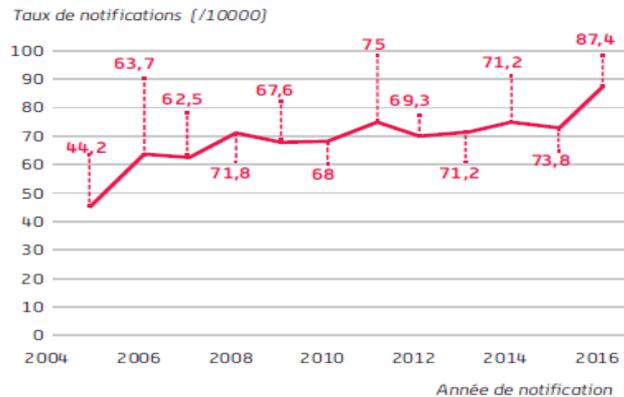
Le réseau français d'addictovigilance a pour objectif de surveiller toutes les substances psychoactives à potentiel d'abus, y compris les médicaments, les autres substances légales et illégales telles que les nouvelles substances psychoactives et leurs conséquences sanitaires chez l'homme. (20)

En plus des notifications spontanées, ces réseaux s'appuient sur la réalisation d'études, l'interaction avec différents partenaires et structures (médecins, pharmaciens, bases de données hospitalières ou de l'assurance maladie...) et la mise en place d'actions ciblées.

Les données recueillies par ces centres permettent d'avoir une vision plus globale des problématiques liées aux médicaments opioïdes.

Dans la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV), le taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes a augmenté de 44/10 000 à 87/10 000 entre 2005 et 2016. En 2016, les trois substances les plus impliquées dans ces intoxications sont le tramadol, la morphine puis l'oxycodone. À noter, l'augmentation significative des taux de notifications pour intoxication accidentelle pour le tramadol (+139 %), la poudre d'opium (+757 %) et l'oxycodone (+1229 %).

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



*Figure 6 : Taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016*

2762 intoxications par des antalgiques opioïdes sont rapportées dans la BNPV entre 2005 et 2016 dont 49 % concernent des opioïdes « faibles », 47% des opioïdes forts et 4 % une association des deux. L'âge médian des sujets concernés est de 73 ans (51 - 83 ans) et 67% sont des femmes.

Toujours dans la BNPV, 304 décès par intoxication par un antalgique opioïde ont été identifiés. Parmi ces décès, 63,5 % sont imputés à des antalgiques opioïdes « forts », 29 % à des antalgiques opioïdes « faibles » et 7,5 % à l'association d'opioïdes « faible et fort ». Les sujets concernés ont un âge médian de 68 ans, en majorité des hommes (53 %) sauf dans le groupe des cas imputés aux opioïdes « faibles » où les femmes sont majoritaires (53 %).

Le tramadol et la morphine sont les deux substances les plus impliquées dans ces décès par une overdose accidentelle.

L'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) participe aux recueils de données sur les antalgiques opioïdes grâce à l'analyse de deux outils : le PMSI ou programme de médicalisation des systèmes d'information et le CépiDc ou Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, qui est un laboratoire de l'Inserm. L'exploitation du PMSI par l'OFMA a permis d'extraire le nombre d'hospitalisations en lien avec une intoxication accidentelle aux antalgiques opioïdes tandis que l'analyse des données du CépiDC a permis d'étudier les décès liés à la consommation d'opioïdes.

Les valeurs qui nous intéressent ici sont :

- Entre 2000 et 2017, le nombre d'hospitalisations liées à la prescription d'antalgiques opioïdes a augmenté de 167 % passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants (données issues du PMSI)
- Les décès liés à la consommation d'opioïdes ont augmenté de 146 % passant de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants, soit au moins 4 décès par semaine (données issues du CépiDc)
- Le nombre de décès par surdosage non intentionnel d'antalgique opioïde a triplé entre 2000 et 2015, représentant de 8,5% à 15% de la totalité des overdoses mortelles (données issues de la CépiDc) (18)

Afin de mener à bien son rôle de surveillance, le réseau d'addictovigilance dispose de plusieurs programmes lui permettant d'obtenir de nombreuses informations :

- **L'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques)** : c'est un recueil annuel des cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques mis en place en 2013. (21)
- **L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Potentiel)** : elle est organisée sur deux périodes annuelles (mai et novembre) et nécessite la participation des pharmacies qui doivent identifier toutes les ordonnances suspectes. (22)
- **L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)** : c'est une enquête de pharmacoépidémiologie annuelle et nationale reposant sur la collaboration de structures sanitaires spécialisées dans la prise en charge des addictions (CSAPA, CAARUD, unité de soins...). (23)
- **L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances)** : l'objectif est de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées, d'évaluer leur responsabilité dans la survenue du décès et d'estimer le nombre de décès survenus en France dans ce contexte. (24)

- **L'enquête ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)** : c'est une enquête annuelle sur 500 pharmacies tirées au sort qui remplissent un questionnaire à chaque présentation d'ordonnances comportant un antalgique stupéfiant. Cela permet de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités de prescription de ces antalgiques, d'évaluer le respect des règles de prescription et de voir l'évolution dans le temps des traitements par antalgiques stupéfiants. (25)

La partie des résultats qui nous intéresse va être présentée dans le prochain paragraphe ; la synthèse des résultats de ces enquêtes est présentée en annexe.

### Résultats de l'enquête DTA 2021 (21) (Annexe 4) :

Sur les 141 dossiers recueillis, on compte 135 décès directs dont 86 cas (64 %) de décès toxiques sans autre précision, 47 cas (35 %) de suicides et 2 cas d'autres contextes.

Le premier antalgique le plus fréquemment impliqué est le tramadol (44 %) suivi de la morphine (28 %) en hausse, de la codéine et de l'oxycodone qui sont à quasi-égalité en troisième et quatrième position (17 % et 16 %).

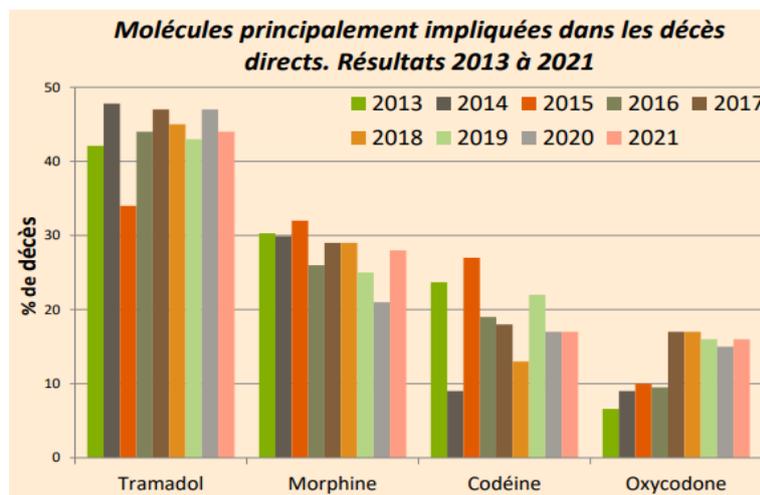


Figure 7 : Antalgiques opioïdes impliqués dans les décès directs entre 2013 et 2021

## Résultats de l'enquête OSIAP 2021 (22) (Annexe 5) :

2 579 ordonnances suspectes ont été collectées en 2021.

Le tramadol seul ou associé au paracétamol est le premier antalgique opioïde le plus cité (381 citations au total soit 14,8%) suivi de l'association codéine/paracétamol (221 citations soit 8,7%).

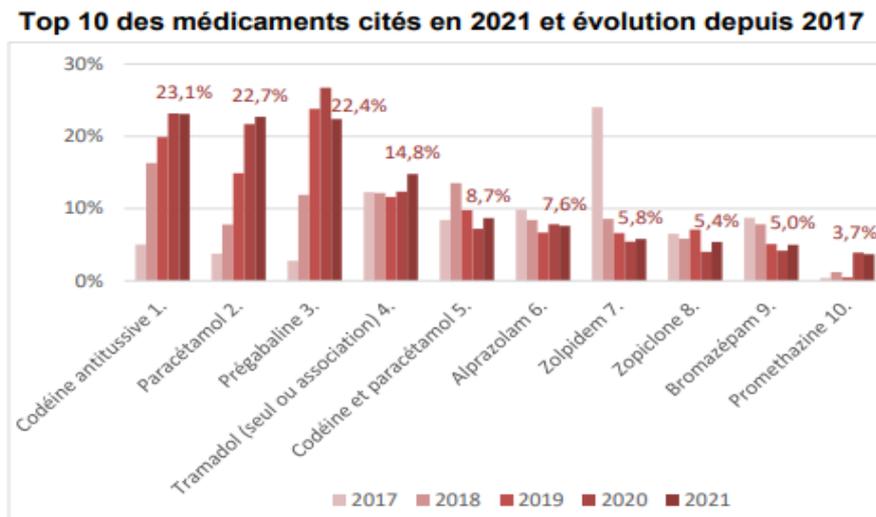


Figure 8 : Médicaments les plus cités dans les ordonnances suspectes entre 2017 et 2021

En 2021, 335 OSIAP étaient rédigées sur des ordonnances sécurisées correspondant à 13% des OSIAP, soit le taux le plus élevé observé depuis 2018. Les ordonnances falsifiées (fabriquées sur ordinateur, photocopiées, scannées) étaient les plus fréquentes avec 2 112 OSIAP (82%). Les ordonnances suspectes repérées par des éléments du contexte de la demande (refus de présenter la carte vitale) sont en nette augmentation, avec 1 174 OSIAP (45%). La part des ordonnances suspectes issues d'une téléconsultation est également en augmentation avec 84 OSIAP (3%). Les ordonnances volées représentent 3,2% (83 OSIAP).

## Résultats de l'enquête OPPIDUM 2021 (23) :

En 2021, il y avait 4% de consommateurs d'antalgiques opioïdes, principalement de la morphine (121 sujets), du tramadol (59 sujets), de la codéine (31 sujets), de l'oxycodone (16 sujets) et du fentanyl (9 sujets).

## Résultats de l'enquête DRAMES 2021 (24) :

723 notifications ont été récupérées. 673 décès ont été inclus et 50 dossiers ont été exclus.

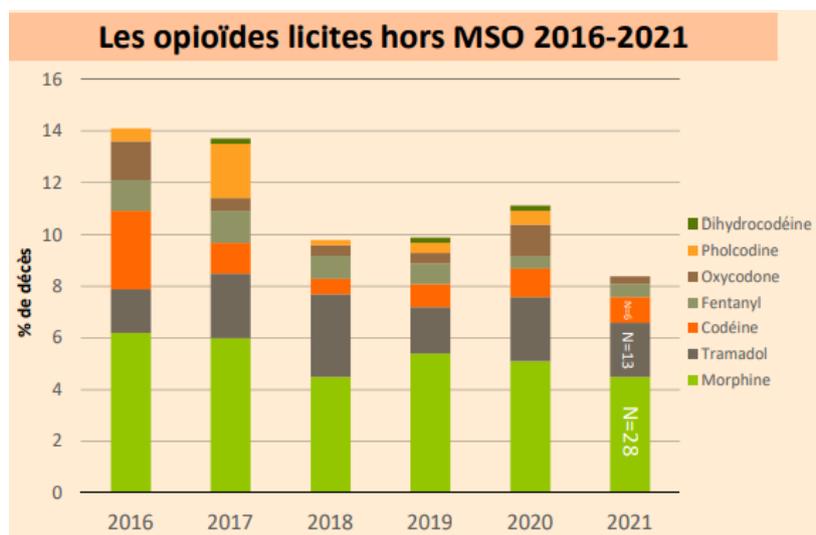


Figure 9 : Pourcentage de décès en fonction de la molécule opioïde entre 2016 et 2021

On remarque une diminution des décès par opioïdes dont en particulier une baisse de l'implication de l'oxycodone. La morphine reste la substance opioïde la plus impliquée dans les décès.

## Résultats de l'enquête ASOS 2022 (25) (Annexe 6) :

Concernant les prescripteurs, les médecins libéraux représentaient 83,7 % contre 16,3% pour les hospitaliers. Dans 84 % des cas, le prescripteur était généraliste, dans 16 % des cas un autre spécialiste (oncologue : 6,8 %, chirurgien : 2,1 %, hépatogastroentérologue : 1,2 %, urgentiste : 0,9 %, algologue : 0,9 %, autres : 4,1 %).

Les médicaments les plus prescrits sont : la morphine (40,3 % vs 35,6 % en 2021), l'oxycodone (30,6 % vs 33,9 % en 2021) et le fentanyl (28,2 % vs 29,6 % en 2021).

Pour l'indication, dans 66 % des cas il s'agissait d'une douleur chronique, dans 17,8 % des cas d'une douleur aiguë et dans 1,2 % des cas les deux.

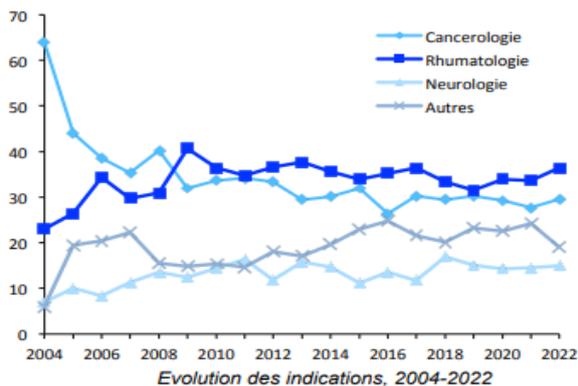


Figure 10 : Part de prescription d'antalgiques opioïdes en fonction de l'indication

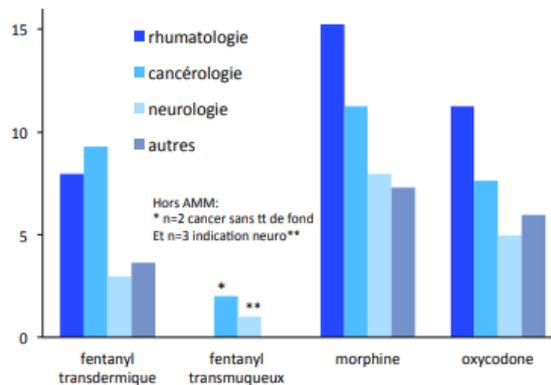


Figure 11 : Prescription d'antalgiques opioïdes forts en fonction de l'indication

En 2022, les prescriptions de morphine sont en hausse, devant l'oxycodone puis le fentanyl. Elle est majoritairement prescrite dans les indications rhumatologiques et cancérologiques. Les prescriptions de fentanyl sont stables mais avec une hausse des indications cancérologiques, tant pour la forme transdermique que transmuqueuse. Pour toutes les molécules confondues, les indications rhumatologiques et cancérologiques sont majoritaires et en hausse.

### 3) Le risque de dépendance lors de la prise d'antalgiques opioïdes

Les chiffres précédemment évoqués montrent bien que la consommation des opioïdes expose à un risque d'abus et de dépendance aux conséquences parfois dramatiques. Qu'il s'agisse d'un opioïde « faible » ou « fort », d'un patient naïf ou non de traitement opioïde et quelle que soit la durée, le potentiel addictif de ces substances est toujours présent.

#### a) Définitions

**Abus** : d'après le DSM IV, l'abus renvoie à un mode de consommation inapproprié entraînant des conséquences indésirables, récurrentes et importantes.

**Mésusage** : c'est une utilisation inappropriée du médicament antalgique, en dehors des conditions de son autorisation de mise sur le marché. Ce comportement peut exister seul, être régulier ou épisodique, et évoluer vers une addiction en cas de mésusage prolongé. (6)

**Dépendance** : elle est définie dans le DSM IV comme étant une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance.

**Trouble lié à l'usage d'une substance** : ce terme remplace les notions d'abus, d'addiction et de dépendance dans le DSM V. Dans le DSM-IV, la distinction entre l'abus de substance et la dépendance à une substance était due au fait que l'abus correspondait à une phase légère ou précoce tandis que celle de la dépendance a une manifestation plus sévère et tardive.

**Tolérance** : elle désigne un processus aboutissant, soit à une perte progressive d'effet, soit à la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets. Il peut y avoir par la suite des signes de sevrage en cas d'arrêt ou de réduction trop rapide de la substance. Cette situation peut exister en dehors d'une addiction ou d'un mésusage dans un contexte de traitement prolongé à un antalgique opioïde « faible » ou « fort ».  
(6)

**Craving** : cela désigne une envie irrésistible de consommer une substance ou d'exécuter un comportement gratifiant alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là. Le craving est considéré comme l'impulsion majeure de l'usage compulsif de substance et de la pratique de comportements addictifs. (26)

**Surdosage** : Administration d'une quantité de médicament ou de produit, par prise ou cumulée, qui est supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit. Il peut, soit être bénin, soit provoquer des effets nocifs voire dangereux pour la santé. Un surdosage peut être accidentel ou volontaire. (27)

## b) Neurochimie

Afin de comprendre comment les antalgiques opioïdes sont capables de provoquer de tels effets néfastes, il faut s'intéresser à l'aspect neurobiologique. Les troubles liés à l'usage de ces substances sont dus à de nombreuses altérations du circuit de la récompense du cerveau. Et le système neurochimique qui joue un rôle essentiel est le système opioïde endogène car les récepteurs et les peptides opioïdes endogènes sont

très largement présents dans les structures cérébrales qui contrôlent les phénomènes de récompense.

Le circuit de la récompense comprend, entre autres, le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale. Lorsqu'une information arrive au niveau du noyau accumbens, elle est analysée afin de répondre au mieux au stimuli. Si ce dernier ne paraît pas suffisamment important, aucune action ne sera entreprise. En revanche, si la valeur du stimulus est élevée, la voie dopaminergique va être activée et l'action se met en place : la dopamine est alors libérée en forte quantité et procure une sensation de plaisir et de bien-être. Ce déroulement va alors être enregistré par le cerveau avec une connotation positive. Si l'on repense à cette action, on aura envie de la reproduire pour ressentir cet état de plénitude, permis par l'activation du système dopaminergique : c'est ce qu'on appelle l'effet renforçant. (28)

Concernant l'effet renforçant des opiacés, il est dû à la présence du système opioïde endogène dans le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale. La prise d'un médicament opioïde va augmenter la libération de la dopamine par activation des récepteur mu et delta du noyau accumbens et inhiber la libération de GABA au niveau de l'aire tegmentale ventrale (lequel inhibe la libération de dopamine). Cependant, le taux de dopamine libéré par l'activation du système opioïde endogène est bien plus élevé que lors d'une stimulation « naturelle ». Cette libération de dopamine procure un afflux de plaisir et en contrepartie de ce plaisir, la substance va demander au cerveau de continuer de consommer. (28) (29) (30)

La dépendance se met en place à partir du moment où le cortex ne joue plus son rôle de régulateur. L'information a été enregistrée comme positive par la mémoire et ne nécessite plus d'être analysée pour stimuler ou non les récepteurs. Il y a une difficulté à contrôler l'utilisation de la substance et donc une poursuite de la consommation malgré les conséquences néfastes.

### c) Facteurs de risques

Le risque d'avoir un trouble lié à l'usage d'une substance (ici, les antalgiques opioïdes) est différent d'une personne à l'autre. En effet, cela dépend de l'interaction entre trois facteurs : le produit, l'individu et l'environnement.

Les facteurs de risque individuels sont (6) :

- Avoir une prescription d'antalgiques opioïdes
- Antécédent de prescription d'opioïdes « faibles » avant opioïdes « forts »
- Sujets jeunes
- Antécédents de comorbidités psychiatriques
- Antécédents d'usage problématiques de substances psychoactives (héroïne, alcool, cocaïne...)
- Antécédents familiaux d'usage problématiques de substances psychoactives
- Antalgie inadéquate

Concernant les risques liés au produit, on retrouve (31) :

- Le pouvoir addictif de la substance : il correspond à la capacité d'une substance de créer une dépendance par stimulation du circuit de la récompense
- Le statut social du produit
- La voie d'administration
- Les complications sanitaires et sociales

Enfin, parmi les facteurs de risques environnementaux, on peut citer les facteurs :

- Sociaux : consommation nationale par âge, sexe, groupe social, délinquance, stress et émotions
- Familiaux : consommation au sein de la famille, éducation, relations
- Amicaux : consommation au sein d'un groupe d'amis

Le résultat de l'interaction entre ces trois facteurs va définir les prédispositions d'une personne à connaître un trouble lié à l'usage d'une substance.

#### d) Complications

Outre les effets indésirables liés à la pharmacologie de la substance, la dépendance physique, le surdosage et le sevrage sont également des complications provoquées par l'utilisation à moyen/long terme des opioïdes. Qu'elles soient physiques, psychologiques ou sociales, les conséquences sont néfastes pour le consommateur.

A force de consommer des antalgiques opioïdes, un phénomène de tolérance peut se mettre en place. La perte d'efficacité à la dose prescrite va provoquer une dépendance physique et une volonté d'augmenter les doses pouvant conduire à un surdosage.

Un surdosage, accidentel ou volontaire, peut être identifié par l'association de trois symptômes : un myosis, une perte de conscience et une dépression respiratoire. Ce risque est majoré lors de la prise concomitante d'alcool et de médicaments sédatifs (les benzodiazépines, les neuroleptiques, les antidépresseurs sédatifs, les anti-histaminiques, les anti-hypertenseurs centraux, le baclofène...). Il s'agit d'une urgence vitale. La naloxone reste l'antidote le plus efficace contre un surdosage aux opioïdes, elle doit être administrée le plus rapidement possible.

Le syndrome de sevrage est une autre complication possible : il apparaît lors de la diminution ou de l'arrêt d'un opioïde pris depuis plusieurs semaines. Il peut se caractériser par une hyperventilation, une hyperthermie, une mydriase, une diarrhée, des vomissements, de l'anxiété et des douleurs musculaires. Les symptômes dits « aigus » vont se résoudre en quelques jours alors que les symptômes moins « aigus » (l'anxiété, la dysphorie, l'anhédonie et l'insomnie) peuvent durer des semaines ou des mois. (6)

Les conséquences sont aussi sociales : le consommateur abandonne progressivement d'autres sources de plaisir et d'intérêts et augmente le temps passé à se procurer la substance, à la consommer et à ressentir ses effets. Petit à petit, l'individu s'isole du monde extérieur pouvant conduire à la perte de son emploi ou à une incapacité de travailler et ainsi à des problèmes financiers. Les liens familiaux et amicaux peuvent être endommagés car l'addiction prend le dessus sur la vie quotidienne.

**Les chiffres précédemment évoqués montrent la nécessité pour la France de mettre en place des actions afin d'éviter une catastrophe sanitaire. Certes, la situation actuelle n'est pas aussi critique qu'aux États-Unis, mais elle reste malgré tout préoccupante. Les complications issues de la consommation de ses substances sont belles et bien présentes et non négligeables.**

**Les instances sanitaires mettent régulièrement en place des outils pour venir en aide aux professionnels de santé mais ne serait-il pas judicieux de s'intéresser à ce que connaissent vraiment les patients sur leur traitement antalgique opioïde ?**

### **III- Etude observationnelle en officine**

En France, la prescription et la consommation d'antalgiques opioïdes restent importantes notamment dans le cas de douleurs aiguës ou chroniques non complètement soulagées par des antalgiques de palier I. Qu'il s'agisse de douleurs rhumatologiques, cancérologiques, neurologiques, post-opératoires ou autres, les antalgiques opioïdes sont une valeur sûre pour soulager les patients. Malgré les réels bénéfices de ces médicaments, il y a des complications (physiques, psychiques) pouvant parfois être fatales pour les usagers. Afin d'éviter la crise des opioïdes connue par les États-Unis, les autorités sanitaires françaises proposent de nombreux outils de dépistage du mésusage et de l'addiction aux antalgiques opioïdes et d'accompagnement. Mais bien souvent, s'ils sont adaptés à l'utilisation par des professionnels de santé, ils n'impactent pas directement le consommateur. L'objectif de cette étude est d'évaluer les connaissances des patients sur leur traitement opioïde afin de repérer les lacunes dans la connaissance du bon usage de leur médicament opioïde et sur lesquelles il sera possible d'agir pour permettre une action plus ciblée. Les résultats qui en découleront serviront dans la dernière partie de cette thèse à développer les points essentiels sur lesquels les pharmaciens pourraient insister et intervenir.

Présentation du projet : Etude observationnelle en officine visant à améliorer la prise en charge et le conseil aux patients traités par un antalgique opioïde.

Le protocole complet de l'étude est présent en Annexe 7.

Cette étude a pour objectif d'évaluer les modalités d'usage et les connaissances des patients vis-à-vis de leur médicament antalgique opioïde et d'identifier les lacunes sur lesquelles le pharmacien pourra intervenir afin d'éviter le développement d'un mésusage voire d'une addiction.

#### **1) Protocole de l'étude**

L'étude a été menée conjointement dans deux officines de quartier. Elle a débuté en mars 2023 pour une durée de 7 mois (jusqu'à septembre 2023). Un questionnaire

composé de 12 questions et d'un espace de commentaire libre a été proposé aux patients se présentant avec une ordonnance sur laquelle figurait un médicament antalgique opioïde (Annexe 8). Les patients consommateurs chroniques recevaient, dans un premier temps, le questionnaire seul ; un flyer leur était ensuite donné s'ils le souhaitaient. Ce flyer explique comment bien utiliser son médicament, comment le stocker et l'éliminer, comment voyager avec son médicament et des conseils pour l'arrêter (Annexe 9).

## Je prends des médicaments antalgiques (antidouleurs) opioïdes

Les antalgiques opioïdes contiennent de la codéine, du tramadol, de la poudre d'opium, de la morphine, de l'oxycodone ou du fentanyl.

**Ces médicaments antidouleurs présentent des effets indésirables et il est nécessaire de suivre les recommandations de mon médecin et de mon pharmacien pour les gérer et éviter le développement d'une addiction.**

**Comment bien utiliser mon médicament ?**

- ✓ Je respecte la posologie et la durée du traitement prescrite par mon médecin
- ✓ Je n'augmente jamais seul les doses de mon médicament car un surdosage est vite arrivé et peut être dangereux. Si mes douleurs ne sont pas suffisamment soulagées, je consulte mon médecin pour adapter mon traitement.
- ✓ Je n'arrête pas brutalement mon médicament antalgique car cela peut entraîner des signes de sevrage (anxiété, sensation de manque, transpiration, douleurs musculaires, insomnies, tremblements, agitation...)
- ✓ Je demande l'avis de mon médecin pour la conduite de véhicules.

---

**Comment stocker et éliminer mon médicament ?**

- ✓ Je stocke mon médicament à l'abri des regards, dans un endroit clos afin qu'il ne soit pas visible et accessible par une autre personne (surtout les enfants).
- ✓ S'il me reste des médicaments à la fin de mon traitement ou lors d'un changement de dosage, je les ramène dans une pharmacie pour qu'ils soient détruits.
- ✓ Je ne propose jamais mon traitement à une personne de mon entourage.
- ✓ Je ne réutilise pas ce médicament sans l'avis de mon médecin.

**Comment voyager avec mon médicament ?**

Parmi les médicaments antalgiques opioïdes, certains ont le statut de stupéfiants. Les conditions de transport sont différentes en fonction des pays. Demandez à votre pharmacien les modalités à respecter avant votre départ.

**Conseils pour l'arrêt du traitement**

- Programmer avec mon médecin l'arrêt progressif (diminution des doses) et établir un plan personnalisé fixant mes objectifs et les bénéfices de l'arrêt.
- Savoir identifier les symptômes de sevrage lors de la diminution des doses et en informer mon médecin : anxiété, sensation de manque, transpiration, douleurs musculaires, insomnies, tremblements, agitation...)
- Demandez conseil à votre pharmacien.

Pour les patients se présentant avec une ordonnance d'antalgique opioïde pour la première fois, le questionnaire ainsi que le flyer était mis à disposition. La grande majorité y ont répondu à leur domicile et l'ont rapporté à la pharmacie.

Les données récoltées ont été conciliées dans un fichier Excel.

Deux groupes de patients ont pu être établi :

- Patients dont la prise est chronique (c'est-à-dire supérieure à 3 mois)
- Patients naïfs dont c'est la première prescription d'antalgiques opioïdes.

Cependant, la différence de nombre de questionnaire récoltés entre les deux groupes ne permettra pas une réelle comparaison mais simplement un ordre d'idée.

Les questions 1, 2 et 3 permettent d'obtenir des informations générales sur le patient : nom du ou des médicament(s) impliqué(s), durée de la prise, motif de prescription.

Les questions 4, 5 et 6 cherchent à mettre en évidence des effets désirables de ces médicaments ainsi que le comportement du patient vis-à-vis de ses douleurs.

La question 7 teste les connaissances sur la notion de surdosage : que signifie le surdosage ? Comment peut-il apparaître ? Quels en sont les signes ? Existe-t-il un traitement ?

La question 8 traite de l'arrêt d'un traitement antalgique opioïde. Pour la plupart des patients usagers chroniques, cette question n'est pas à l'ordre du jour mais il est important de savoir comment faire quand ce jour arrivera. Notamment éviter d'arrêter brusquement son traitement sous prétexte qu'on l'a décidé.

Les questions 9 et 10 collectent des données sur le stockage et l'élimination des médicaments concernés. Il est nécessaire d'éviter toute intoxication médicamenteuse chez des proches en laissant son médicament à portée de main (attention aux enfants !) ou en le conseillant à une personne n'ayant jamais pris des opioïdes.

La question 11 interroge sur les modalités à respecter en cas de voyage.

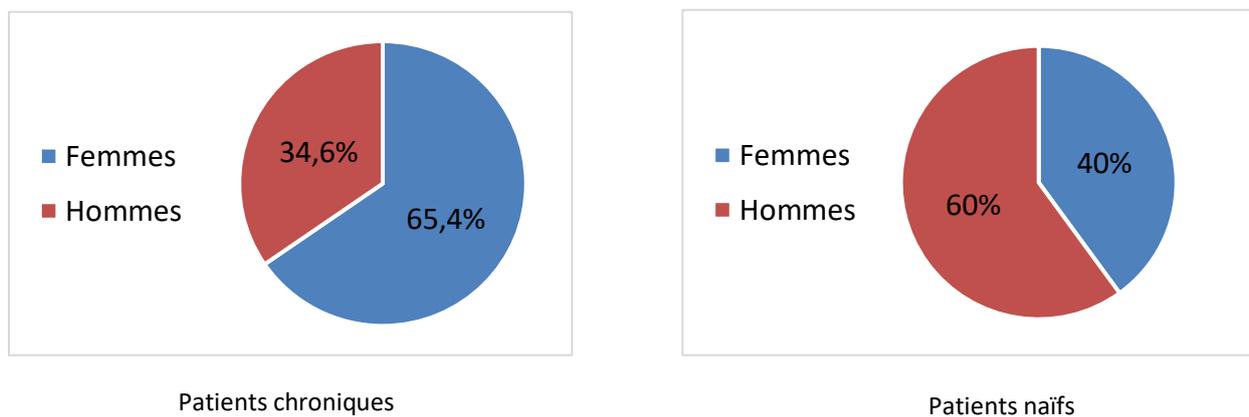
Quelques difficultés ont été rencontrées dans la distribution des questionnaires du fait de la localisation des officines. Elles sont en effet présentes dans des quartiers plutôt populaires avec une population de personnes immigrées plus importante que la moyenne. La distribution des questionnaires était difficile à cause de la barrière de la langue. Ce point est à souligner car il peut être un des facteurs responsables d'une mauvaise utilisation du traitement.

31 questionnaires ont pu être recueillis, 2 patients ont été perdus de vue et 3 ont refusé d'y répondre sans donner de justification.

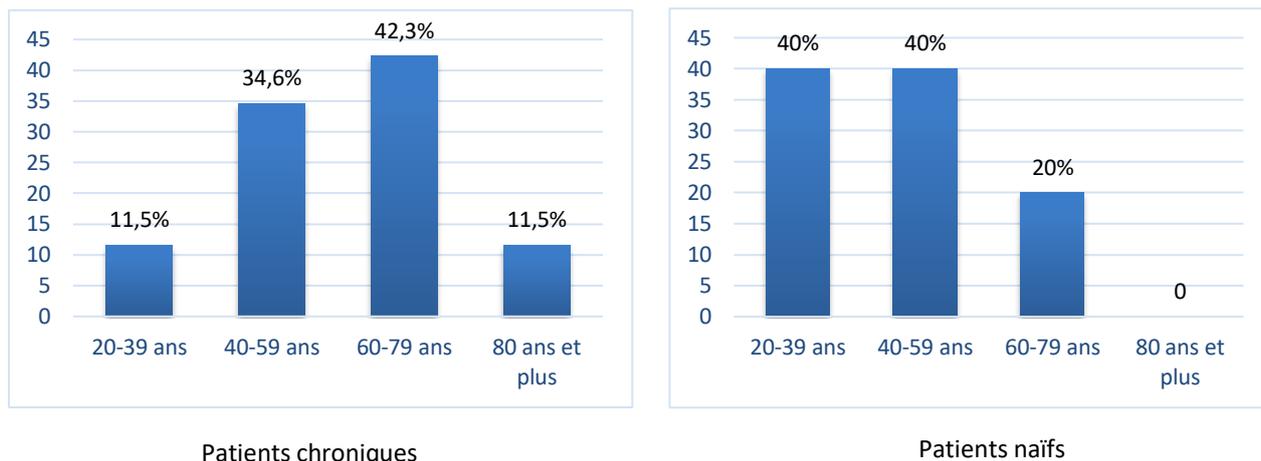
## 2) Profils des patients

Les 3 premiers énoncés du questionnaire sont des généralités permettant d'en apprendre un peu plus sur la population étudiée. Ces informations vont permettre de définir les profils des patients qui consomment des antalgiques opioïdes. Il est important de comparer les données obtenues chez des patients usagers chroniques avec celles obtenues chez des patients naïfs afin de déceler des ressemblances ou des divergences.

Avant toutes choses, intéressons-nous au sexe et à l'âge des patients ayant participé à l'étude.



*Figure 12 : Pourcentage d'hommes et de femmes ayant répondu au questionnaire de l'étude*



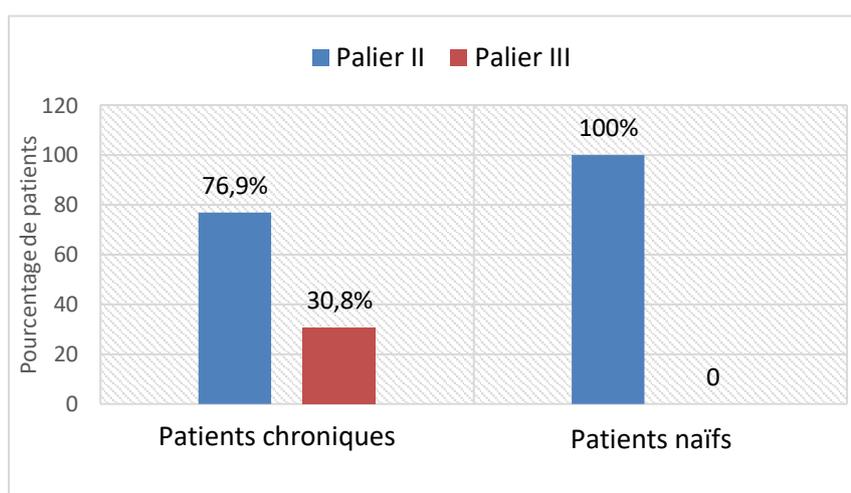
*Figure 13 : Pourcentage de patients ayant répondu au questionnaire de l'étude par tranche d'âge*

Chez les patients chroniques, la proportion de femmes (65,4%) est plus importante que celle des hommes (34,6%) contrairement aux patients naïfs (60% d'hommes et 40% de femmes).

Concernant l'âge des consommateurs, la majorité des patients chroniques se situe dans la tranche 40-79 ans tandis que les patients naïfs sont plutôt entre 20-59 ans.

La moyenne d'âge est de  $59,7 \pm 15$ .

Ensuite, il faut examiner les antalgiques opioïdes consommés par les patients qui ont répondu au questionnaire.

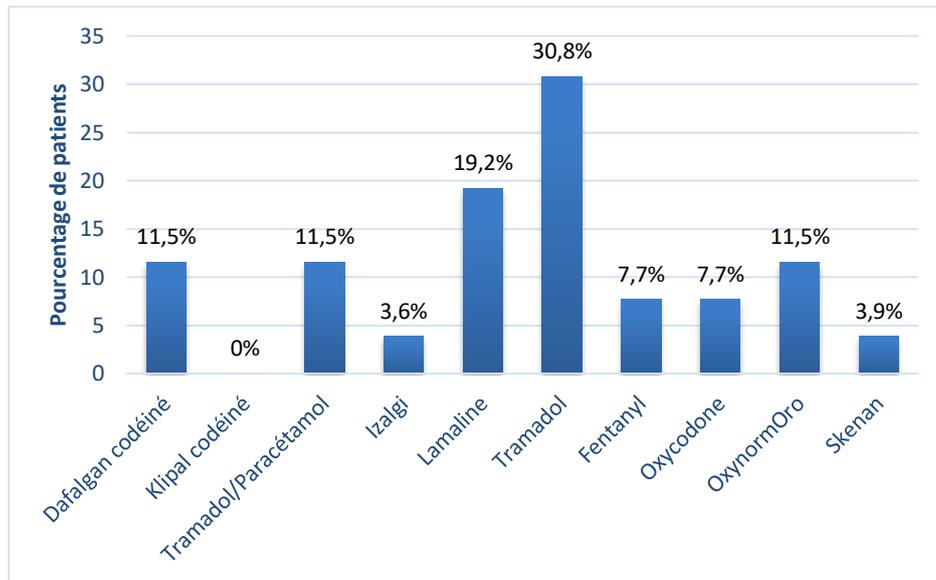


*Figure 14 : Pourcentage de patients traité par antalgiques de palier II ou III chez des patients traités chroniquement et naïfs aux antalgiques opioïdes*

Les antalgiques opioïdes de palier II sont majoritaires chez les patients traités chroniquement (76.9% de palier II contre 30.8% de palier III).

Chez les patients naïfs aux antalgiques opioïdes, seuls des opioïdes « faibles » ont été prescrits.

Si l'on s'intéresse plus en détail aux médicaments délivrés :



*Figure 15 : Pourcentage de patients consommant des antalgiques opioïdes en fonction du médicament prescrit*

Le tramadol reste l'antalgique opioïde le plus consommé avec 30,77%, suivi de la lamaline à 19,23%. En 3<sup>ème</sup> position, on retrouve le dafalgan codéiné, l'association tramadol/paracétamol et l'OxynormOro à 11,54%.

Sur les 5 patients naïfs ayant participé à l'étude, 2 s'étaient vu prescrire du dafalgan codéiné, 1 l'association tramadol/paracétamol, 1 de la lamaline et 1 du tramadol.

La question 2 fait référence à la durée de prise du traitement. Chez les patients usagers chroniques, la durée était supérieure à 3 mois.

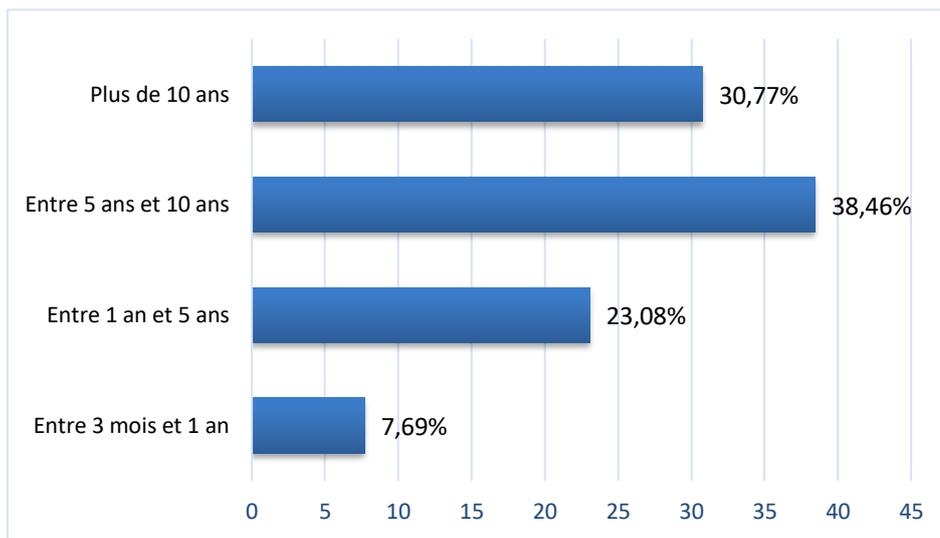


Figure 16 : Durée de prise d'un antalgique opioïde exprimée en pourcentage de patients

Les durées de prescription sont très élevées car la grande majorité consomme au moins un antalgique opioïde depuis plus de 5 ans.

Pour les primo-prescriptions, la durée ne dépasse pas 10 jours.

Les antalgiques opioïdes peuvent être prescrits pour traiter différents types de douleurs. Certaines indications sont plus souvent retrouvées que d'autres.

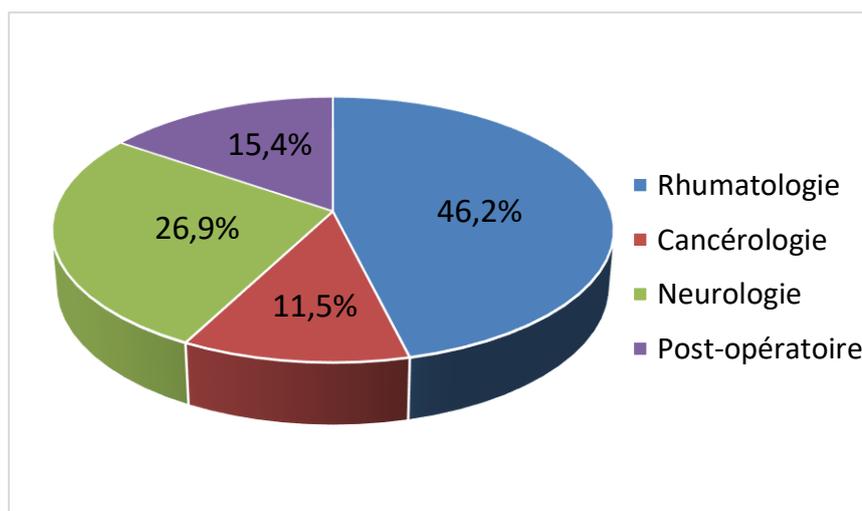
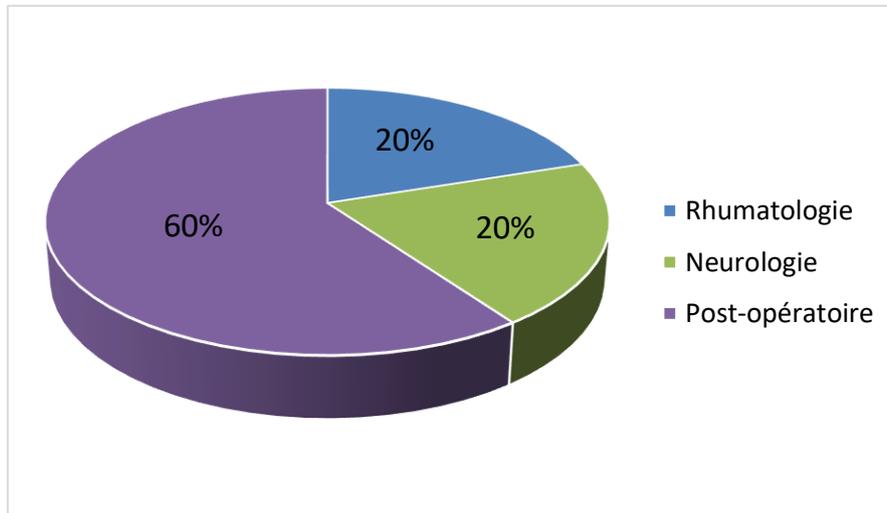


Figure 17 : Indications de prescription d'antalgiques opioïdes chez des patients chroniques

Pour les patients traités depuis plusieurs mois, 46,2% des médicaments antalgiques opioïdes ont été prescrits pour une indication rhumatologique, 26,9% cancérologique, 15,4% neurologique et 11,5% post-opératoire.



*Figure 18 : Indications de prescription d'antalgiques opioïdes chez des patients naïfs*

Chez les patients naïfs, 60% des indications sont post-opératoires, 20% sont rhumatologiques et 20% sont neurologiques. Aucune indication cancérologique n'a été recueillie.

**Dans ce travail, on constate que les antalgiques opioïdes « faibles » sont plus prescrits que les « forts », la durée de prise chez les patients usagers chroniques est bien souvent supérieure à 5 ans et l'indication la plus citée est une pathologie rhumatologique.**

La suite du questionnaire s'intéresse aux patients et à leur traitement au quotidien ainsi qu'à leurs connaissances sur le sujet.

### 3) Présentation des résultats du questionnaire

#### a) Patients consommateurs chroniques d'antalgiques opioïdes

Sur les 31 questionnaires complétés, 26 correspondent à des patients dont le traitement antalgique opioïde est chronique. Les données qui vont être présentées par la suite font référence aux questions 4 à 13 du questionnaire. Cette partie analyse le

comportement des patients face à leur traitement et les connaissances qu'ils en ont. Les erreurs et les incompréhensions qui en découlent vont permettre de développer les points à améliorer dans l'accompagnement des patients.

La question 4 permet de repérer les effets secondaires du traitement pouvant expliquer une durée de prise prolongée et une difficulté d'arrêt.

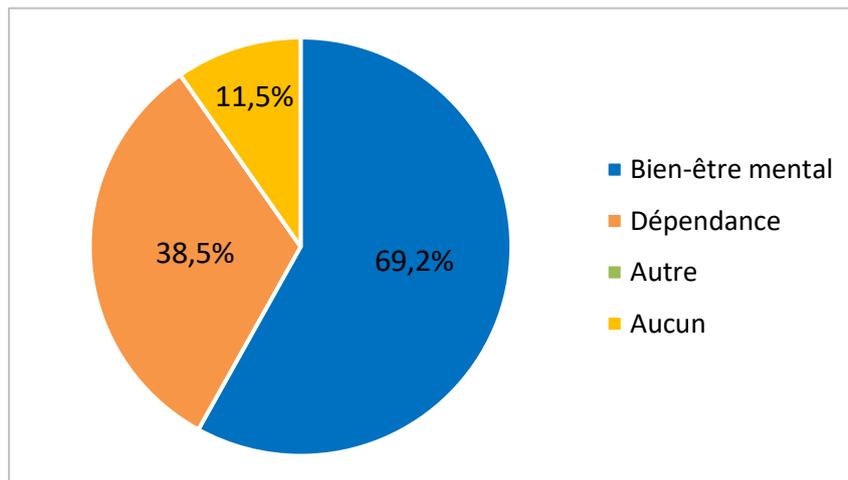


Figure 19 : Effets désirables ressentis par les patients

Parmi les effets, autre que le soulagement des douleurs, 18 patients soit 69,2% ont répondu ressentir un bien-être mental, 10 patients soit 38,5% se sentent dépendants de ce médicament et 3 patients soit 11,5% ne ressentent aucun autre effet.

La question 5 interroge le patient sur une augmentation volontaire de dose concernant son traitement.

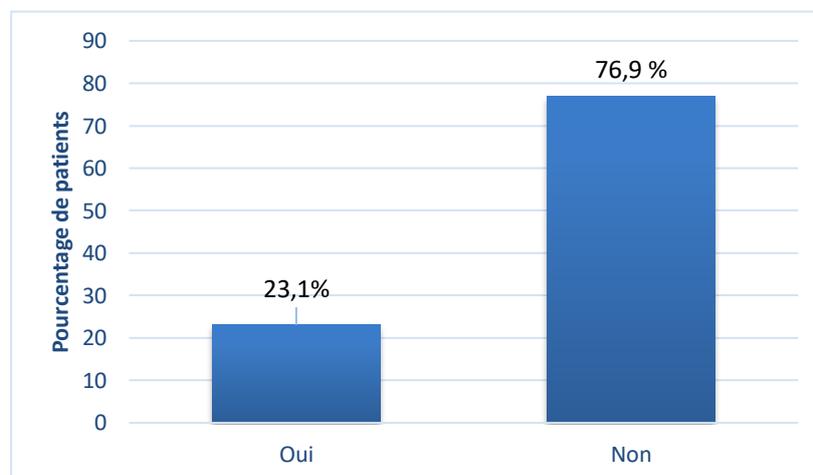


Figure 20 : Pourcentage de patients augmentant ou non la dose de leur traitement

76,9% ont déclaré ne pas avoir augmenté la dose de leur traitement contre 23,1% ayant déclaré l'avoir fait.

Afin de mieux comprendre ce qui pousse les patients à ne pas respecter la posologie prescrite par leur médecin, la question 6 leur permet de le justifier.

Sur les 6 patients qui ont répondu augmenter d'eux-mêmes les doses, 4 ont répondu que leur douleur n'était pas suffisamment soulagée par la dose prescrite.

Un patient a expliqué qu'il prenait plus de médicament car, d'après ses propres mots, il avait « peur que la douleur recommence donc [il préférait] prendre des médicaments en plus avant d'avoir de nouveau mal ».

Un deuxième patient a évoqué ressentir un mal-être : « je me sens pas bien et j'ai du mal à attendre l'heure de la prochaine prise. Je prends mon comprimé plus tôt et à la fin de la journée je dois en prendre d'autres sinon c'est trop long ».

La question 7 teste les connaissances des patients sur la notion de surdosage. La notion est considérée comme acquise si toutes les propositions ont été cochées. Seulement 10 patients soit environ 38% ont répondu vrai aux 5 items énoncés. Le tableau suivant récapitule le nombre et le pourcentage de patients qui ont coché la case pour chaque proposition.

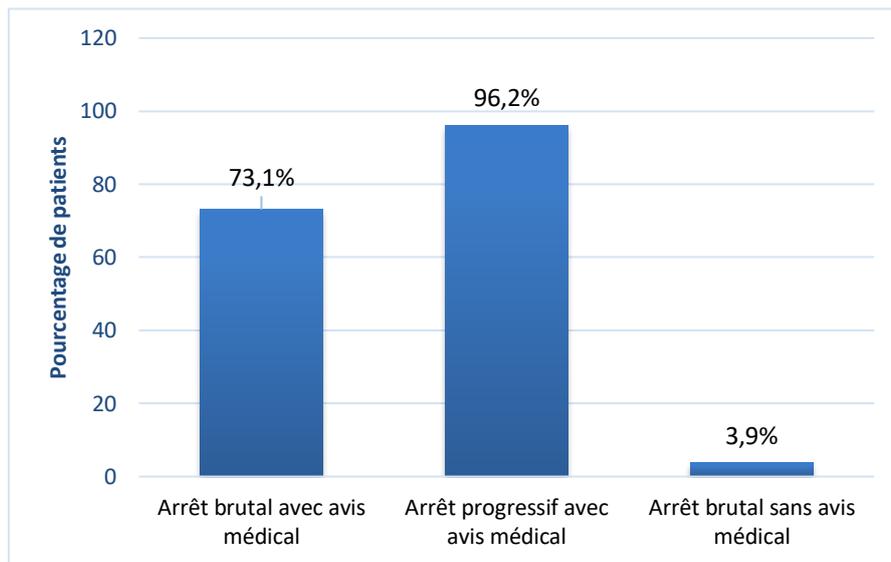
Items	Nombre de patients	Pourcentage
<b>Après l'arrêt de mon traitement, reprendre la dernière dose prescrite par mon médecin peut provoquer un surdosage.</b>	15	57,7%
<b>Augmenter la dose de mon traitement sans l'avis d'un professionnel de santé peut provoquer un surdosage</b>	24	92,3%
<b>Des difficultés respiratoires et une somnolence doivent m'amener à consulter rapidement un médecin</b>	21	80,8%
<b>Il peut être utile de prévenir mes proches de la prise de mon médicament antalgique opioïde</b>	17	65,4%
<b>La Naloxone est l'antidote utilisé lors d'une surdose aux opioïdes</b>	10	38,5%

*Tableau 1 : Réponse à l'énoncé sur la notion de surdosage*

La notion de surdosage n'est pas assimilée en tous points, notamment la connaissance de l'existence d'un antidote capable de sauver des vies.

Une personne n'a pas répondu à la question 7 par méconnaissance du terme de surdosage.

La question 8 aborde le moment crucial de l'arrêt du traitement.

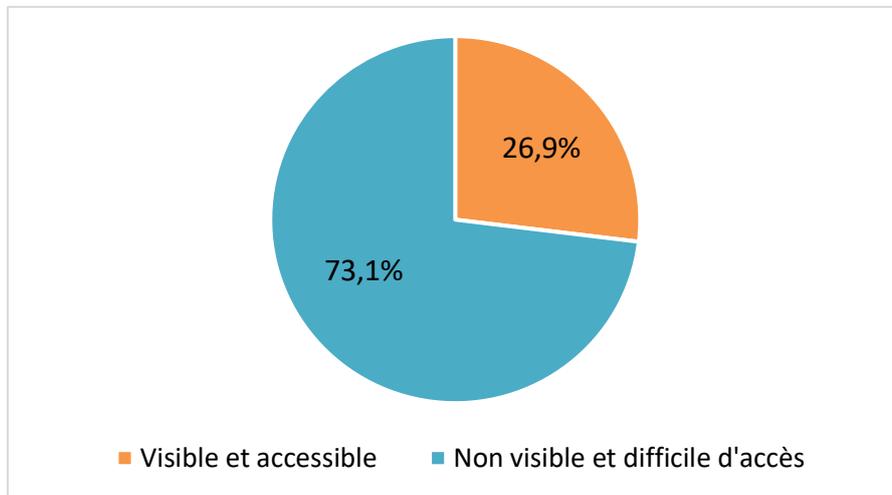


*Figure 21 : Modalité d'arrêt d'un traitement antalgique opioïde*

Plus de 95% des patients (96,2%) ont conscience de l'importance d'arrêter progressivement leur traitement avec l'aide d'un professionnel de santé. En revanche, 73,1% pensent que l'on peut stopper son traitement de manière brutale si un professionnel de santé a donné son feu vert. Or, même si l'on est tenté de suivre les directives de son médecin, le fait d'arrêter brutalement un traitement opioïde, notamment lorsqu'il est pris de manière chronique, n'est pas recommandé. Les symptômes de sevrage pourraient compromettre l'objectif d'arrêt du médicament.

Un faible pourcentage (3,9%) prétend encore pouvoir arrêter son traitement sans l'aide et le suivi d'un professionnel de santé.

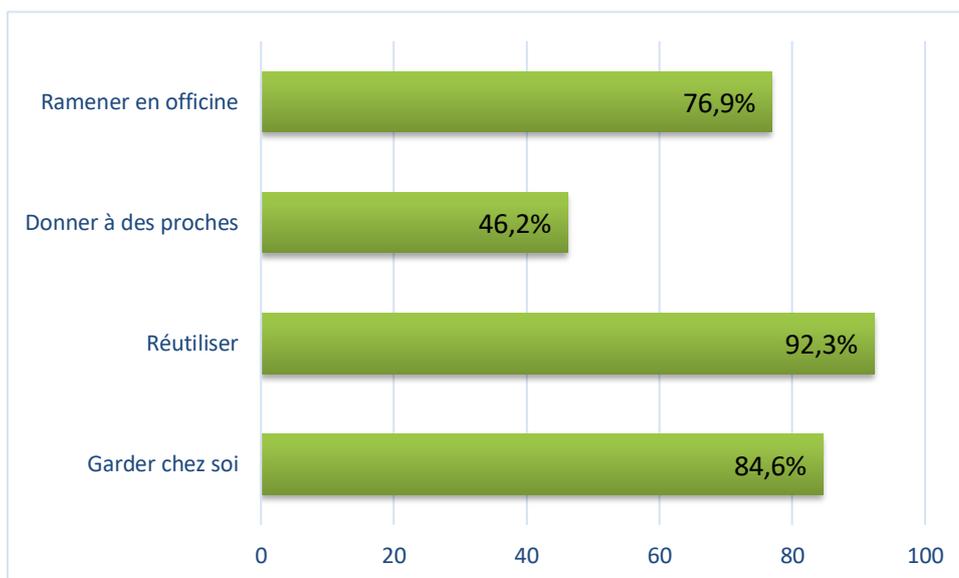
La notion de stockage des médicaments, pouvant être une source de mésusage, est évoquée dans la question 9.



*Figure 22 : Stockage des médicaments*

Près de  $\frac{3}{4}$  des patients interrogés (73,1%) stockent leur(s) médicament(s) dans un endroit fermé et difficile d'accès (surtout pour les enfants). Il reste cependant environ  $\frac{1}{4}$  des patients (26,9%) qui laissent leur(s) boîte(s) de médicaments dans un espace visible et accessible comme la table de la cuisine ou la table de chevet.

Une fois le traitement terminé, la problématique de l'élimination et du recyclage des médicaments restants vient à se poser. Le fait de les garder chez soi peut encourager le patient à reprendre son traitement en cas de nouvelles douleurs ou bien à le conseiller à un proche qui en aurait besoin. D'où l'apparition potentielle de troubles de l'usage. C'est ce sujet qui est traité dans la question 10.



*Figure 23 : Devenir des médicaments restants à la fin du traitement*

92,3% des patients ont l'intention de réutiliser les médicaments restants en cas de nouvelle apparition de douleurs.

84,6% gardent les comprimés restants chez eux.

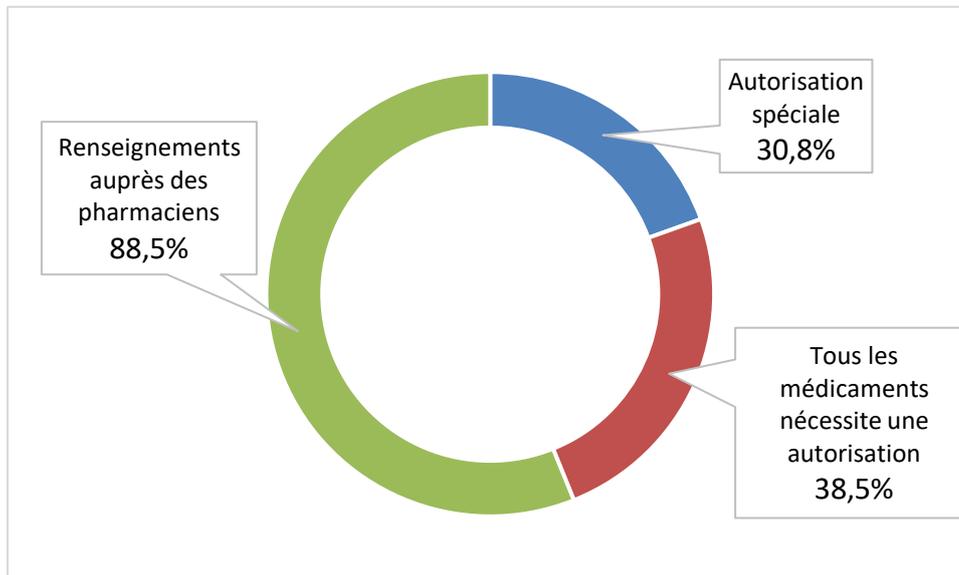
46,2% seraient prêts à les donner à un proche qui en ressent le besoin.

76,9% ont la bonne idée de les ramener à l'officine.

La question 11 évalue les connaissances des patients en cas de voyage avec leur traitement. Voyager avec des médicaments stupéfiants ou assimilé stupéfiants est réglementé. Les conditions sont différentes en fonction du pays choisi. De manière générale :

- Si le pays fait partie de l'espace Schengen, il faut obtenir une autorisation de transport de l'ARS (Agence Régionale de Santé). Pour cela, le patient doit remplir le formulaire disponible sur le site de l'ARS ainsi que l'original de l'ordonnance.
- En dehors de l'espace Schengen, chaque pays possède ses propres modalités. Le patient doit se renseigner au préalable auprès de l'ambassade ou du consulat du pays en question. Les demandes doivent ensuite être formulées à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) au minimum 10 jours avant la date du départ.

Les attestations ne sont délivrées que pour la durée maximale de prescription autorisée, c'est-à-dire 28 jours. Pour un voyage supérieur à 28 jours, une demande doit être effectuée auprès du pays d'accueil.



*Figure 24 : Démarche lors d'un départ en voyage avec des antalgiques opioïdes*

Plus de 88% des patients pensent se renseigner auprès de leur pharmacien. Seulement 30,8% savent qu'il faut une autorisation particulière et 38,5% suggèrent que tous les médicaments nécessitent une autorisation.

Un flyer a été créé afin de transmettre les principales informations concernant les effets indésirables et le risque d'addiction du traitement. Il est demandé en question 12 si les patients souhaitaient en bénéficier.

Sur les 26 personnes qui ont répondu aux questionnaires, 20 ont accepté le flyer et 6 ont refusé de se le procurer. Parmi les 6 refus, deux justifications ont été évoquées :

- 4 patients ont déclaré connaître leur médicament depuis longtemps
- 2 patients ont déclaré qu'ils ne le liraient pas

Enfin, une expression libre été proposée à la fin du questionnaire afin de recueillir un ressenti personnel. En voici quelques exemples :

- Une patiente traitée par Izalgi depuis 5 ans pour une fibromyalgie : « Mon traitement me soulage en partie, m'aide à avoir un maintien journalier (niveau confort de vie). J'adapte mon dosage en fonction des crises sur plusieurs jours. Je reste à un minimum de prise pour ne pas avoir d'effets de manque. Je reste consciente des produits qui provoquent une accoutumance. »
- Une patiente sous Lamaline depuis 11 ans pour de l'arthrose : « La lamaline est le seul médicament qui soulage mes douleurs. Le doliprane ne me calme plus. Sans lui, je ne pourrais pas marcher correctement et je dors mal. J'en ai besoin tous les jours pour me sentir bien. »
- Un patient qui prend du Tramadol 50 mg depuis 8 mois pour des douleurs au genou gauche : « Mon genou s'est fragilisé quand je jouais au rugby. Mais les chirurgiens ne veulent pas m'opérer pour mettre une prothèse parce qu'ils disent que je suis trop jeune, sauf que la douleur à mon genou est difficile à supporter. Je sais que les médicaments qu'ils m'ont donné peuvent rendre accro donc j'essaie d'en prendre le moins possible mais quand j'ai trop mal, je suis obligé d'en prendre. »

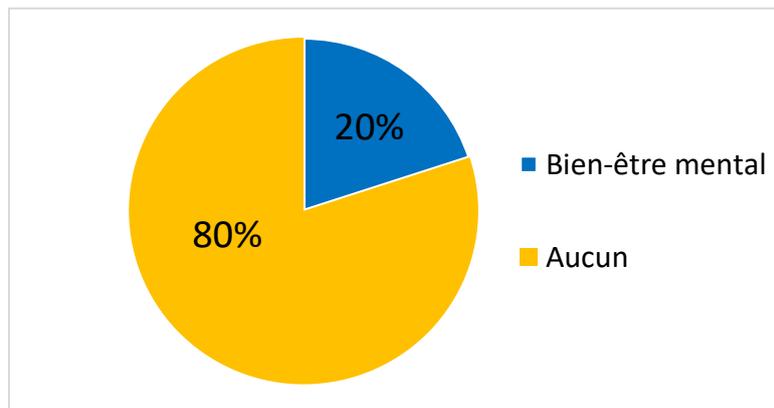
Cet espace de commentaire libre permet d'en apprendre davantage sur le comportement des patients vis-à-vis de leur traitement. C'est également l'occasion de repérer les difficultés auxquelles ils font face et les raisons d'une dépendance sur le long terme.

#### b) Patients naïfs de consommation d'antalgiques opioïdes

Sur les 31 questionnaires distribués et ramenés, 5 ont été remplis par des patients qui n'avaient jamais pris auparavant de médicaments opioïdes. Chez ces patients, le flyer a été donné en même temps que le questionnaire. L'objectif était de vérifier si l'ajout d'une note d'information claire et concise dès le début d'un traitement par opioïde permet une meilleure utilisation du médicament et une diminution de l'apparition de troubles de l'usage.

Le nombre de participants étant faible, seul un début de réponse sera apporté et une comparaison avec le premier groupe ne pourra être concluante.

Commençons par les effets, en dehors du soulagement de la douleur, que le traitement peut procurer.



*Figure 25 : Effets désirables ressentis par les patients naïfs*

4 patients sur 5 (80%) ont répondu qu'ils ne ressentent aucun autre effet et 1 patient sur 5 ressentait déjà un bien-être mental. Par comparaison avec le groupe de patients chroniques, seulement 11.5% ne ressentent aucun autre effet mais 69.2% éprouvaient une sensation de bien-être mental. La courte durée de prise d'antalgiques opioïdes entraîne moins de risque de dépendance mais ce risque est quand même bien présent, d'où la nécessité d'une surveillance rapprochée.

Concernant une augmentation volontaire de la dose du médicament, aucun des 5 patients n'a déclaré l'avoir fait. C'est un bon point pour l'observance du traitement et cela suggère que l'augmentation de dose sans avis médical a plutôt lieu lorsque le phénomène de tolérance se met en place, après plusieurs mois de prise.

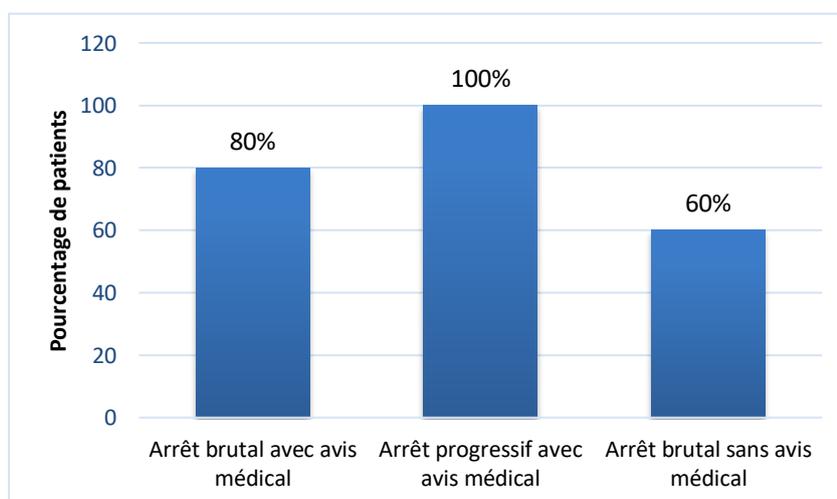
Le flyer distribué en même temps que le questionnaire pouvait aider les patients dans les réponses de l'item sur la notion de surdosage. Certains ont ramené leur questionnaire dès la fin de leur traitement (c'est-à-dire quelques jours après la distribution), quand d'autres l'ont rapporté plusieurs semaines après l'avoir reçu (au moment où ils ont eu besoin de revenir à la pharmacie).

Items	Nombre de patients	Pourcentage
<b>Après l'arrêt de mon traitement, reprendre la dernière dose prescrite par mon médecin peut provoquer un surdosage.</b>	4	80%
<b>Augmenter la dose de mon traitement sans l'avis d'un professionnel de santé peut provoquer un surdosage</b>	5	100%
<b>Des difficultés respiratoires et une somnolence doivent m'amener à consulter rapidement un médecin</b>	5	100%
<b>Il peut être utile de prévenir mes proches de la prise de mon médicament antalgique opioïde</b>	4	80%
<b>La Naloxone est l'antidote utilisé lors d'une surdose aux opioïdes</b>	5	100%

*Tableau 2 : Réponse à l'énoncé sur la notion de surdosage*

Visiblement, le flyer a apporté des informations supplémentaires permettant d'obtenir presque un sans-fautes sur le surdosage. Ces notions sont essentielles à connaître pour les patients qui sont traités avec des médicaments dont le surdosage peut avoir des conséquences dramatiques.

Pour la question 8 qui aborde l'arrêt du traitement, les réponses sont plus partagées.



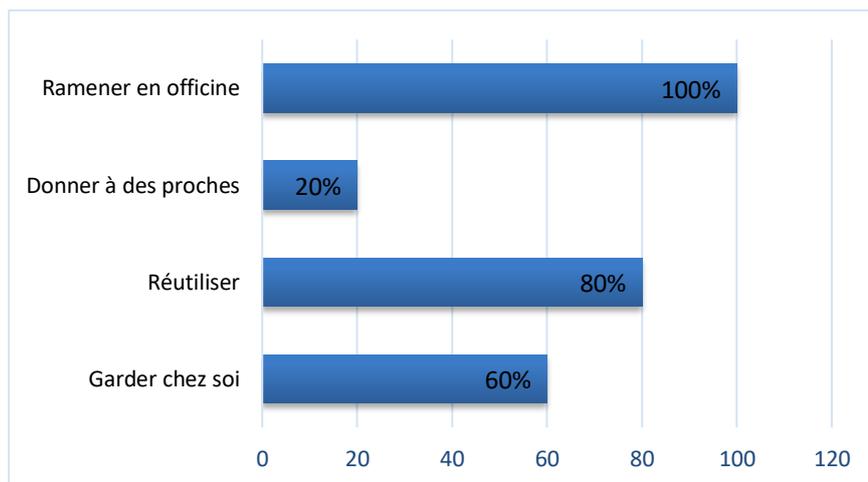
*Figure 26 : Modalité d'arrêt d'un traitement antalgique opioïde chez des patients naïfs*

Dans le cas d'une prise d'antalgique opioïde sur une très courte durée (5 jours par exemple), le premier et le dernier énoncé peuvent être adaptés à la situation : on arrête de prendre le médicament dès la fin de la posologie prescrite, il n'y a pas besoin de prévenir son médecin et il n'est pas nécessaire de le faire progressivement.

Dans le cas où la durée de prise s'avère plus longue (mais inférieure à 3 mois), il est préférable de demander l'avis d'un professionnel de santé.

Le stockage des médicaments évoqué dans la 9<sup>ème</sup> question est bien respecté puisque les 5 patients ont déclaré les ranger dans un endroit fermé et difficile d'accès (surtout pour les enfants).

Les réponses de la question 10 traitant de l'élimination des médicaments non utilisés apparaissent contradictoires.

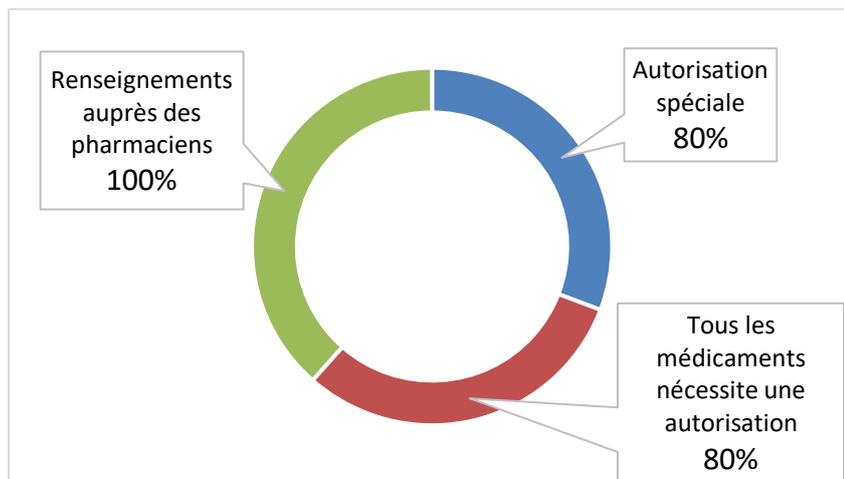


*Figure 27 : Devenir des médicaments restants à la fin du traitement chez des patients naïfs*

En effet, tous ont répondu qu'ils ramèneraient les médicaments à l'officine mais certains ont aussi précisé qu'ils pourraient les donner à des proches, les réutiliser ou les garder chez eux.

Une des explications possibles est que les sujets savent qu'il faut ramener les médicaments en officine (peut-être grâce au flyer) mais que pour autant ils pensent pouvoir s'en servir dans d'autres situations. Et c'est ce genre d'idée qui peut malheureusement provoquer des conduites dangereuses avec ces médicaments.

La question 11 sur les voyages pouvait être remplie avec l'aide du flyer.



*Figure 28 : Démarche lors d'un départ en voyage avec des antalgiques opioïdes chez des patients naïfs*

L'espace d'expression libre a été utilisé que par un seul patient, traité avec du Dafalgan codéiné suite à une intervention chirurgicale dentaire : « Je n'ai pas pris autant de comprimés que le dentiste m'avait marqué parce-que j'avais du mal à supporter le médicament. J'avais des nausées et des envies de vomir et aussi, j'avais envie de dormir. En plus, je n'ai presque pas eu de douleurs. »

**Les données collectées par les questionnaires montrent les nombreux points sur lesquels il faut agir afin d'améliorer la prise en charge des patients traités par des antalgiques opioïdes. Il existe en France et dans le monde des recommandations et des outils utilisés dans l'accompagnement des patients mais les résultats des questionnaires suggèrent que ce n'est pas suffisant. En combinant ce qui est déjà disponible et les nouvelles informations obtenues, des propositions d'amélioration de suivi du patient peuvent émerger.**

## IV- Discussion

Cette étude a mis en évidence des lacunes dans les connaissances des patients sur leur traitement antalgique opioïde. Par manque d'informations ou de compréhension, il paraît nécessaire d'envisager une amélioration de la prise en charge de ces patients afin d'optimiser le bon usage de ces médicaments.

### 1) Réglementations et recommandations en place et à améliorer

Les instances françaises et européennes ont mis en place un cadre réglementaire ainsi que des bonnes pratiques concernant les antalgiques opioïdes. Une évolution pourrait permettre d'améliorer la prise en charge des patients.

#### a) Sexe et âge des consommateurs d'antalgiques opioïdes

**Dans ce travail, les femmes étaient majoritaires dans la consommation chronique d'antalgiques opioïdes (65,4%).** En 2015, l'ANSM indiquait qu'il y avait 57,7% de femmes consommant des opioïdes « faibles » et 60.5% des opioïdes « forts ». (18)

**L'âge de 42,3% des patients ayant un antalgique opioïde sur le long terme est compris entre 60-79 ans.** Plus on avance dans l'âge et plus la possibilité d'être polymédiqué est grande. Il faut faire attention au risque d'interactions médicamenteuses ainsi qu'aux problèmes de compréhension du traitement.

**Environ 77% des patients chroniques étaient traités par un antalgique opioïde de palier II, un pourcentage qui atteint même 100% chez les primo-consommateurs.** En 2016, la Société Française d'Etude et Traitement de la Douleur (SFETD) a publié de nouvelles recommandations qui préconisent, entre autres, d'introduire les opioïdes « forts » uniquement après échec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées et après avoir réalisé un diagnostic précis de l'étiologie de la douleur chronique. (6) D'où le besoin de prescrire en première intention un antalgique opioïde de palier II et d'envisager un passage à un palier III après réévaluation du traitement.

## b) Recommandations de bon usage des médicaments opioïdes

**Plus de la moitié des patients chroniques prennent des antalgiques opioïdes depuis plus de 5 ans.** Il est important de rappeler que la prise de ce genre de médicaments sur le long terme augmente le risque de dépendance et rend difficile l'arrêt définitif. **La HAS préconise de réévaluer le traitement pour vérifier le soulagement de la douleur et la bonne tolérance (1) .**

Ses recommandations suggèrent différents délais en fonction de la situation :

- En médecine ambulatoire, la durée de primo-prescription doit être la plus courte possible et ne pas dépasser 14 jours.
- À la sortie des urgences, il est recommandé de prendre rendez-vous avec son médecin traitant sous 7 jours pour une réévaluation de la pertinence du traitement.
- Pour une douleur aiguë en post-opératoire à la sortie de l'hôpital, la prescription d'antalgiques opioïdes doit être de 15 jours maximum. (1)

**Dans le cas d'une douleur chronique, il faut réévaluer le traitement au bout de 3 mois maximum et envisager son arrêt en cas d'inefficacité.**

Cette étude montre les nombreux domaines médicaux dans lesquels les antalgiques opioïdes sont prescrits. Pour les usagers chroniques d'opioïdes, la rhumatologie arrive en première position avec 46,1% de prescriptions (principalement pour traiter les douleurs de l'arthrose), suivi de la neurologie avec 26,9% (fibromyalgie, lombalgie, névralgie...), puis le post-opératoire à 15,4% (chirurgie du genou...) et enfin la cancérologie (11,5%). Chez les patients naïfs en opioïdes, la rhumatologie arrive largement en tête avec 60% d'indications contre 20% pour la neurologie et le post-opératoire. En revanche, les prescriptions de cancérologie sont inexistantes.

Ces résultats diffèrent des données nationales où le domaine de la cancérologie arrive en seconde position derrière la rhumatologie.

Cependant, la HAS précise que « dans certaines situations cliniques, même en cas de douleur aiguë sévère, les médicaments antalgiques opioïdes ne sont pas recommandés en première intention en raison de leur balance bénéfices/risques défavorable (à titre non exhaustif) : douleurs dentaires, lombalgie aiguë, traumatismes simples du rachis et distaux des membres (entorses ou blessures mineures sans signes de lésions tissulaires), colique néphrétique. » Ils ne sont également pas recommandés, même en deuxième intention, dans la crise migraineuse, quelle que soit l'intensité de la douleur. (1) Selon la SFETD, « les opioïdes « forts » ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des douleurs chroniques non cancéreuses dans les étiologies suivantes : les douleurs arthrosiques des membres inférieurs, les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) et les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales. » Ils pourront être envisager comme une possibilité thérapeutique sous réserve impérative de respecter les autres recommandations. (6)

#### c) Réglementation concernant les antalgiques opioïdes

Le tramadol fait partie des 3 substances les plus impliqués dans les intoxications aux antalgiques opioïdes en 2016. (18) **30,8% des patients ayant participé à notre étude consomment du tramadol.**

Pour réduire les risques les plus graves et assurer l'usage sécurisé des antalgiques opioïdes, des dispositions réglementaires peuvent être prises comme l'arrêté du 12 juillet 2017 qui inscrit les médicaments contenant de la codéine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance. (18)

**Depuis le 15 avril 2020, la durée maximale de prescription des spécialités à base de tramadol par voie orale est limitée à 12 semaines.** Cette mesure fait suite à la mise en évidence d'une augmentation du mésusage et de la dépendance liée au tramadol ainsi que le risque d'abus et d'usage détourné. Cependant, les autres antalgiques de palier II (codéine et poudre d'opium) n'ont pas de limite dans la durée de prescription sans revoir le médecin. Or, ces médicaments sont également à fort risque de dépendance et d'abus. Le rôle du pharmacien est de vérifier l'intégrité et la validité de l'ordonnance

mais il ne peut pas aller à l'encontre de cette dernière si la vie du patient ne lui semble pas l'exiger. **Renforcer les règles de prescriptions comme pour le tramadol ou même les opioïdes de palier III (limitées à 7, 14 ou 28 jours) pourrait permettre une réévaluation de la douleur plus régulière et peut-être diminuer le nombre de patients qui consomment des antalgiques opioïdes depuis des années et qui pourtant se plaignent toujours d'avoir mal.** Il est d'ailleurs bien précisé qu'« il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde « fort » au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur au-moins un des aspects suivants : soulagement de la douleur, amélioration de la fonction et de la qualité de vie ». (6) Car il faut rappeler que sur le long terme, **les opioïdes provoquent une hyperalgie** : on se retrouve alors dans un cercle vicieux.

## 2) Outils pour le pharmacien

Aux vues des nombreuses problématiques que peuvent poser les antalgiques opioïdes, la place du pharmacien doit évoluer grâce à de nouveaux outils à sa disposition.

### a) Echelle Opioid Risk Tool (ORT)

**Un chiffre qui attire l'attention, c'est le pourcentage de patients qui se sentent dépendant de leur antalgique opioïde (38,5%). 69,2% ressentent un bien-être mental.** Ces effets secondaires à la prise de ces traitements sont en grande partie responsables de leur consommation sur le long terme et des difficultés à les arrêter. C'est aussi à cause de ces effets que les antalgiques opioïdes sont considérés comme potentiellement nocifs pour la santé. Et c'est sur ce point qu'il faut agir au plus vite car la dépendance est à l'origine de maux bien plus graves.

Comme précisé dans le livret sur les opioïdes mis en place par l'OFMA, le RESPADD et les CEIP, les antalgiques opioïdes « faibles » ou « forts » peuvent provoquer, lorsqu'ils sont administrés de façon prolongée, un état de dépendance et de tolérance. Aussi, avant la mise en place de ces traitements, **il est essentiel de repérer et d'évaluer les facteurs favorisant la survenue d'une dépendance/addiction.** (6) Lors de la mise en place d'un traitement par antalgique opioïde, une évaluation globale doit être réalisée

afin d'éviter le développement d'un trouble de l'usage des opioïdes. Parmi les outils disponibles, **l'échelle ORT (Opioid Risk Tool) permet d'évaluer cliniquement le patient pour rechercher un risque de trouble de l'usage d'opioïdes avant l'instauration du traitement** (Annexe 10). C'est pourquoi la HAS recommande de valoriser le temps dédié à la première consultation.

Dans le cadre d'une étude américaine, une boîte à outils de prévention du risque d'abus d'opioïdes a été conçue et son utilité a été évaluée dans plusieurs pharmacies. Un élément essentiel de cette boîte à outils était l'utilisation de l'Opioid Risk Tool (ORT) pour dépister tous les patients recevant des ordonnances d'opioïdes pour les troubles liés à l'usage d'opioïdes. Un questionnaire visant à identifier les facteurs de risque de surdose accidentelle a également été créé (âge, antécédents médicaux susceptibles d'affecter le risque de surdose et prise concomitante de médicaments et/ou d'alcool). Sur les 107 patients dépistés à l'aide de l'outil de dépistage ORT, 25 % ont été identifiés comme présentant un risque de mauvaise utilisation en fonction de leur profil de risque. (32)

En France, ce sont les prescripteurs qui doivent réaliser le dépistage ORT avant chaque primo-prescription d'antalgiques opioïdes. Les résultats plutôt prometteurs de cette étude américaine amènent à se poser la question de l'utilisation de l'échelle ORT par les pharmaciens. Elle pourrait faciliter le contact avec le patient et permettre un meilleur accompagnement. Lorsqu'un patient se présente à l'officine avec une primo-prescription d'opioïde, le pharmacien peut réaliser l'échelle ORT au comptoir. Un score élevé ne représente pas une contre-indication si l'antalgique opioïde est prescrit pour une douleur modérée à sévère. Cependant, le pharmacien pourra faire preuve d'une surveillance renforcée à chaque renouvellement. Il pourra informer le médecin traitant et orienter le patient vers **des structures spécialisées**.

Ces structures d'évaluation et de traitement de la douleur chronique ou « **Structures Douleur Chronique** » (SDC) permettent la mise en œuvre d'une pratique pluridisciplinaire de prise en charge d'un patient. De même, des structures spécialisées en addictologie sont à disposition : **CSAPA** (Centre de soin d'accompagnement et de

prévention en addictologie) et **CAARUD** (Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues).

b) Echelle Prescription Opioid Misuse Index (POMI) et échelle d'évaluation de la douleur

**Des 31 patients inclus dans ce travail, 23% ont dit avoir déjà pris plus de médicament que prescrit par leur médecin** et la plupart se sont justifiés en déclarant que leur douleur n'était pas suffisamment soulagée à la dose initiale. Un autre patient a même évoqué ressentir un mal-être l'empêchant d'attendre l'heure de la prochaine. **Cette étude a permis de détecter des problèmes de mésusage et de dépendance chez certains participants.** C'est pour cette raison que lors du renouvellement d'un traitement antalgique opioïde, il est recommandé de réaliser **l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index) (1)** (Annexe 11). Cette échelle est utile au dépistage des comportements de mésusage d'un antalgique opioïde et participe à la réévaluation du bénéfice-risque en cours de traitement. Lors de l'entretien clinique d'un patient traité par un antalgique opioïde « faible » ou « fort », il semble pertinent de lui poser régulièrement des questions au sujet de ses modalités d'usage du médicament. Une fois de plus, le pharmacien pourrait tout à fait participer à ce dépistage en réalisant, par exemple, l'échelle POMI à l'officine lors du dernier renouvellement du patient et informer le médecin traitant du résultat afin qu'ils puissent en discuter lors de la prochaine consultation. De plus, pour les patients déclarant ne pas être soulagé par la dose prescrite, **évaluer leur douleur à l'aide d'échelles verbales (EVS) ou visuelles (EVA)** pourrait fournir des repères (Annexe 12 et 13). En effet, l'évaluation des effets des antalgiques opioïdes consiste en une mesure de l'effet analgésique correspondant à une répétition de la mesure de l'intensité de la douleur avant et après traitement. (6) Un outil réalisable en quelques secondes au comptoir lors de chaque renouvellement d'ordonnance et qui peut également engager la conversation avec le patient. En fonction des résultats, une évaluation plus approfondie pourra être pratiquée par le médecin afin d'adapter le traitement.

### c) Naloxone

Connaitre **la notion de surdosage** est essentiel chez des patients traités par antalgique opioïde. **Or, seulement 38% maitrisent suffisamment ce concept et moins de la moitié des patients connaissent la naloxone comme antidote à une surdose d'opioïde.**

Comme le répète l'HAS dans ses recommandations : « il est recommandé d'évaluer systématiquement la pertinence d'une prescription et d'une dispensation de naloxone « prête à l'emploi » qui est utile en cas de risque de surdose avec risque vital et, le cas échéant, d'informer le patient et son entourage sur les modalités de son utilisation ».

(1) La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a rendu dès 2015 un avis favorable à la mise à disposition de la naloxone, forme nasale et injectable, accompagnée d'une formation des usagers, de leur entourage et des professionnels de santé. Cette mise à disposition, prévue initialement pour les usagers de drogues, doit également permettre un accès large pour les patients traités par opioïdes. (18) Actuellement en France, 2 kits de naloxone « prête à l'emploi » sont disponibles : un kit à voie d'administration intranasale Nyxoid (soumis à prescription médicale obligatoire) et un kit à voie d'administration intramusculaire Prenoxad (non soumis à prescription médicale obligatoire). Deux autres kits à voie d'administration intranasale (non soumis à prescription médicale obligatoire) ont obtenu une AMM mais ne sont pas encore commercialisés. Aux États-Unis, la loi autorise les pharmaciens à distribuer de la naloxone afin de lutter contre l'épidémie des opioïdes. **Plusieurs études montrent que les programmes de distribution de naloxone réduisent les risques de surdose.** Entre 2007 et 2016, le nombre d'ordonnances de naloxone dans les pharmacies a été multiplié par près de 100. Une étude de McClellan et al. a constaté qu'entre 2000 et 2014, les États mettant en œuvre des lois sur l'accès à la naloxone ont permis de réduire de 14 % les décès par surdose d'opioïdes. Une autre étude récente a révélé que les États dotés de lois sur l'accès à la naloxone plus étendu qui accordaient le pouvoir direct aux pharmaciens de délivrer de la naloxone avaient le plus grand effet sur la distribution de naloxone et les décès liés aux opioïdes. (33) Malgré une évidente implication des autorités françaises dans la mise à disposition de la naloxone, les efforts fournis ne sont pour autant pas suffisants. **Permettre aux pharmaciens de délivrer des**

**kits « prêts à l'emploi » de naloxone sans ordonnances et sans avance de frais serait une avancée essentielle dans la lutte contre les surdoses d'opioïdes.** Ils pourront éduquer le patient et son entourage sur les signes d'un surdosage et la conduite à tenir afin d'éviter un dénouement tragique.

### 3) Communication par les instances et le pharmacien

Une bonne communication est essentielle pour une bonne compréhension. Que ce soit à l'échelle nationale ou à l'échelle d'une officine, elle permet de transmettre des informations importantes aussi bien aux professionnels de santé qu'aux patients.

#### a) Communication lors de l'arrêt d'un antalgique opioïde

L'arrêt d'un traitement antalgique opioïde est un moment crucial dans la prise en charge du patient. **Plus de 95% des personnes interrogées ont conscience qu'il est important d'arrêter son traitement progressivement avec l'accompagnement d'un professionnel de santé. Mais 73% sont prêt à arrêter brutalement en cas d'avis médical favorable.** Il est normal que le patient fasse confiance à son interlocuteur mais un arrêt brutal pour un traitement sur le long terme n'est absolument pas recommandé. Le risque d'apparition de signes de sevrage est plus que certain et l'arrêt pourrait être compromis : sudation, nausées, diarrhées, tremblements, crampes musculaires, tachycardie, insomnie, anxiété sont autant de symptômes qui vont pousser le patient à faire machine arrière. De nombreux patients préfèrent continuer à prendre leur traitement opioïde afin d'éviter les symptômes de sevrage désagréables. **Le pharmacien peut participer à l'accompagnement du patient dans l'arrêt de son médicament.** Il peut lui expliquer les modalités, l'orienter vers un spécialiste et l'épauler lorsque le patient se présente avec une ordonnance de décroissance des doses en proposant, par exemple, **un schéma de posologie clair et simplifié ou la préparation de pilulier.** Le pharmacien peut discuter avec le patient et **repérer des signes de sevrage** laissant suggérer que la décroissance est trop rapide. Il peut également proposer des solutions pour traiter certains de ces symptômes (antidiarrhéique, phytothérapie...). Il faut savoir qu'il n'existe pas de guide pratique en France pour la décroissance des doses, c'est le médecin qui décide de la conduite à

tenir en prenant en compte la variabilité interindividuelle. En 2016, « un guideline » a été publié aux États-Unis par les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), suivi d'un guideline canadien en 2017. (34) Des schémas de sevrage sont proposés afin de permettre aux médecins généralistes d'entreprendre le sevrage progressif d'opioïdes chez les patients atteints de douleurs chroniques non cancéreuses. Ces outils peuvent aider le médecin dans la mise en place d'un arrêt progressif mais chaque individu étant différent, il est important de toujours s'adapter au patient lui-même. Pour réussir au mieux le sevrage, des règles de base sont à respecter :

- Vérifier la motivation du patient.
- Optez si possible pour une approche pluridisciplinaire. Il a été démontré qu'une collaboration pluridisciplinaire bien coordonnée entre le patient, le médecin généraliste, le pharmacien, le psychologue, le kinésithérapeute et le spécialiste de la douleur réduit l'intensité de la douleur et améliore les éventuels symptômes dépressifs.
- Un suivi régulier est nécessaire. Selon l'évolution, l'apparition de symptômes de sevrage et la situation individuelle du patient, il peut être nécessaire de ralentir le rythme de sevrage ou de faire une pause.
- Fixer des objectifs intermédiaires réalistes. Le sevrage progressif est réussi tant que le patient progresse, c'est-à-dire qu'il atteint les objectifs intermédiaires visés.
- Augmentation des douleurs et hyperalgésie. Le sevrage peut entraîner une augmentation temporaire de la douleur et une hyperalgésie. Il est important que le médecin ou le pharmacien souligne que ces symptômes s'améliorent dans la plupart des cas en 1 à 2 semaines. (35)

L'objectif étant de ne pas revenir en arrière et de réaugmenter la dose d'opioïdes au-delà de la dose de l'étape précédente, d'où l'importance d'un accompagnement pluriprofessionnel.

Dans le cadre d'une prise aiguë d'antalgiques opioïdes (5 à 15 jours), l'arrêt peut se faire dès la fin de la prescription sans décroissance. Le pharmacien peut toutefois

informer le patient de possible effets désagréables et l'orienter vers un médecin si ces symptômes persistent.

b) Communication sur le stockage et l'élimination des antalgiques opioïdes

L'un des facteurs pouvant conduire à une surdose de médicaments opioïdes ou au développement d'une dépendance réside dans le stockage et l'élimination de ces antalgiques. **Dans notre étude, 27% des patients laissent leur traitement à portée de main et visible, notamment par les enfants qui pourraient s'en saisir facilement et causer un surdosage accidentel. Pire encore, 92,3% des patients ont l'intention de réutiliser les médicaments restants en cas de nouvelle apparition de douleurs ; 84.6% gardent les comprimés restants chez eux ; 46,2% seraient prêts à les donner à un proche qui en ressent le besoin.** Certains usagers sont contradictoires car ils reconnaissent la nécessité de ramener les médicaments non utilisés en officine mais déclarent quand même vouloir les garder à la maison. Une étude américaine a voulu déterminer si les prescriptions d'opioïdes aux membres de la famille étaient associées à une surdose chez les personnes qui n'avaient elles-mêmes pas de prescription d'opioïdes. Les résultats montrent que la présence antérieure d'opioïdes au sein de la famille était associée à un risque 2,89 fois plus élevé de surdose individuelle, qui persistait chez les jeunes enfants et augmentait avec de plus grandes quantités de médicaments opioïdes délivrés aux membres de la famille (36). Une autre étude révèle que les enfants de 10 ans ou moins dont les mères avaient reçu des opioïdes étaient 2,4 fois plus susceptibles de se présenter à l'hôpital avec une surdose d'opioïdes que les enfants dont les mères n'avaient pas reçu d'opioïdes (36). De même, les surdoses d'opioïdes chez les personnes qui n'ont elles-mêmes pas d'ordonnances d'opioïdes sont rares, mais le taux augmente de près de 3 fois en association avec la délivrance d'opioïdes aux membres de la famille (36). Ce risque étant présent dans tous les groupes d'âge, chez les enfants, les adolescents et les adultes. Une surdose chez les jeunes enfants est probablement le résultat d'une exposition accidentelle à des opioïdes ou à d'autres substances abusives. L'abus intentionnel peut être plus probable chez les adolescents et les adultes. (36) Le problème est encore plus visible dans le cas de prescription d'antalgiques opioïdes de palier II sur une courte durée (pour traiter

une douleur aiguë) qui oblige la délivrance d'une boîte entière (16,28 comprimés) laissant un nombre de comprimés non utilisés trop important. L'envie de réutiliser le médicament si la douleur revient ou de le conseiller à un proche sont des risques de mésusage.

**La communication reste un élément clé à l'officine**, rappeler aux patients qu'il faut ramener les médicaments non utilisés à la pharmacie afin qu'ils soient recyclés. Des campagnes publicitaires sont régulièrement proposées pour mettre en avant **Cyclamed**. Le pharmacien peut informer les patients qu'il est à même de reprendre les médicaments et qu'il est dangereux de faire de l'automédication. Il pourrait être envisager de mettre en place **la délivrance à l'unité pour les antalgiques opioïdes de palier II** afin de limiter le nombre de comprimés restants dans la boîte.

c) Communication lors d'un départ à l'étranger

**La majorité des patients (88,5%) souhaite se renseigner auprès de leur pharmacien concernant les démarches à entreprendre en cas de voyage à l'étranger.** Une preuve de confiance qui nécessite de la part du pharmacien une connaissance suffisante sur les règles à respecter. D'autant plus que **moins de 1/3 des patients (30,8%)** savent qu'il faut demander une autorisation. Le pharmacien pourra diriger le patient vers les sites dédiés voire même l'accompagner dans la rédaction de sa demande d'autorisation. Cette réglementation permet de lutter contre le trafic de médicaments opioïdes.

d) Communication à l'aide de flyers

Dans cette étude, nous avons demandé aux patients s'ils souhaitaient recevoir un flyer résumant les principales informations concernant les effets indésirables et le risque d'addiction des antalgiques opioïdes. La plupart des patients ont accepté de se le procurer mais parmi les refus, deux justifications ont été évoquées : **« je connais mon traitement »** et **« je ne le lirai pas »**. Tout d'abord, connaître son traitement ne veut pas dire être à l'abri de tout effet indésirable et potentiellement grave. Ce n'est pas parce que l'on prend le même traitement depuis des années que l'on sait comment son corps va le supporter. Au contraire, c'est en se reposant sur ses certitudes que l'on

risque de passer à côté de signes d'avertissements. Une piqûre de rappel au travers d'un simple flyer ne fait de mal à personne et ne prendra que quelques minutes. En revanche, ceux qui affirment ne pas vouloir le lire soulèvent un problème majeur dans la communication d'informations. En effet, il est impossible de vérifier si le flyer a été lu et compris, même parmi les patients qui ont accepté de le prendre. **La diffusion d'information par l'écrit n'est donc pas infaillible.** Il est donc tout aussi important de transmettre les indications par voie orale, mais encore faut-il que le patient soit disposé à écouter.

Ce que l'on peut dire c'est que les résultats des questionnaires chez des patients naïfs d'antalgiques opioïdes et pour lesquels le flyer avait été distribué en même temps sont plutôt satisfaisants. Mais l'ont-ils vraiment lu ? N'est-ce pas simplement dû à une durée de prescription courte empêchant le développement de certains signes ? Ou un nombre de participants trop faibles qui ne permet pas une réelle comparaison ? **À ce stade, il n'est pas possible de conclure à une efficacité de la distribution de flyers chez des patients traités par antalgiques opioïdes.**

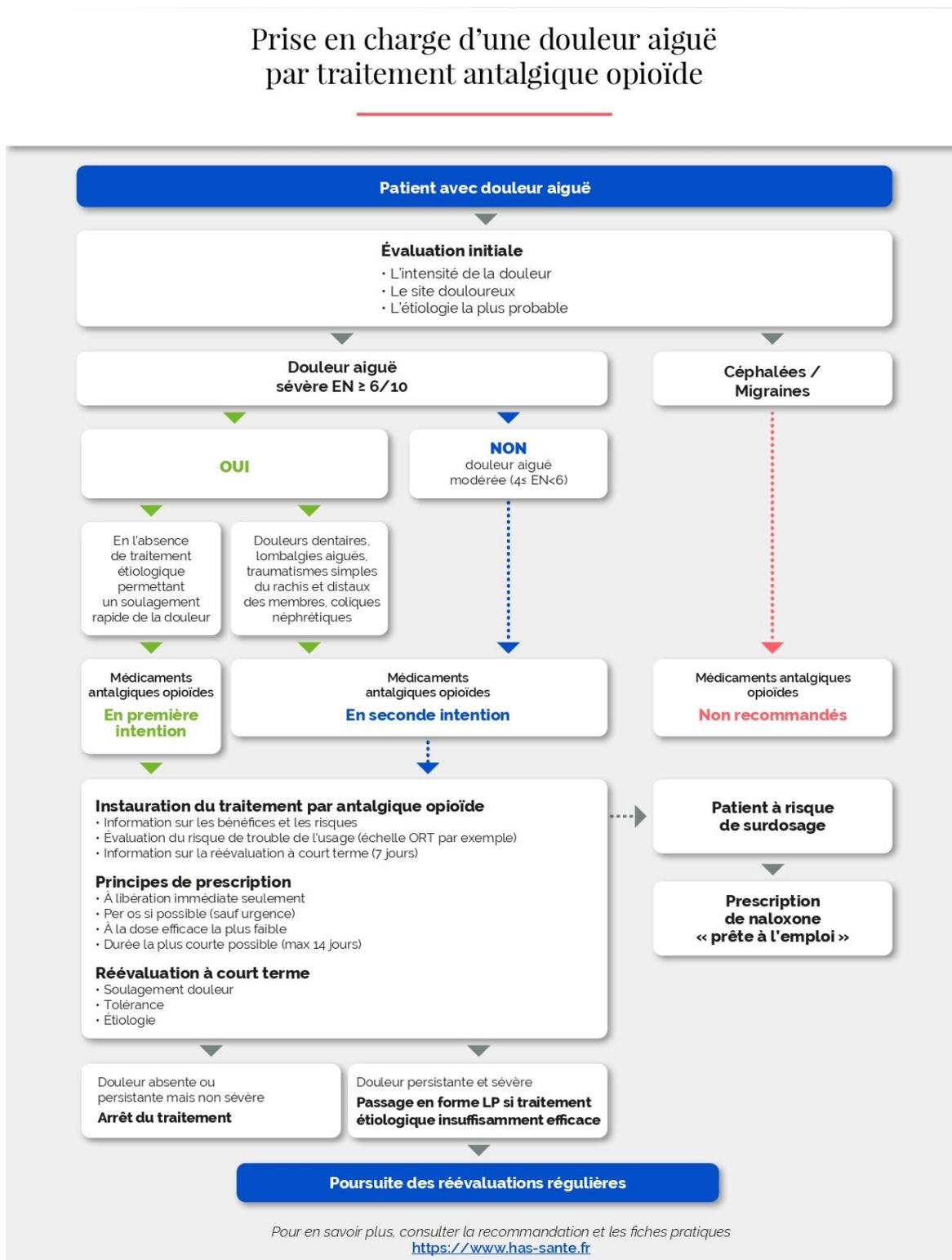
De nombreux patients savent que leur traitement possède des risques, notamment de dépendance. Mais tant qu'il ne leur arrive rien de grave, ils n'ont pas conscience des véritables conséquences que ce médicament peut avoir sur eux.

## **CONCLUSION :**

La prévention du développement de la dépendance chez des patients consommant des antalgiques opioïdes est un enjeu de santé publique. Le pharmacien, en tant que professionnel de santé, doit jouer un rôle dans la lutte contre les troubles de l'usage. L'étude réalisée dans cette thèse a montré les lacunes des patients dans la connaissance de leur traitement. Dans une prise en charge pluridisciplinaire, le pharmacien est souvent le dernier professionnel de santé que le patient va rencontrer avant d'utiliser les médicaments qui lui ont été prescrits. Il est bien placé pour détecter le mésusage, surveiller l'utilisation potentiellement problématique des opioïdes sur ordonnance et informer les patients sur les risques liés aux opioïdes. Le pharmacien est alors à même de transmettre les informations nécessaires aux patients, de les accompagner et de les aiguiller avec l'aide des différents outils à sa disposition. Le flyer associé au questionnaire de l'étude pourrait être distribué à chaque patient se présentant avec une ordonnance sur laquelle figure un ou des médicament(s) antalgique(s) opioïde(s) afin de diffuser les informations principales sur le traitement et ouvrir un dialogue. De nouvelles réglementations pourront faire du pharmacien d'officine un acteur majeur de la prévention des troubles de l'usage d'antalgiques opioïdes.

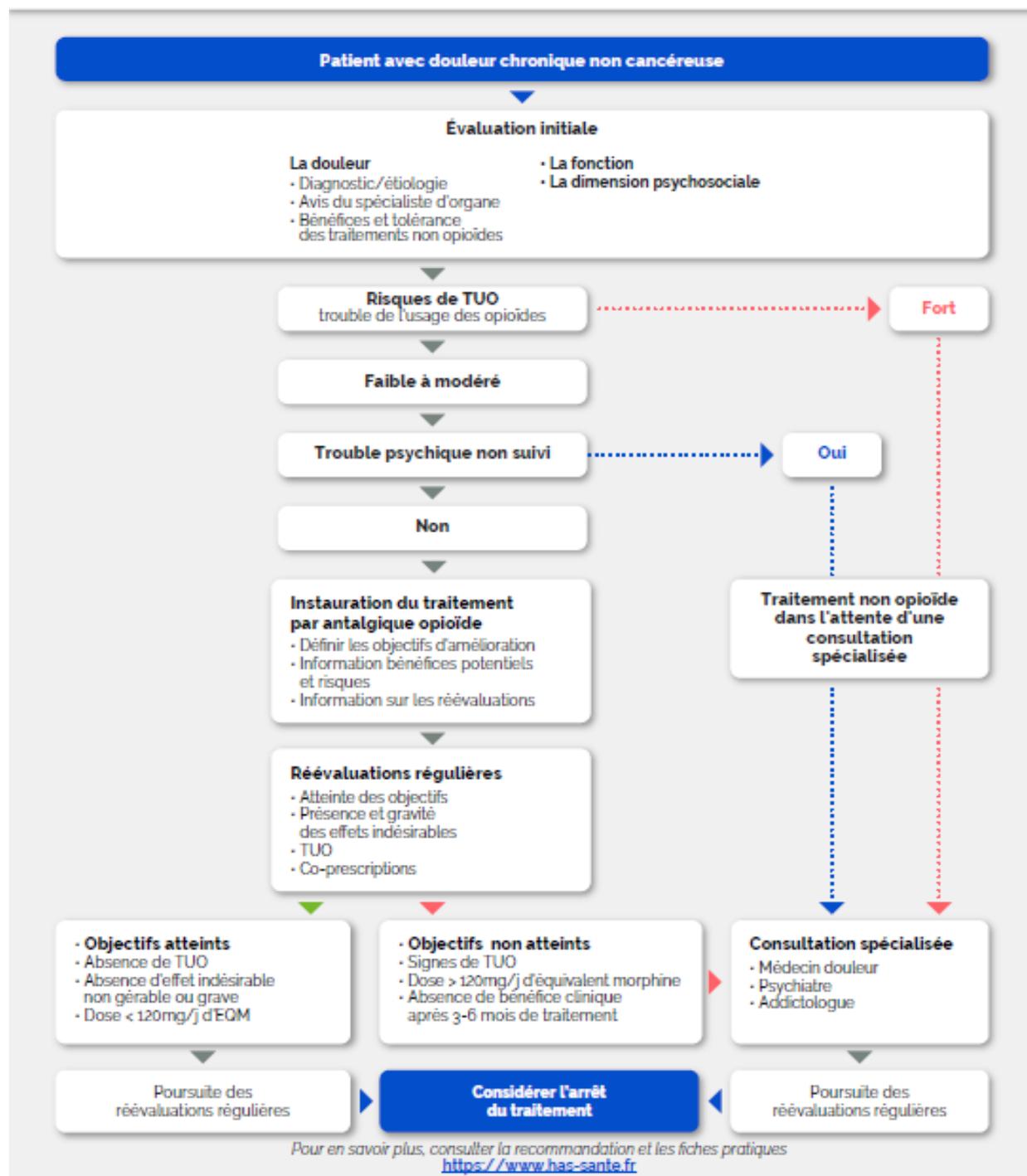
## ANNEXES :

### Annexe 1 : Diagramme HAS de bonnes pratiques de la prise en charge de la douleur aiguë par antalgique opioïde



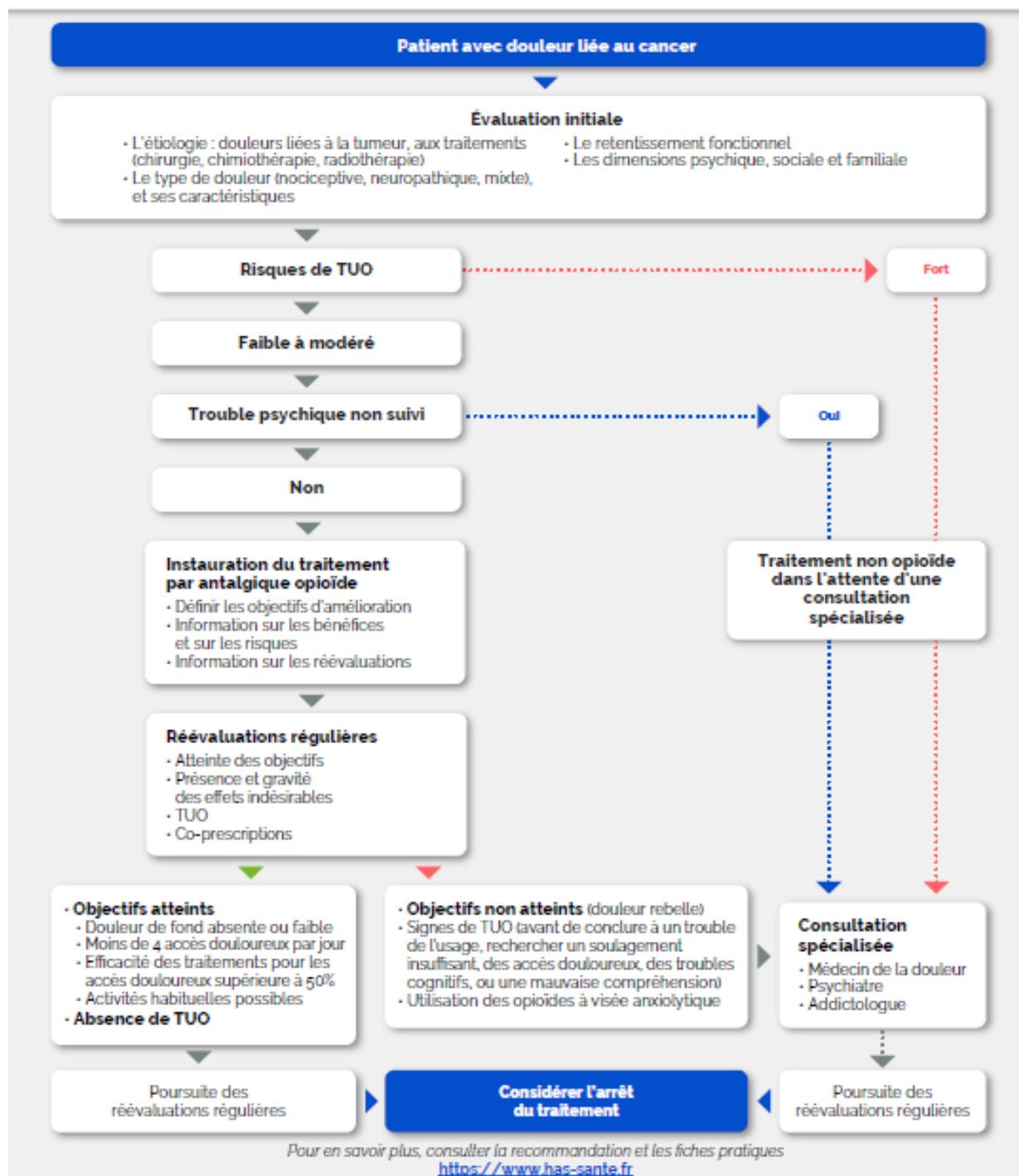
Annexe 2 : Diagramme HAS de bonnes pratiques de la prise en charge de la douleur chronique non cancéreuse par antalgique opioïde

## Prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par traitement antalgique opioïde



*Annexe 3 : Diagramme HAS de bonnes pratiques de la prise en charge de la douleur chronique cancéreuse par antalgique opioïde*

## Prise en charge d'une douleur chronique liée au cancer par traitement antalgique opioïde



## Annexe 4 : Résultats de l'enquête DTA de 2021

### Données sociodémographiques et cliniques

- Cent quarante-et-un (141) dossiers, envoyés par 27 experts issus de 18 laboratoires, ont été inclus
- Le lieu de décès est principalement le domicile dans 84 % des cas, la voie publique représente 5 % des cas, l'hôpital 3 % et autres 3 % ; le lieu de décès est inconnu dans les 5 % des cas restants
- Le sex-ratio est de 0,66 (56 hommes/85 femmes)
- La moyenne d'âge est de 49,5 ans, la médiane à 50,5 ans et les valeurs extrêmes comprises entre 4 et 91 ans
- Les antécédents médicaux sont renseignés dans 50 % des cas. Ils comportent des pathologies diverses : douloureuses (28 %), potentiellement mortelles (8 %) ou psychiatriques (67 %)

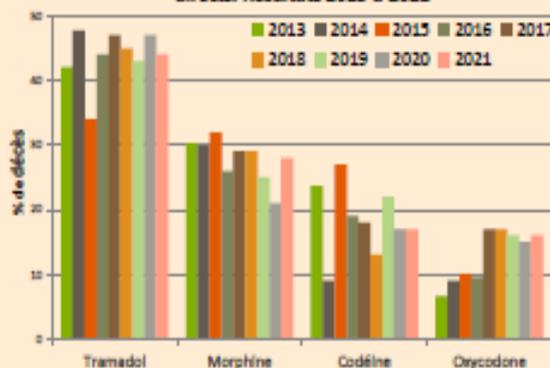
### Résultats

Parmi les 141 dossiers, on compte 135 décès directs dont 86 cas (64 %) de décès toxiques sans autre précision, 47 cas (35 %) de suicides et 2 cas d'autres contextes.

- 4 molécules sont principalement impliquées : le tramadol ( $n=59$  dont 24 dans un contexte suicidaire (CS)), la morphine ( $n=38$  dont 17 CS), la codéine ( $n=23$  dont 5 CS) et l'oxycodone ( $n=22$  dont 6 CS)
- 21 décès imputables au paracétamol (dont 11 cas dans un contexte suicidaire)
- 4 décès imputables à la prégabaline
- 3 décès imputables au fentanyl
- 2 décès imputables à la gabapentine
- 1 décès imputable à la dihydrocodéine

On compte 6 décès indirects (2 pendaisons, 2 immersions, 1 accident de la voie publique, 1 intoxication au monoxyde de carbone) où la substance impliquée est le tramadol (4 cas), le paracétamol (1 cas) et la morphine (1 cas).

Molécules principalement impliquées dans les décès directs. Résultats 2013 à 2021



### Conclusion

Le nombre de déclarations est en augmentation entre la huitième et la neuvième année de l'étude DTA. Il est possible que la crise sanitaire liée au Covid-19 ait continué d'avoir un impact sur le contexte suicidaire qui reste élevé en 2021.

Les faits marquants sont les suivants :

- le tramadol reste le plus fréquent (44 %) suivi de la morphine (28 %) en hausse
- la codéine et l'oxycodone sont à quasi égalité en troisième et quatrième position (17 % et 16 %)
- le paracétamol reste bien impliqué mais pratiquement toujours en association avec un opiacé ou un opioïde
- le nombre de décès par prégabaline, fentanyl, gabapentine et dihydrocodéine reste stable et faible

### Remerciements

Experts Toxicologiques Analystes, Direction de la Surveillance de l'ANSM, Membres des CEIP-A, Médecins Légistes, Anatomopathologistes

Document réalisé par le CEIP-Addictovigilance de Grenoble avec le soutien de l'ANSM

CEIP-A de Grenoble – CHU Grenoble Alpes – CS 10217 – 38043 Grenoble Cedex 9 – addictovigilance@chu-grenoble.fr – 04 76 76 51 46

## Annexe 5 : Résultats de l'enquête OSIAP de 2021

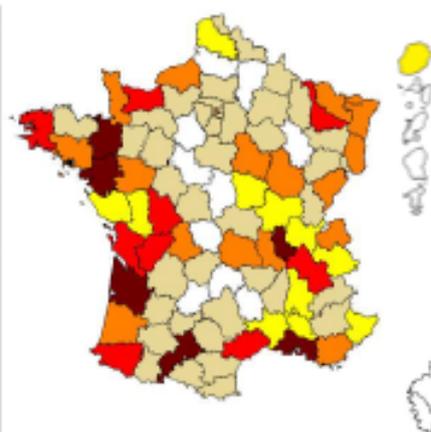
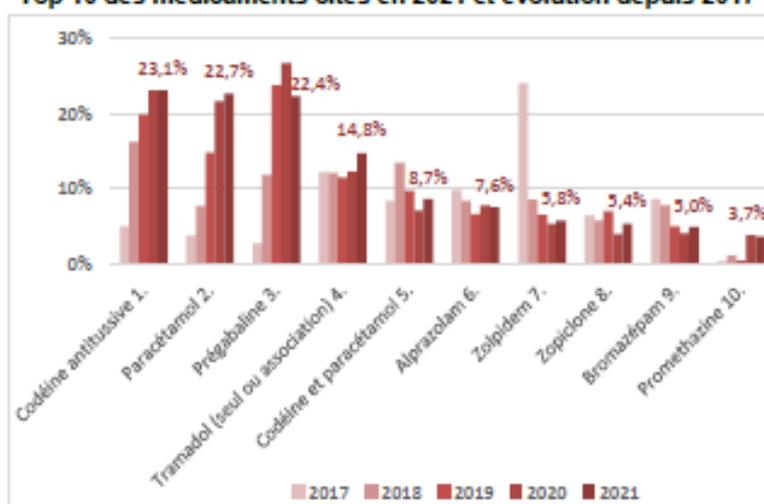
### OSIAP identifiées en 2021

2 579 ordonnances suspectes ont été collectées en 2021 (dont 275 au cours de la veille exhaustive de mai-novembre). Elles comptaient 4 977 citations de médicaments (dont 528 pendant les périodes d'enquête).

### Médicaments cités en 2021

Les médicaments les plus cités sont les spécialités antitussives à base de codéine, le paracétamol et la prégabaline. Les spécialités antitussives à base de codéine sont en augmentation par rapport à 2020, avec 596 mentions (23,1%), dont 505 de la spécialité Euphon®. Le paracétamol est retrouvé sur de nombreuses OSIAP présentées pour l'obtention de codéine antitussive ou de prégabaline, expliquant le nombre significatif de ses citations. Le nombre de citations de prégabaline est en diminution par rapport au record de 2020 (n=611) avec 578 citations (taux de citation : 22,4%). 67% des citations de prégabaline correspondent à des OSIAP présentées avant le 24 mai, date de la mise en œuvre des nouvelles conditions de prescription et de délivrance de ce médicament. La prégabaline est suivie par le tramadol seul ou associé au paracétamol (381 citations au total, 14,8%), l'association codéine/paracétamol (n=221), puis l'alprazolam (n=196). Les citations de zolpidem et de zopiclone sont relativement comparables. La prométhazine reste le 10<sup>ème</sup> médicament le plus cité (n=95) ; elle est mentionnée seule ou avec le paracétamol et/ou la codéine antitussive.

### Top 10 des médicaments cités en 2021 et évolution depuis 2017



Nombre d'OSIAP recueillies par département en 2021

Les spécialités contenant du tramadol (seul et en association au paracétamol) ont été regroupées

### Caractéristiques des demandeurs

L'âge et le genre des demandeurs étaient signalés respectivement pour 45% et 85% des ordonnances collectées. Les demandeurs étaient le plus souvent des hommes (59% contre 25% de femmes). L'âge moyen était de 33 ans (médiane : 30, minimum : 5, maximum : 89). Dans 6,9% des cas, le patient était connu dans l'officine recueillant l'ordonnance.

### Critères de suspicion des ordonnances

En 2021, 335 OSIAP étaient rédigées sur des supports d'ordonnances sécurisées correspondant à 13% des OSIAP, soit le taux le plus élevé observé depuis 2018. Les ordonnances falsifiées (fabriquées sur ordinateur, photocopiées, scannées) étaient les plus fréquentes avec 2 112 OSIAP (82%). Les ordonnances repérées par des éléments du contexte de la demande (refus de présenter la carte vitale) sont en nette augmentation, avec 1 174 OSIAP (45%). La part des ordonnances suspectes issues d'une téléconsultation est également en augmentation avec 84 OSIAP (3%). Les ordonnances volées représentent 3,2% (83 OSIAP) (2020 : 3,2%). 61 OSIAP ont été présentées en vue d'obtenir des médicaments onéreux.

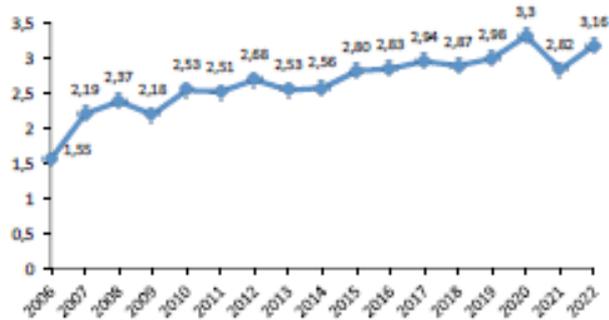
**Nous remercions très sincèrement l'ensemble des pharmaciens d'officine pour leur confiance, leur vigilance et leur participation active au programme OSIAP 2021 !**

Rédaction : Maryse Lapeyre-Mestre et Émile Jouanjus, CÉIP-A de Toulouse  
 CÉIP-A, Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse  
 Tél : 05.62.26.06.90. Fax : 05.61.14.69.26. Adresse électronique : [ceip.addictivite@chu-toulouse.fr](mailto:ceip.addictivite@chu-toulouse.fr)

## Annexe 6 : Résultats de l'enquête ASOS de 2022

### RÉSULTATS 2021

En 2022, 107 pharmacies sur 1422 ont participé à l'enquête (taux de participation : 7,5 %) et 338 malades ont été inclus.



Nombre moyen de malades par pharmacie par semaine (2006-2022)

#### PRESCRIPTEURS

Les médecins libéraux représentaient 83,7 % des prescripteurs, les hospitaliers 16,3 %.

Dans 84 % des cas, le prescripteur était généraliste, dans 16 % des cas, un autre spécialiste (oncologue : 6,8 %, chirurgien : 2,1 %, hépato-gastroentérologue : 1,2 %, urgentiste : 0,9 %, algologue : 0,9 %, autres : 4,1 %).

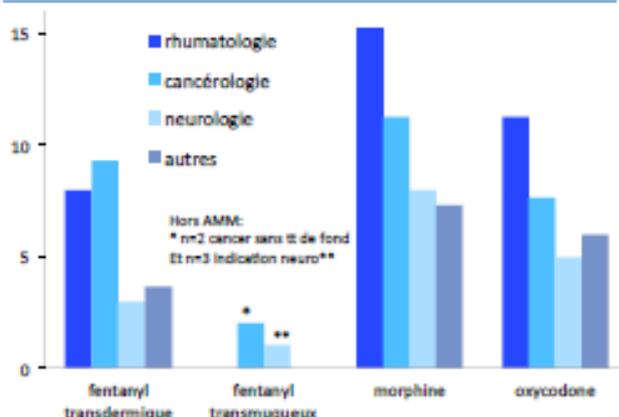
#### MÉDICAMENTS

Les médicaments les plus prescrits sont :

- par DCI : morphine (40,3 % vs 35,6 % en 2021), oxycodone (30,6 % vs 33,9 % en 2021) et fentanyl (28,2 % vs 29,6 % en 2021).

- par spécialité : Skenan® (18,7 %), Actiskenan® (17,4 %) Oxycontin® (15,4 %), Oxynorm(oro)® (15,4 %) et Durogesic® (14,1 %). Il s'agissait d'un nouveau traitement dans 28,8 % des cas, d'un traitement de plus d'un an dans 41,3 % des cas.

#### PRESCRIPTION (%) DES MÉDICAMENTS PAR INDICATION



La méthadone a été prescrite chez deux malades (0,7 %) pour des indications oncologiques.

Conformité des ordonnances	%
ordonnance sécurisée	96,2
posologie en lettres	92,2
carré de sécurité rempli	92,9
espace étroit dernière ligne/signature	68,9

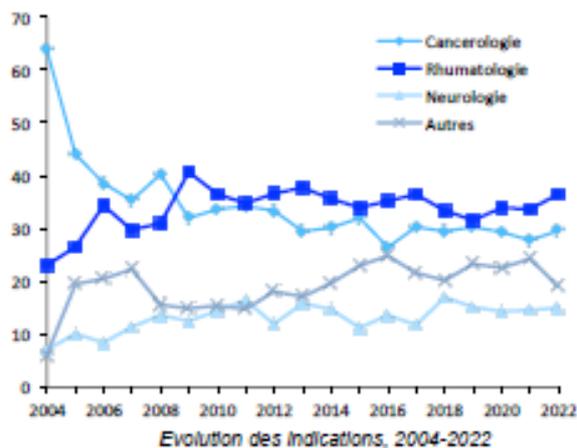
#### CARACTÉRISTIQUES DES MALADES

Il y avait 58 % de femmes et 42 % d'hommes.

L'âge moyen était de 67,7 ans (médiane : 68 ; extrêmes : 18 - 105 ans) ; 38,4 % avaient 75 ans ou plus.

#### INDICATIONS

Dans 66 % des cas, il s'agissait d'une douleur chronique, dans 17,8 % des cas, d'une douleur aiguë et dans 1,2 % des cas, les deux.



#### CONCLUSION

En 2022, les prescriptions de morphine sont en hausse, devant l'oxycodone puis le fentanyl. Elle est majoritairement prescrite dans les indications rhumatologiques et oncologiques. Les prescriptions d'oxycodone sont en baisse dans les indications oncologiques et « autres ».

Les prescriptions de fentanyl sont stables mais avec une hausse des indications oncologiques, tant pour la forme transdermique que transmuqueuse.

Il y a toujours des prescriptions hors AMM de fentanyl transmuqueux, mais les posologies sont mieux respectées.

Toutes molécules confondues :

- Les indications rhumatologiques et oncologiques sont majoritaires et en hausse,

- Les indications neurologiques sont stables et les indications « autres » diminuent, la morphine et l'oxycodone étant les principales molécules prescrites dans cette indication.

Le réseau des centres d'Addictovigilance remercie chaleureusement tous les pharmaciens ayant participé à l'enquête ASOS 22

Enquête réalisée avec le soutien de l'ANSM

## Annexe 7 : Protocole de l'étude observationnelle

### **Protocole d'étude**

Titre du projet : Etude observationnelle en officine visant à améliorer la prise en charge et le conseil de patients traités par un antalgique opioïde.

Domaine scientifique : pharmaco-épidémiologie.

Chercheur titulaire responsable du projet : Pr Anne ROUSSIN

Autres chercheurs participants au projet : Marina SEGONNE, travail de thèse d'exercice de pharmacie.

Lieux de recherche où l'étude va être conduite : Pharmacie de la Gare, Castres ; Pharmacie du Stade, Castres.

Objectif principal : Evaluer les modalités d'usage et les connaissances des patients vis-à-vis de leur médicament antalgique opioïde et identifier les lacunes sur lesquelles le pharmacien pourra intervenir afin d'éviter le développement d'une addiction.

#### **I. DESCRIPTION SOMMAIRE DU PROJET**

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

En 2015, près de 10 millions de Français (soit 17,1 % de la population) ont eu une prescription d'antalgiques opioïdes, un chiffre qui serait en hausse ces dernières années. L'utilisation d'antalgiques opioïdes a permis d'améliorer la prise en charge de la douleur en France.

Cependant, les opioïdes sont à l'origine de troubles d'usages aux conséquences parfois dramatiques : abus, mésusage, addiction, décès. Les Etats-Unis sont d'ailleurs touchés pour une crise sanitaire marquée par un nombre important de décès imputables à la consommation de ces médicaments.

Afin de prévenir ce type de situation en France, le Ministère des Solidarités et de la Santé a mandaté la HAS (Haute Autorité de Santé) pour mettre en place des recommandations visant à promouvoir le bon usage des opioïdes antalgiques et prévenir tout risque de mésusage et d'addiction.

##### **Objectif :**

Objectif principal : Evaluer les modalités d'usage et les connaissances des patients vis-à-vis de leur médicament antalgique opioïde et identifier les lacunes sur lesquelles le pharmacien pourra intervenir afin de limiter le développement d'une addiction.

Objectif secondaire : Transmettre des informations aux patients à l'oral et/ou par l'intermédiaire d'un flyer.

**Conflits d'intérêts :** Aucun

## **II. MATERIELS ET METHODES**

### **A. Participants**

Patients de la Pharmacie de la gare et de la Pharmacie du stade se présentant avec une ordonnance sur laquelle figure un antalgique opioïde (première délivrance ou renouvellement).

**Mode de recrutement :** Au comptoir

**Lieu du recrutement :** Pharmacie de la Gare et Pharmacie du Stade, Castres.

**Critères de sélection :**

- Critères d'inclusion : Présence d'au moins un antalgique opioïde sur une ordonnance.
- Critères d'exclusion : Aucun

**Indemnisation :** Non

### **B. Méthodes**

**Description du protocole :** Enquête auprès des patients qui consomment des antalgiques opioïdes « faibles ou forts ».

Distribution d'un questionnaire anonyme comprenant 12 questions et un espace d'expression libre chez des patients se présentant à l'officine avec une prescription contenant un antalgique opioïde.

Ce questionnaire peut, au choix, être rempli :

- À l'officine avec la pharmacienne réalisant sa thèse d'exercice dans un espace de confidentialité
- À l'officine directement au comptoir au moment de la facturation par un membre de l'équipe officinale
- Au domicile puis à ramener à l'officine

Le questionnaire est proposé par un membre de l'équipe officinale après explication de son contenu, des objectifs de l'étude et du contexte de la thèse. Une présentation de la

thèse et de l'étude est également présente au début du questionnaire. Le patient est libre de refuser d'y répondre ou de le rendre.

Une fois les questionnaires récupérés, les résultats seront consignés dans un tableur Excel :

- Durée de la prise
- Motif de prescription
- Effets secondaire désirables
- Augmentation des doses
- Notion de surdosage
- Arrêt du traitement
- Stockage et élimination
- Voyage
- Distribution d'un flyer

**Matériels utilisés :**

- Questionnaires papier
- Fichiers Excel dont seuls les chercheurs participants à l'étude auront accès

**Lieu où l'étude va être conduite :** Pharmacie de la Gare et Pharmacie du Stade, Castres.

**Calendrier de l'étude :** La période de sollicitation et de l'étude sera de 7 mois : du 1<sup>er</sup> mars au 30 septembre 2023.

**Analyse des données :** Les résultats issus du questionnaire seront renseignés dans un fichier Excel auquel seuls les chercheurs participants à l'étude pourront avoir accès.

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

Bénéfices de l'étude :

- Recenser les modalités d'usage et les connaissances des patients consommateurs d'antalgiques opioïdes
- Détecter le mésusage

- Améliorer la prise en charge des patients
- Récolter des données permettant d'identifier les points sur lesquels le pharmacien pourra insister afin d'accompagner au mieux le patient

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

#### **D. Vigilance/Arrêt prématuré de l'étude**

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

### **III. Traitement des données – Respect de la vie privée du participant**

#### **A. Confidentialité**

**Procédé d'anonymisation** : le questionnaire ne demande pas au patient de renseigner son Nom et Prénom.

Les données exposées dans la rédaction de la thèse ne comprendront aucune trace des noms des patients.  
Les téléphones, adresse ou mail ne sont pas collectés.

**Personnes ayant accès aux données :**

- Pr Anne ROUSSIN, PU-PH pharmacologie faculté de pharmacie, centre d'addictovigilance CHU de Toulouse, Pharmacoépidémiologie (CIC 1436)
- Marina SEGONNE, travail de thèse d'exercice de pharmacie

**B. Archivage**

Les données (tableau Excel et questionnaires) seront détruites.

## Annexe 8 : Questionnaire patient

### **Etude pour améliorer la prise en charge et le conseil des patients traités par un antalgique (antidouleur) opioïde.**

Bonjour,

Dans le cadre de ma thèse de pharmacie, je m'intéresse à la prise d'antalgiques (antidouleurs) contenant du tramadol, de la codéine, de la poudre d'opium, de la morphine et ses dérivés.

Ce questionnaire va permettre de recenser les modalités d'usage de ces médicaments ainsi que les connaissances des patients sur leur traitement antalgique opioïde.

Le but étant d'améliorer la prise en charge de ces patients et de les accompagner tout au long de leur traitement (de la première prescription à l'arrêt définitif).

Les données recueillies vont aider à identifier les points sur lesquels insister afin d'accompagner au mieux les patients sous opioïdes et éviter le développement d'une addiction.

Dans un premier temps, ce questionnaire va aider le patient à voir les connaissances qu'il a sur son traitement antidouleur. Ensuite, le pharmacien va analyser les réponses et en discuter avec le patient.

Voici une liste des noms de médicaments contenant une molécule de la famille des opioïdes :

- **Palier 2** : ANTARENE CODEINE, CLARADOL CODEINE, CODOLIPRANE, DAFALGAN CODEINE, KLIPAL CODEINE, CONTRAMAL, CONTRAMAL LP, IXPRIM, IZALGI, LAMALINE, OROZAMUDOL, TOPALGIC, TOPALGIC LP, TRAMADOL, TRAMADOL LP, TRAMADOL/PARACETAMOL, ZALDIAR, ZAMUDOL LP
- **Palier 3** : ACTISKENAN, DUROGESIC, FENTANYL, ORAMORPH, OXYCODONE, OXYCODONE LP, OXYCONTIN, OXYNORM, OXYNORMORO, SKENAN LP

Je vous remercie par avance de votre participation.

*Toutes les données recueillies seront rendues complètement anonymes. En aucun cas, votre nom apparaîtra dans la thèse.*

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

*Pour chaque item, veuillez cocher les réponses vraies.*

SEGONNE Marina

**1) Parmi la liste de médicaments ci-dessus, lequel ou lesquels prenez-vous ?**

.....

**2) Depuis combien de temps ?**

.....

**3) Pour quelles raisons avez-vous pris ce médicament ? (Précisez le type de douleur)**

.....

**4) Quel(s) effet(s), autre que le soulagement des douleurs, votre traitement antalgique opioïde vous procure-t-il ?**

- Il m'apporte un bien-être mental, je me sens mieux lorsque je le prends
- Je me sens dépendant(e) de ce médicament (cette sensation peut prendre plusieurs formes : sensation de manque si l'on retarde la prise, une forte envie de reprendre le médicament, entre deux prises des signes tels que des tremblements, de l'anxiété, de l'agitation, des sueurs...)
- Autre (précisez)  
.....  
.....
- Aucun

**5) Vous est-il déjà arrivé d'augmenter la dose de votre médicament ? (Prendre plus de comprimés dans la journée que ce qui vous a été prescrit ?)**

- Oui
- Non

**6) Si oui, expliquez-moi pourquoi :**

- Mes douleurs ne sont pas suffisamment soulagées par la dose prescrite
- Autre (expliquez)

.....  
.....

**7) Quelles sont les propositions vraies en lien avec la notion de surdosage aux opioïdes :**

- Après l'arrêt de mon traitement, reprendre la dernière dose prescrite par mon médecin peut provoquer un surdosage
- Augmenter la dose de mon traitement sans l'avis d'un professionnel de santé peut provoquer un surdosage
- Des difficultés respiratoires et une somnolence doivent m'amener à consulter rapidement un médecin
- Il peut être utile de prévenir mes proches de la prise de mon traitement antalgique opioïde
- La Naloxone est l'antidote utilisé lors d'une surdose aux opioïdes

**8) Le traitement est terminé :**

- Mon médecin ou mon pharmacien m'a précisé si je peux arrêter d'un coup la prise de ce médicament
- Je demande à mon médecin ou à mon pharmacien si je dois faire un arrêt progressif de mon traitement et les modalités de cet arrêt
- J'arrête de prendre mon médicament sans en informer mon médecin ou mon pharmacien.

**9) Concernant le stockage du ou des médicaments :**

- Ils sont visibles et facilement accessibles par tout le monde, notamment les enfants (par exemple, sur la table de la cuisine, du salon, la table de chevet, le lavabo de la salle de bain...)
- Ils sont rangés dans un endroit fermé (éventuellement à clé), en hauteur et difficiles d'accès (surtout pour les enfants). Le médicament n'est pas visible.
- Autre (précisez la façon dont vous stockez vos médicaments)  
.....  
.....

**10) Le traitement est terminé. Il vous reste des comprimés et/ou des boîtes entières non utilisés. Que faites-vous ?**

- Je garde les médicaments restants chez moi
- Je pourrai les réutiliser si la douleur revient
- Je peux les donner à des proches s'ils ressentent une douleur
- Je les ramène dans une officine afin qu'ils soient détruits

**11) Suivant le pays dans lequel je souhaite voyager :**

- Il faut demander une autorisation spéciale
- Tous les médicaments sont concernés par une demande d'autorisation
- Je me renseigne auprès de mon pharmacien

**12) Un flyer résumant les principales informations concernant les effets indésirables et le risque d'addiction de votre traitement a été créé. Souhaitez-vous vous en procurer un ?**

- Oui
- Non

Si non, pourquoi ? .....

**13) Commentaires libres** (si vous souhaitez partager une information ou un ressenti vis-à-vis de votre traitement)

## Je prends des médicaments antalgiques (antidouleurs) opioïdes

Les antalgiques opioïdes contiennent de la codéine, du **tramadol**, de la poudre d'opium, de la morphine, de l'oxycodone ou du fentanyl.

**Ces médicaments antidouleurs présentent des effets indésirables et il est nécessaire de suivre les recommandations de mon médecin et de mon pharmacien pour les gérer et éviter le développement d'une addiction.**

### Comment bien utiliser mon médicament ?

- ✓ Je respecte la posologie et la durée du traitement prescrite par mon médecin
- ✓ Je n'augmente jamais seul les doses de mon médicament car un surdosage est vite arrivé et peut être dangereux. Si mes douleurs ne sont pas suffisamment soulagées, je consulte mon médecin pour adapter mon traitement.
- ✓ Je n'arrête pas brutalement mon médicament antalgique car cela peut entraîner des signes de sevrage (anxiété, sensation de manque, transpiration, douleurs musculaires, insomnies, tremblements, agitation...)
- ✓ Je demande l'avis de mon médecin pour la conduite de véhicules.

### Comment stocker et éliminer mon médicament ?

- ✓ Je stocke mon médicament à l'abri des regards, dans un endroit clos afin qu'il ne soit pas visible et accessible par une autre personne (surtout les enfants).
- ✓ S'il me reste des médicaments à la fin de mon traitement ou lors d'un changement de dosage, je les ramène dans une pharmacie pour qu'ils soient détruits.
- ✓ Je ne propose jamais mon traitement à une personne de mon entourage.
- ✓ Je ne réutilise pas ce médicament sans l'avis de mon médecin.

### Comment voyager avec mon médicament ?

Parmi les médicaments antalgiques opioïdes, certains ont le statut de stupéfiants. Les conditions de transport sont différentes en fonction des pays. Demandez à votre pharmacien les modalités à respecter avant votre départ.

### Conseils pour l'arrêt du traitement

- Programmer avec mon médecin l'arrêt progressif (diminution des doses) et établir un plan personnalisé fixant mes objectifs et les bénéfices de l'arrêt.
- Savoir identifier les symptômes de sevrage lors de la diminution des doses et en informer mon médecin : anxiété, sensation de manque, transpiration, douleurs musculaires, insomnies, tremblements, agitation...).
- Demandez conseil à votre pharmacien.

Annexe 10 : Echelle Opioid Risk Tool (ORT)



ECHELLE ORT : EVALUATION DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE

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

Faire la somme des points pour les 5 questions selon le genre du patient. Si le score est compris entre 0 et 3, le risque est faible ; si le score est compris entre 4 et 7, le risque est modéré ; si le score est > 7, le risque est élevé.

Un score modéré à élevé n'est pas une contre-indication à la prescription d'un antalgique opioïde si celui-ci est indiqué dans cette douleur modérée à sévère. En revanche, une surveillance régulière à chaque consultation est recommandée avec par exemple l'échelle POMI.

Référence : Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. Pain Medicine. 2005;6:432-42.

## Annexe 11 : Echelle Prescription Opioid Misuse Index



### ECHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

**ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS :**  
codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone

Oui Non

Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en **QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE**, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?

Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur **PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S)** sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?

Avez-vous déjà eu besoin de faire **RENOUVELER VOTRE ORDONNANCE** de ce/ces médicament(s) anti-douleur **PLUS TÔT QUE PRÉVU** ?

Avez-vous déjà eu la **SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT** après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?

/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour **SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR** ?

Avez-vous déjà **CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS**, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?

Score :

Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est  $\geq 2$ , il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.

Annexe 12 : Echelles verbale simple (EVS) d'évaluation de la douleur

**EVS**  
**Schéma Verbal Simple**

Pour préciser l'importance de votre douleur répondez en entourant la réponse correcte pour chacun des 3 types de douleur :

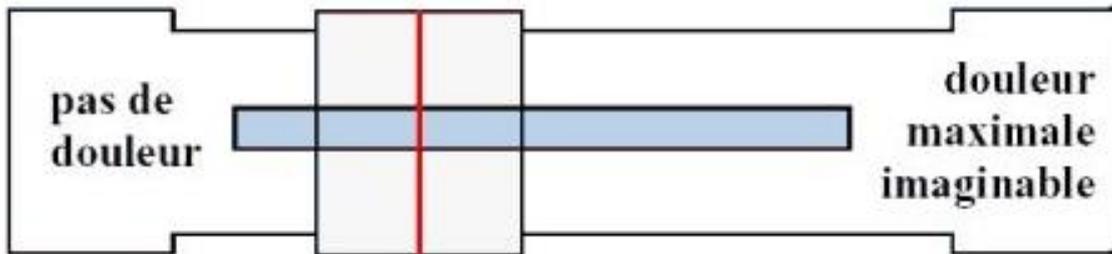
<b>Douleur Au moment présent</b>	<b>0</b> absente	<b>1</b> faible	<b>2</b> modérée	<b>3</b> intense	<b>4</b> extrêmement intense
<b>Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours</b>	<b>0</b> absente	<b>1</b> faible	<b>2</b> modérée	<b>3</b> intense	<b>4</b> extrêmement intense
<b>Douleur la plus intense Depuis les huit derniers jours</b>	<b>0</b> absente	<b>1</b> faible	<b>2</b> modérée	<b>3</b> intense	<b>4</b> extrêmement intense

Echelle téléchargée sur le site [www.sfetd-douleur.org](http://www.sfetd-douleur.org)

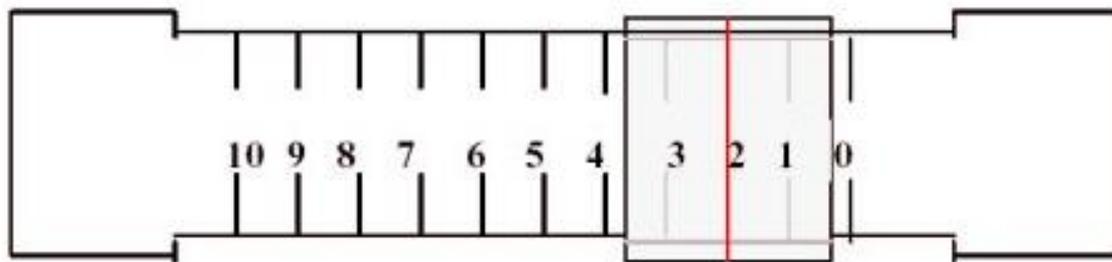


Annexe 13 : Echelle visuelle analogique (EVA) d'évaluation de la douleur

FACE PATIENT :



FACE SOIGNANT :



## **BIBLIOGRAPHIE :**

1. reco\_opioides.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco\\_opioides.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf)
2. Franceinfo [Internet]. 2023 [cité 1 nov 2023]. Aux Etats-Unis, les autorités sont dépassées par la crise des opioïdes : « On déplore des victimes dans tout le pays ». Disponible sur: [https://www.francetvinfo.fr/monde/usa/aux-etats-unis-les-autorites-sont-depassees-par-la-crise-des-opioides-on-deploire-des-victimes-dans-tout-le-pays\\_5647250.html](https://www.francetvinfo.fr/monde/usa/aux-etats-unis-les-autorites-sont-depassees-par-la-crise-des-opioides-on-deploire-des-victimes-dans-tout-le-pays_5647250.html)
3. Roussin A, Soeiro T, Fouque C, Jouanjus E, Frauger E, Fouilhé N, et al. Increase of high-risk tramadol use and harmful consequences in France from 2013 to 2018: Evidence from the triangulation of addictovigilance data. *Br J Clin Pharmacol*. août 2022;88(8):3789-802.
4. Tous les antalgiques - Soulager avec des médicaments [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Soulager-avec-des-medicaments/Tous-les-antalgiques>
5. ROUSSIN Anne. Médicaments analgésiques (antalgiques) et traitement des douleurs. Support de cours pour les DFGSP3 de la faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse.
6. Livret-opioides-V3-ISBN-sept.20-BAT-1-200908.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2021/06/Livret-opioides-V3-ISBN-sept.20-BAT-1-200908.pdf>
7. VIDAL [Internet]. [cité 2 déc 2023]. VIDAL, Éclairer vos décisions médicales. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
8. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/publications/pain-research-forum/papers-of-the-week/paper/146236-revised-international-association-study-pain-definition-pain-concepts-challenges-and/>
9. Inserm [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Douleur · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
10. Douleur aiguë, chronique - Douleur [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Douleur-aigue-chronique>

11. Les douleurs par excès de nociception - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 1 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/les-douleurs-par-exces-de>
12. Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf [Internet]. [cité 4 mai 2023]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>
13. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses)
14. Skolnick P. The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018;58(1):143-59.
15. Volkow ND, Blanco C. The Changing Opioid Crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry.* janv 2021;26(1):218-33.
16. Opioid Misuse: A Global Crisis. *Value Health.* 1 févr 2021;24(2):145-6.
17. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 août 2023]. Opioïdes : éviter leur banalisation pour limiter les risques. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3326113/fr/opioides-eviter-leur-banalisation-pour-limiter-les-risques](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3326113/fr/opioides-eviter-leur-banalisation-pour-limiter-les-risques)
18. ANSM. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques.
19. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cité 21 août 2023]. La pharmacovigilance. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/la-surveillance-des-medicaments/article/la-pharmacovigilance>
20. Addictovigilance [Internet]. [cité 21 août 2023]. Addictovigilance. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/>
21. Addictovigilance [Internet]. [cité 26 août 2023]. DTA. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/dta/>
22. Addictovigilance [Internet]. [cité 26 août 2023]. OSIAP. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>
23. Addictovigilance [Internet]. [cité 26 août 2023]. OPPIDUM. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/oppidum/>

24. Addictovigilance [Internet]. [cité 26 août 2023]. DRAMES. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/drames/>
25. Addictovigilance [Internet]. [cité 26 août 2023]. ASOS. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/asos/>
26. Auriacombe M, Serre F, Fatséas M. 6. Le craving : marqueur diagnostique et pronostique des addictions ? In: Traité d'addictologie [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2016 [cité 31 août 2023]. p. 78-83. (Traités; vol. 2e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/traites-d-addictologie--9782257206503-p-78.htm>
27. Comment éviter le surdosage de médicaments ? [Internet]. Sante-pratique-paris. 2022 [cité 31 août 2023]. Disponible sur: <https://sante-pratique-paris.fr/medicament/surdosage-medicaments/>
28. Que nous dit la science des addictions ? | MILDECA [Internet]. [cité 31 août 2023]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/que-nous-dit-la-science-des-addictions>
29. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr. janv 2010;68(1):3-11.
30. Tassin JP. Neurobiologie de l'addiction : proposition d'un nouveau concept. Inf Psychiatr. 2007;83(2):91-7.
31. Chevalier C, Nguyen A, Nougier I, Villéger P. Comprendre le phénomène de l'addiction. Actual Pharm. 1 mars 2015;54(544, Supplement):1-5.
32. Strand MA, Eukel H, Burck S. Moving opioid misuse prevention upstream: A pilot study of community pharmacists screening for opioid misuse risk. Res Soc Adm Pharm. 1 août 2019;15(8):1032-6.
33. Bach P, Hartung D. Leveraging the role of community pharmacists in the prevention, surveillance, and treatment of opioid use disorders. Addict Sci Clin Pract. 2019;14:30.
34. Murphy L, Babaei-Rad R, Buna D, Isaac P, Murphy A, Ng K, et al. Guidance on opioid tapering in the context of chronic pain: Evidence, practical advice and frequently asked questions. Can Pharm J CPJ. 8 févr 2018;151(2):114-20.
35. CBIP [Internet]. [cité 31 oct 2023]. Folia | Sevrage progressif des opioïdes dans le cadre de douleurs chroniques. Disponible sur: <https://www.cbip.be/fr/articles/3624?folia=3622>

36. Khan NF, Bateman BT, Landon JE, Gagne JJ. Association of Opioid Overdose With Opioid Prescriptions to Family Members. *JAMA Intern Med.* sept 2019;179(9):1186-92.

## **TITRE ET RESUME EN ANGLAIS :**

### **SAFE USE OF OPIOID ANALGESICS : AN OBSERVATIONAL STUDY CONDUCTED IN PHARMACY**

Opioid analgesics are at risk of misuse, addiction, abuse and death. Prevention of problematic use of these medications requires that treated patients must be aware of the need to respect the prescribed dosage, duration and methods of stopping their treatment. In addition, their entourage must not have access to these medications which must be returned to the pharmacist at the end of treatment. We carried out an observational study of the knowledge of patients treated with analgesics on the safe use of their medications. This study was based on the filling out a self-questionnaire offered to patients in two pharmacies and 31 patients responded to the questionnaire (average age of 57 years, majority of women (55%)). The vast majority (84%) were chronic users of these medications (more than 10 years for 26%) and 38% of them felt dependent, 23% increased the prescribed dose, 19% did not know the signs of overdose, and 46% would give their medication to relative in case of pain. The distribution of a flyer presenting the important points to know about the safe use of opioid analgesics to patients receiving such treatment for the first time made it possible to significantly improve the proportion of correct responses to the questionnaire.

In order to prevent problematic uses of opioid analgesics, these results lead us to suggest that the provision of information on the safe use of opioid analgesics when they are dispensed in pharmacies should be followed by a verification of the acquisition of this knowledge.

**AUTEUR :** SEGONNE Marina

**TITRE :** BON USAGE DES ANTALGIQUES OPIOIDES : ETUDE OBSERVATIONNELLE EN OFFICINE

**DIRECTEUR DE THESE :** ROUSSIN Anne

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Toulouse, 11 janvier 2024

---

**RESUME en français**

Les antalgiques opioïdes sont à risque de mésusage, d'addiction, d'abus et de décès. La prévention des usages problématiques de ces médicaments nécessite que les patients traités aient connaissance de la nécessité de respecter la posologie prescrite, la durée et les modalités d'arrêt du traitement. De plus, leur entourage ne doit pas avoir accès à ces médicaments qui devront être ramenés au pharmacien à la fin du traitement. Nous avons effectué une étude observationnelle des connaissances des patients traités par antalgiques sur le bon usage de leurs médicaments. Cette étude était basée sur le remplissage d'un auto-questionnaire proposé aux patients dans deux pharmacies et 31 patients ont répondu au questionnaire (âge moyen de 57 ans, majorité de femmes (55%)). La grande majorité (84%) étaient des usagers chroniques de ces médicaments (plus de 10 ans pour 26%) et 38% d'entre eux se sentaient dépendant, 23% augmentaient la dose prescrite, 19% ne connaissaient pas les signes de surdosage opioïde, et 46% donneraient leur médicament à un proche en cas de douleur. La distribution d'un flyer présentant les points importants à connaître sur le bon usage des antalgiques opioïdes à des patients recevant pour la première fois un tel traitement a permis d'améliorer nettement la proportion de bonnes réponses au questionnaire.

Afin de prévenir les usages problématiques des antalgiques opioïdes, ces résultats conduisent à proposer que la délivrance d'information sur le bon usage des antalgiques opioïdes lors de leur dispensation en pharmacie soit suivie d'une vérification de l'acquisition de ces connaissances.

---

**TITRE et résumé en anglais au recto de la dernière page**

---

**MOTS-CLES :** antalgiques opioïdes, mésusage, abus, dépendance, addiction, bon usage, pharmacien.

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Pharmacie

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE :**

Université Toulouse III – Paul Sabatier

UFR de santé – Département des sciences pharmaceutiques

35 chemin des Maraichers

31400 Toulouse