



**HAL**  
open science

# Quelles leçons tirer de la crise des opioïdes aux États-Unis : le Pharmacien peut-il contribuer à éviter une telle situation en France ?

Pierre-Étienne Charcot

## ► To cite this version:

Pierre-Étienne Charcot. Quelles leçons tirer de la crise des opioïdes aux États-Unis : le Pharmacien peut-il contribuer à éviter une telle situation en France?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03597417

**HAL Id: dumas-03597417**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03597417v1>**

Submitted on 4 Mar 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 12 juillet 2021

par  
**Pierre-Etienne CHARCOT**

**Quelles leçons tirer de la crise des opioïdes  
aux États-Unis : Le Pharmacien peut-il  
contribuer à éviter une telle situation en  
France ?**

Directeur de thèse : **M. David BALAYSSAC**

**Jury :**

Président : **M. David BALAYSSAC**

MCU-PH, HDR, UFR Pharmacie de  
Clermont-Ferrand

Membres : **M. Vincent GAUMET**

Professeur des Universités, UFR  
Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M. Leandro MALLET**

Docteur en Pharmacie, Directeur  
d'officine à Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2021

N°

THÈSE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement  
le 12 juillet 2021

par  
**Pierre-Etienne CHARCOT**

**Quelles leçons tirer de la crise des opioïdes  
aux États-Unis : Le Pharmacien peut-il  
contribuer à éviter une telle situation en  
France ?**

Directeur de thèse : **M. David BALAYSSAC**

**Jury :**

Président : **M. David BALAYSSAC**

MCU-PH, HDR, UFR Pharmacie de  
Clermont-Ferrand

Membres : **M. Vincent GAUMET**

Professeur des Universités, UFR  
Pharmacie de Clermont-Ferrand

**M. Léandro MALLET**

Docteur en Pharmacie, Directeur  
d'officine à Clermont-Ferrand

## **REMERCIEMENTS**

A Mr David Balayssac, merci de m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, de m'avoir orienté et aidé à la rédaction de ce sujet ainsi que de présider ce jury.

A Mr Vincent Gaumet, d'avoir accepté de faire partie de ce jury, merci d'avoir consacré de votre temps.

A Mr Leandro Mallet, d'avoir accepté de faire partie de ce jury, une raison de plus de te remercier.

A ma famille, qui m'a toujours soutenue dans mes études et dans la vie.

A mes amis, pour toutes les péripéties vécues ensemble et celles à venir.

## TABLE DES MATIERES

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	<b>10</b>
<b>II. RAPPELS SUR LES OPIOÏDES</b> .....	<b>11</b>
<i>II.1. Historique</i> .....	<i>11</i>
<i>II.2. La douleur</i> .....	<i>12</i>
II.2.1. Définition de la douleur .....	12
II.2.2. Classification des douleurs .....	13
II.2.3. Physiopathologie de la douleur .....	13
II.2.4. Évaluation de la douleur .....	15
<i>II.3. Les médicaments de prise en charge de la douleur</i> .....	<i>18</i>
II.3.1. Mécanismes d'action des opioïdes .....	19
II.3.1.1. Les récepteurs opioïdiques .....	19
II.3.1.2. Propriétés pharmacologiques des opioïdes .....	21
II.3.2. Pharmacologie des antalgiques opioïdiques .....	23
II.3.2.1. Les antalgiques de palier II .....	24
II.3.2.2. Les antalgiques de palier III .....	26
II.3.2.3. Autres opioïdes non antalgiques .....	29
II.3.2.4. Informations complémentaires sur les opioïdes .....	32
<i>II.4. Législation des opioïdes</i> .....	<i>35</i>
II.4.1. Conditions de prescription .....	35
II.4.2. Conditions de délivrance .....	37
II.4.3. Transcriptions et enregistrements .....	38
II.4.4. Comptabilité .....	39
<i>II.5. Troubles addictifs liés aux opioïdes</i> .....	<i>41</i>
II.5.1. Troubles liés à l'usage des opioïdes .....	41
II.5.2. Sevrage des opioïdes .....	42
II.5.3. Surdose aux opioïdes .....	42
<b>III. LA CRISE AUX ÉTATS-UNIS</b> .....	<b>43</b>
<i>III.1. Généralités</i> .....	<i>43</i>
III.1.1. Chronologie de la crise .....	43
III.1.2. Démographie de la crise .....	44
III.1.3. Impact économique de la crise .....	46
<i>III.2. Acte 1 : l'élargissement de la prescription d'opioïdes</i> .....	<i>46</i>
<i>III.3. Acte 2 : l'essor des usages hors du cadre médical</i> .....	<i>47</i>
<i>III.4. Acte 3 : le report des consommations vers l'héroïne et les opioïdes de synthèse</i> .....	<i>48</i>
<i>III.5. Le déficit de traitements et de prise en charge</i> .....	<i>50</i>
<b>IV. APPORT DU PHARMACIEN ET DES INSTITUTIONS EN FRANCE DANS LE CONTRÔLE DE LA SITUATION</b> .....	<b>52</b>
<i>IV.1. Dispenser et suivre des traitements de substitution aux opiacés</i> .....	<i>52</i>
IV.1.1. Introduction .....	52
IV.1.2. MSO .....	52
IV.1.2.1. BHD .....	53
IV.1.2.2. Suboxone® .....	54
IV.1.2.3. Méthadone .....	55
IV.1.2.4. Sulfate de Morphine .....	57
IV.1.3. TSO .....	57
IV.1.4. Cas particuliers .....	59
IV.1.4.1. Arrêt du MSO et changement de molécule .....	59
IV.1.4.2. Aspects psychiatriques .....	60
IV.1.4.3. Aspects algiques .....	61
IV.1.4.4. Grossesse .....	61

IV.1.4.5. Mésusage.....	62
IV.1.5. Élargir l'information et l'accès à la Naloxone .....	62
IV.1.6 Pharmacien et pharmacovigilance.....	65
IV.1.6.1. Les obligations de signalement .....	65
IV.1.6.2. Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance.....	65
IV.1.7. Les limites rencontrées .....	66
<i>IV.2. La situation en France.....</i>	<i>66</i>
IV.2.1. Évolution des consommations d'antalgiques .....	66
IV.2.2. Le profil de patient.....	69
IV.2.3. Les actions de l'ANSM .....	69
<b>V. CONCLUSION.....</b>	<b>72</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>73</b>

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

### TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Les médicaments opioïdes</i> .....	19
<i>Tableau 2 : Doses maximales des opioïdes</i> .....	35
<i>Tableau 3 : Conditions de prescription et de délivrance des opioïdes classés comme stupéfiants ou assimilés</i> .....	37
<i>Tableau 4 : Conditions d'arrêt de la BHD et de la Méthadone</i> .....	60
<i>Tableau 5 : Actions de l'ANSM en place et actions à mettre en place (87)</i> .....	70

### FIGURES

<i>Figure 1 : Illustration de Papaver somniferum L.(6)</i> .....	11
<i>Figure 2 : Schématisation des voies de la douleur (12)</i> .....	15
<i>Figure 3 : Échelle numérique</i> .....	16
<i>Figure 4 : Échelle visuelle analogique</i> .....	17
<i>Figure 5 : Échelle verbale simple</i> .....	17
<i>Figure 6 : Les paliers de la douleur (15)</i> .....	18
<i>Figure 7 : Représentation schématique du récepteur <math>\mu</math> et de l'interaction avec la protéine G.(17)</i> .....	20
<i>Figure 8 : Représentation schématique de l'effet présynaptique des trois types de récepteurs et l'action post-synaptique du récepteur <math>\mu</math>.(19)</i> .....	21
<i>Figure 9 : Structures de la morphine et de ses dérivés (21)</i> .....	23
<i>Figure 10 : Structure de la codéine</i> .....	24
<i>Figure 11 : Structure du tramadol</i> .....	25
<i>Figure 12 : Structure de la morphine</i> .....	26
<i>Figure 13 : Structure de l'oxycodone</i> .....	27
<i>Figure 14 : Structure de l'hydromorphone</i> .....	27
<i>Figure 15 : Structure du fentanyl</i> .....	28
<i>Figure 16 : Structure de la nalbuphine</i> .....	28
<i>Figure 17 : Structure de la péthidine</i> .....	29
<i>Figure 18 : Structure du tapentadol</i> .....	29
<i>Figure 19 : Structure de la naloxone</i> .....	30
<i>Figure 20 : Structure de la naltrexone</i> .....	30
<i>Figure 21 : Structure du nalméfène</i> .....	31
<i>Figure 22 : Structure de l'héroïne</i> .....	31
<i>Figure 23 : Structure de la méthyl-naltrexone</i> .....	32
<i>Figure 24 : Structure du lopéramide</i> .....	32
<i>Figure 25 : Représentation d'une ordonnance de stupéfiants et de ses mentions (42)</i> .....	36
<i>Figure 26 : Représentation de la mention « délivrance en une seule fois »(43)</i> .....	37
<i>Figure 27 : Représentation de l'inscription au registre des entrées/sorties de stupéfiants (45)</i> .....	40
<i>Figure 28 : Critères du DSM-5</i> .....	41

<b>Figure 29 : Évolution du taux de mortalité par surdose d'opioïdes pour 100 000 habitants de 1999 à 2016 (52)</b> .....	44
<b>Figure 30 : Taux de mortalité lié aux opioïdes en milieu rural, par État, 2012-2016 (54) ...</b>	45
<b>Figure 31 : Évolution du nombre de décès par type d'opioïdes (52) .....</b>	49
<b>Figure 32 : Kit de Prenoxad (84) .....</b>	64

## LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé  
AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien  
ALD : Affection de Longue Durée  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
APS : American Pain Society  
BHD : Buprénorphine Haut Dosage  
BZD : Benzodiazépine  
CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues  
CEIP : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance  
CDC : Centers for Disease Control and Prevention (Centres de contrôle des maladies)  
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie  
DEA : Drug Enforcement Administration (Agence Fédérale Antidrogues)  
DDD : Defined Daily Dose (dose thérapeutique quotidienne)  
DSM-5 : 5ème version du Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders  
ELSA : Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie  
EN : Echelle Numérique  
EVA : Echelle Visuelle Analogique  
EVS : Echelle Verbale Simple  
FDA : Food and Drug Administration (administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments)  
IASP : International Association for the Study of Pain  
IM : Intra Musculaire  
MSO : Médicament de Substitution des Opiacés  
MST : Maladie Sexuellement Transmissible  
M3G : Morphine-3-Glucuronide  
M6G : Morphine-6-Glucuronide  
Nac : Noyau accumbens  
NEJM : The New England Journal of Medicine  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OTC : Over The Counter (par-dessus le comptoir)  
PLS : Position Latérale de Sécurité  
PPSI : Potentiel PostSynaptique Inhibiteur  
SCMR : Salle de Consommation à Moindre Risque  
SMR : Service Médical Rendu  
SNC : Système Nerveux Central  
SSNN : Syndrome de Sevrage Néonatal  
TSO : Traitement de Substitution des Opiacés  
USA : United States of America (Etats-Unis d'Amérique)  
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine  
VTA : Aire Tegmentale Ventrale

## I. INTRODUCTION

Le terme de crise des opioïdes décrit le phénomène se déroulant depuis plus de deux décennies aux États-Unis, avec l'augmentation de la consommation d'opioïdes. A l'origine utilisés dans un but de soulagement de la douleur chez les patients cancéreux en phase terminale, les opioïdes se sont vus prescrits pour traiter toutes les douleurs allant de la simple douleur aiguë à la douleur chronique. L'influence de grands groupes pharmaceutiques et le désir d'améliorer la prise en charge de la douleur a conduit les prescripteurs à l'utilisation massive de ces molécules dans la fin des années 1990. La hausse des prescriptions d'opioïdes a été le premier niveau de cette crise, parallèlement des sources illégales et non réglementées ont émergées, contribuant à l'augmentation du nombre de décès par surdoses aux opioïdes. En effet en 2016, on compte plus de 60 000 personnes décédées par overdoses. (1)

Depuis quelques années, les prescriptions d'opioïdes ont tendance à stagner voire diminuer. Néanmoins le regain de consommation d'héroïne et l'émergence de nouvelles molécules de plus en plus puissantes, comme le fentanyl et ses dérivés, contribuent à l'augmentation des décès par overdoses. (2)

Cette situation aux États-Unis a conduit la France à faire preuve de plus de vigilance et au renforcement de mesures préventives. Entre 2005 et 2016 le nombre de notifications d'intoxications aux opioïdes a presque triplé. En 2017, l'ANSM a établi une liste de mesures visant à limiter le mésusage des opioïdes en France, notamment par la formation des professionnels de santé dont fait partie le pharmacien. Cependant, la douleur, aiguë ou chronique doit continuer à être soulagée et sa prise en charge doit être améliorée, l'ANSM considérant ceci comme une « priorité de santé publique » au même titre que la prévention d'une crise des opioïdes similaire à celle se déroulant aux États-Unis. (3)

## II. Rappels sur les opioïdes

### II.1. Historique

Les opioïdes constituent une famille de produits qui dérivent de l'opium, récupéré par extraction du latex des capsules de *Papaver somniferum* (voir Figure 1) aussi appelé pavot à opium qui sera séché au soleil. Cette substance renferme plusieurs alcaloïdes dont le plus connu est la morphine, remède de référence dans le traitement de la douleur. (4) Le pavot à opium est un cultivar, il ne se retrouve pas à l'état sauvage, ses utilisations ont été transmises à travers les siècles. (5)



**Figure 1 : Illustration de *Papaver somniferum* L.(6)**

On retrouve des utilisations de ce pavot à opium dès l'antiquité, en -4000 avant JC les sumériens nommaient cette plante « Hul Gil », fleur de la joie. En Égypte, le Papyrus d'Ebers, considéré comme le traité médical de l'époque, fait mention de l'opium comme analgésique pour traiter les douleurs et sédatif pour calmer les enfants. A partir du XVème siècle, les « routes de l'opium » entre l'Asie et l'occident transforment l'usage de l'opium. Alors qu'en Asie il était traditionnellement ingéré ou infusé, les colons espagnols et hollandais importent avec eux leur culture du tabac ce qui aura pour effet de transformer l'usage de l'opium vers un nouveau mode de consommation dit « fumé », d'où naissent les nombreuses « fumeries à opium » fréquentées par toutes les couches de la société. (7)

Au début du XIXème siècle, l'allemand Friedrich Sertüner parvient à extraire de la plante la morphine, nom donné à cet alcaloïde en rapport à Morphée, dieu grec du sommeil. Et ce n'est qu'à la fin du siècle après des années d'utilisation à grandes échelles dans les conflits armés comme analgésiques ou dans des usages récréatifs pour ses propriétés euphorisante et sédatif que l'image d'un produit sans danger disparaît, suite à la publication

des données de décès par overdose. De là naîtra le paradoxe de l'héroïne, dérivé de la morphine par di-acétylation, commercialisée par Bayer en 1898 pour prendre en charge la tuberculose (antitussif puissant) et la dépendance à la morphine, sans créer d'accoutumance. L'héroïne se révélera encore plus addictogène que la morphine remplaçant la morphinomanie par l'héroïnomanie. Sur le plan international, on assiste alors à une prise de conscience et à la mise en place de mesures pour lutter contre la toxicomanie. (7)

Aujourd'hui, les opioïdes causent de graves dégâts individuels et sociaux. Ils sont notamment responsables de la majorité des décès dus aux surdoses de drogues et, en raison de leurs usages fréquents en injections intraveineuse, de la plupart des problèmes médicaux liés aux injections intraveineuses (abcès, hépatites, septicémie, endocardite, infection par le VIH).

## **II.2. La douleur**

### **II.2.1. Définition de la douleur**

D'après la définition officielle de l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ». La prise en charge de la douleur fait appel au ressenti du patient. Sans sa participation, il est difficile pour le professionnel de santé d'évaluer la douleur et son intensité et donc de juger de l'efficacité d'un traitement. Il doit y avoir une relation entre soignant et soigné basée sur la confiance, l'information et l'écoute. (8)

La douleur n'est pas un événement sensoriel isolé, on distingue quatre composantes de la douleur présentes quel qu'en soit la cause ou le mécanisme :

- **Sensori-discriminative** : capacité de détection, nature, localisation, intensité, durée. Très facile à apprécier grâce à des questions simples chez les patients éprouvant une douleur aiguë.
- **Affectivo-émotionnelle** : confère sa tonalité désagréable, elle dépend de la personnalité du patient et peut se prolonger vers l'anxiété, la dépression, en situation chronique.
- **Cognitive** : ensemble de processus mentaux influençant sa perception. Cette composante est propre à l'histoire du patient et son rapport à la douleur. Par exemple la consommation d'analgésique chez un soldat est divisée par deux, la douleur est plus supportable chez un soldat blessé que chez un civil blessé.
- **Comportementale** : manifestations verbales et non verbales comme par exemple les mimiques ou une attitude particulière. Pour une douleur très vive il y aura des manifestations très claires : cri, pleur, hurlement etc..., alors que pour une douleur moins intense il y aura des gestes, paroles, attitudes à prendre en compte.

En somme, la douleur va faire appel à une quantité de processus psychologiques, en plus d'une éventuelle lésion, qui ne seront pas appréhendés et exprimés de la même manière selon les patients. (9)

### **II.2.2. Classification des douleurs**

La douleur aiguë est limitée dans le temps et correspond à une « douleur signal d'alarme », en réponse à un stimulus nociceptif afin de sauvegarder l'intégrité de l'organisme. Au niveau des tissus périphériques anormaux, ce signal est généré puis transmis au cerveau en passant au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. La douleur est la plupart du temps causée par une maladie ou une lésion du système nerveux, elle a un rôle important de protection vis-à-vis d'un paramètre anormal. (10)

La douleur chronique est en général définie par une douleur qui dure depuis au moins 3 mois, certains professionnels poussant ce délai à 6 mois. Elle est d'une grande variabilité interindividuelle du fait du contexte, de l'état psychologique et de la signification de la douleur du patient. Les facteurs émotionnels et cognitifs sont prépondérants dans la perception de la douleur, cette dernière comprend un phénomène d'amplification central indépendant du stimulus douloureux. Ce phénomène explique le risque accru d'anxiété ou de dépression chez des patients douloureux chronique (11). Si la douleur chronique demeure malgré une prise en charge thérapeutique on la qualifie de syndrome douloureux chronique. La douleur a alors des répercussions dévastatrices sur les plans physiologique, psychologique et social.

On distingue plusieurs mécanismes de la douleur, qui diffèrent selon leur physiopathologie :

- La douleur par excès de nociception est la plus fréquemment rencontrée. Suite à une lésion tissulaire, les récepteurs nociceptifs envoient un influx douloureux en excès. La lésion peut être une blessure, coupure ou tout autre altération tissulaire. La plupart du temps elle demeure facilement localisable, superficielle et intense sauf cas de douleurs viscérales. Les antidouleurs et notamment les opioïdes sont généralement efficaces pour la prendre en charge.
- La douleur neuropathique est liée à un dysfonctionnement du système nerveux. Elle touche le cerveau, la moelle épinière et les nerfs se traduisant par des sensations difficiles à décrire, comme des brûlures ou des picotements, accompagnées ou non de décharges électriques brèves et intenses.
- La douleur nociplastique qui résulte de l'altération de la nociception malgré l'absence de lésion ou de maladie évidente, elle dépend du mécanisme de sensibilisation centrale. On retrouve l'algie vasculaire de la face, le syndrome de l'intestin irritable, l'algodystrophie ou encore la fibromyalgie comme exemple de douleurs nociplastique.
- La douleur psychogène est d'origine psychologique et peut être déclenchée par une idée fixe, une angoisse ou un traumatisme psychique. Elle est difficile à traiter si le patient n'en connaît pas l'origine.

### **II.2.3. Physiopathologie de la douleur**

La douleur, phénomène multifactoriel et complexe entre le stimulus et son intégration, se divise en 3 phases : la nociception, le relais au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière et l'intégration dans le cerveau.

### **La Nociception :**

On appelle nocicepteurs les récepteurs périphériques de la douleur qui sont présents au niveau de tous les tissus et organes. Une seule exception au niveau du cerveau dont seules les méninges en sont pourvues. Ces récepteurs sont reliés à des fibres nerveuses appelées « afférences primaires » liées à leurs corps cellulaires situés dans les ganglions rachidiens (voir Figure 2).

Les nocicepteurs sont activés par lésions tissulaires de manière directe et par des substances endogènes libérées par le tissu altéré de manière indirecte. Parmi ces substances on retrouve les prostaglandines, l'histamine, la sérotonine ou les radicaux libres entre autres.

La transmission depuis la périphérie vers la moelle épinière se fait par les voies afférentes périphériques. Elle est effectuée par des fibres nerveuses myélinisées de petit calibre nommées fibres A et amyéliniques nommées fibres C. Ces fibres rejoignent la moelle dorsale en passant par le ganglion spinal. Les fibres A prolongent les mécano-nocicepteurs stimulés par action mécanique et sont responsables de la transmission rapide. Contrairement aux fibres A, les fibres C prolongent d'autres nocicepteurs activés par des stimuli chimique, thermique et mécanique de manière lente. Cela explique la sensation de double douleur, la première similaire à une pique due aux fibres A et la deuxième plus lente s'apparentant à une brûlure suite à la stimulation des fibres C. (12)

### **Le relais au niveau de la corne dorsale :**

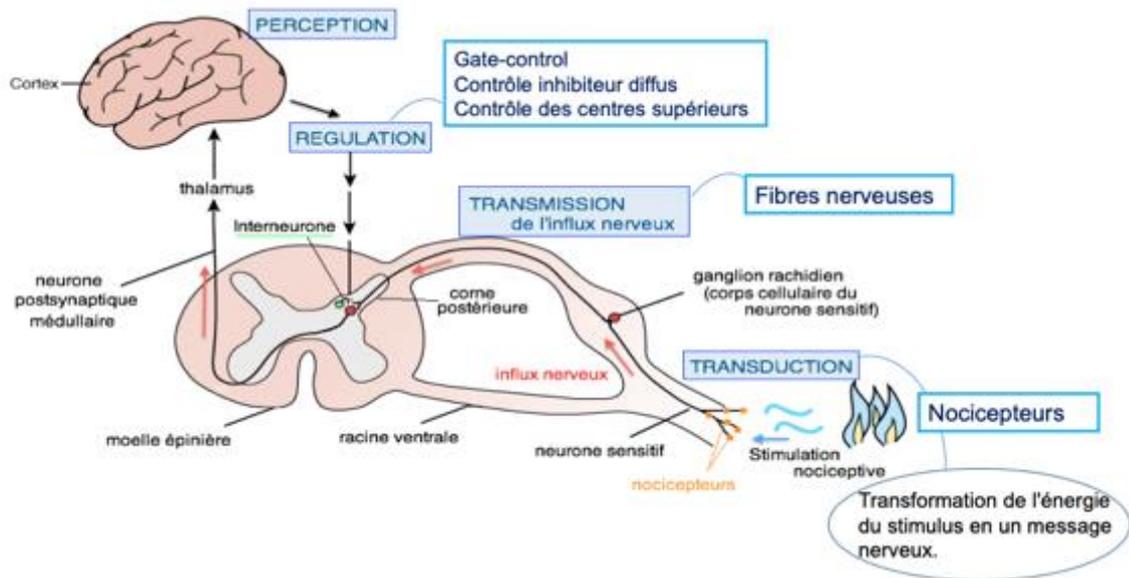
Au niveau de la moelle épinière les fibres afférentes rejoignent le Système Nerveux Central (SNC). Il y a réalisation d'un relais médullaire par les fibres A et C qui libèrent dans la fente synaptique deux molécules : le glutamate, puissant excitateur et la substance P, principal neuromédiateur de la douleur.

Le signal nociceptif emprunte alors des voies ascendantes en direction du thalamus (voir figure 2), on compte deux voies principales :

- Le faisceau spinothalamique : voie de la dimension sensorielle et discriminative de la douleur (nature, intensité et emplacement)
- Le faisceau spinoréticulaire : voie de la dimension émotionnelle et affective de la douleur (aspect désagréable, mécanisme de fuite et de défense). (12)

### **L'intégration dans le cerveau :**

A ce niveau et lors de l'intégration du signal douloureux, le corps prend conscience de la douleur et de sa localisation.



**Figure 2 : Schématisation des voies de la douleur (12)**

*Le stimulus active les nocicepteurs qui le transmettent via la corne dorsale de la moelle épinière en direction du thalamus où le stimulus est intégré.*

Il y a des systèmes de contrôle de la douleur, pour la plupart inhibiteur, qui régulent les voies nociceptives afférentes.

Au niveau spinal : Les messages nociceptifs des fibres A et C peuvent être stoppés lors de l'entrée au niveau de la moelle spinale par inhibition des fibres de gros calibres par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs véhiculant des messages non nociceptifs = théorie du gate-control (voir Figure 2).

De plus au niveau de la corne spinale, les endorphines qui sont des peptides endogènes, miment l'action de la morphine et se fixent sur les récepteurs opioïdiques, ce qui entraîne une inhibition au niveau de la corne.

Au niveau supraspinal : Des voies descendantes diminuent l'activité des neurones nociceptifs de la corne. Il y a également libération de neurotransmetteurs sous le contrôle des centres supérieurs du SNC, principalement la sérotonine et la norépinephrine qui induisent la libération d'opioïdes endogènes par les interneurones induisant l'inhibition du message douloureux. (12)

#### II.2.4. Évaluation de la douleur

Il existe trois principales méthodes pour évaluer la douleur chez l'adulte. De plus, le soignant doit également prendre en compte des indicateurs physiologiques :

- Cardio-vasculaires : hypertension, modification de la fréquence cardiaque (tachycardie), sudation
- Respiratoires : tachypnée, baisse de la SpO<sub>2</sub>, modifications d'amplitude et des mouvements respiratoires

- Comportement du patient : expression faciale, agressivité, apathie, d'autant plus pour les personnes âgées qui ont tendance à minimiser leur douleur ou chez les handicapées dont les sensations peuvent être modifiées voire inexistantes.

Ce qui va déterminer l'utilisation d'une échelle par rapport aux autres est la préférence du soignant mais aussi le patient et son contexte. En effet avec le même patient et pour la même douleur, la réponse peut être différente.

### **L'Échelle Numérique (EN)**

Le patient doit évaluer sa douleur sur une échelle (voir Figure 3) de 0 à 10 (ou 100). Le 0 étant l'absence de douleur et le 10 (ou 100) la douleur maximum imaginable. Le patient doit être pris en charge pour une douleur exprimée supérieure ou égale à 4 (ou 40) sur cette échelle. (13)

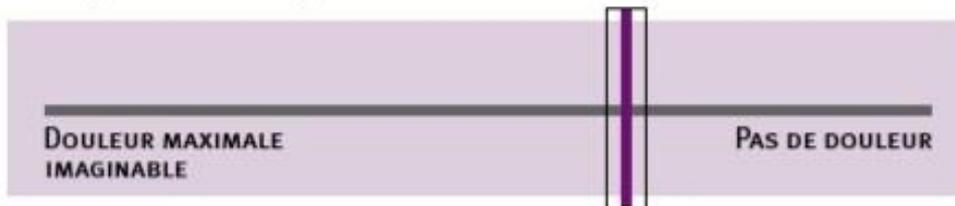


**Figure 3 : Échelle numérique**

### **L'Échelle Visuelle Analogique (EVA)**

Elle nécessite l'usage d'une règle à deux faces (voir Figure 4). L'une présentée au patient avec une ligne et un curseur que le patient va déplacer entre « douleur maximale imaginable » et « pas de douleur ». L'autre face, côté soignant est numérotée de 0 à 10 ou 0 à 100 affichant une échelle en correspondance à l'autre face. Le 0 étant là aussi la douleur la moins élevée, cette méthode reste sans doute la plus fiable dans l'évaluation de la douleur car facile à comprendre de par son aspect visuel pour le patient. Elle demande peu d'informations de la part du soignant pour être utilisée ce qui limite son influence sur le résultat du patient. Le patient doit comme pour l'EN être pris en charge pour une douleur exprimée supérieure ou égale à 4 (ou 40) sur cette échelle. (13)

### Face présentée au patient



### Face vue par le praticien

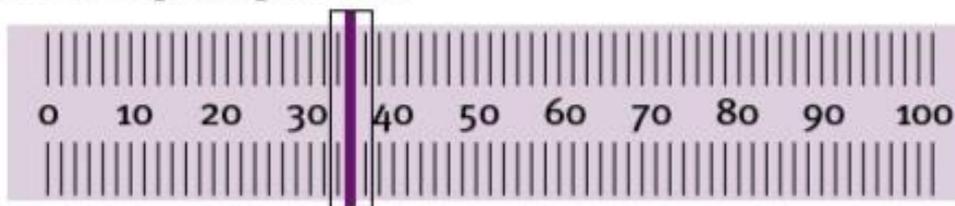


Figure 4 : Échelle visuelle analogique

### L'Échelle Verbale Simple (EVS)

L'EVS est une échelle dérivant de l'EN proposant de décrire la douleur et son intensité par 4 caractéristiques (voir Figure 5) :

- Absence
- Faible
- Modérée
- Intense

Cette échelle est sûrement plus simple et rapide que l'EN mais reste moins précise. Le patient doit être pris en charge pour une douleur exprimée supérieure ou égale à 2 sur cette échelle. (13)

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

Figure 5 : Échelle verbale simple

### II.3. Les médicaments de prise en charge de la douleur

Le traitement antalgique des douleurs par excès de nociception chez l'adulte s'appuie en partie sur les recommandations de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé-WHO). En fonction de l'intensité de la douleur à traiter, il existe une hiérarchie d'utilisation des analgésiques. On distingue trois paliers (voir Figure 6) :

- Palier I : douleurs faibles à modérées sont traitées par des analgésiques périphériques non opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS).
- Palier II : douleurs modérées à intenses pour lesquelles, on administre des analgésiques centraux opioïdes faibles (codéine, tramadol) auxquels on peut associer des analgésiques périphériques ou des glucocorticoïdes.
- Palier III : douleurs intenses à très intenses sont traitées par des analgésiques centraux opioïdes forts (morphine et les autres dérivés) auxquels on peut associer des AINS, des glucocorticoïdes et des psychotropes (antidépresseurs par exemple).(14)

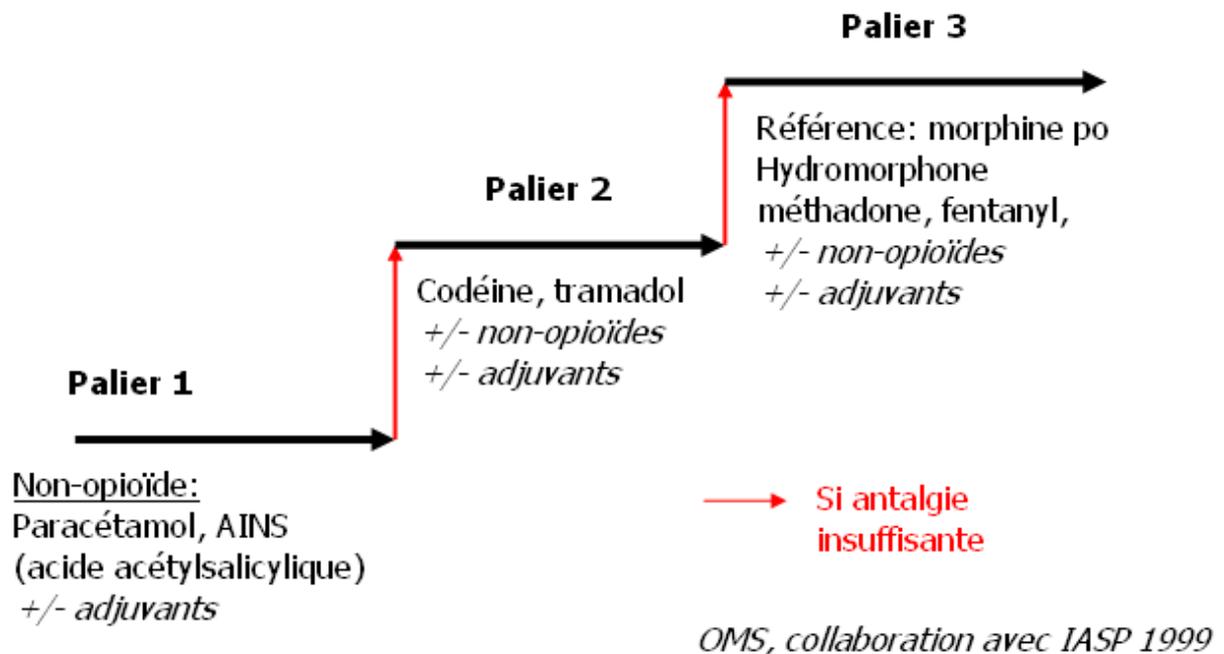


Figure 6 : Les paliers de la douleur (15)

### II.3.1. Mécanismes d'action des opioïdes

On peut classer les médicaments opioïdes selon différents critères tels que l'intensité de l'activité, la structure chimique ou l'action pharmacologique résumé dans le Tableau 1 ci-dessous.

Intensité de l'activité	Structure chimique	Action pharmacologique
<b>Faible</b>	<b>Naturelle</b>	<b>Agoniste partiel</b>
Codéine Tramadol Dextropropoxyphène	Morphine Codéine Noscapine Thébaïne	Buprénorphine
<b>Intermédiaire</b>	<b>Hémi-synthétique</b>	<b>Agoniste pur</b>
Nalbuphine Buprénorphine	Di-hydromorphone Héroïne	Morphine Oxycodone Fentanyl Codéine
<b>Forte</b>	<b>Synthétique</b>	<b>Agoniste-Antagoniste</b>
Morphine Oxycodone Hydromorphone Fentanyl	Méthadone Fentanyl	Nalbuphine
		<b>Mixte</b>
		Tramadol

**Tableau 1 : Les médicaments opioïdes**

#### II.3.1.1. Les récepteurs opioïdiques

On dénombre 3 types de récepteurs : mu ( $\mu$ ), kappa ( $\kappa$ ) et delta ( $\delta$ ).

Les récepteurs  $\mu$ , agonistes de la morphine, se retrouvent au niveau du tronc cérébral et du thalamus médial. Ils sont responsables d'une analgésie supraspinale, de dépression respiratoire, d'un sentiment d'euphorie ou de sédation, d'une réduction de la motilité gastro-intestinale et de la dépendance physique. Il en existe 2 sous types :  $\mu_1$  (analgésie, euphorie, sérénité) et  $\mu_2$  (dépression respiratoire, dépendance et sédation).

Les récepteurs  $\kappa$  se retrouvent au niveau du système limbique, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Ils sont à l'origine de l'analgésie de la moelle épinière, de sédation de myosis, dépendance, dyspnée, euphorie et dépression respiratoire.

Les récepteurs  $\delta$ , présents partout dans le cerveau, dont les effets ne sont pas clairement étudiés mais responsables d'analgésie spinale et supraspinale ainsi que de dysphorie. (16)

Ces différents récepteurs appartiennent à la grande famille des récepteurs à 7 hélices transmembranaires couplées aux protéines G (Figure 7) (17). Les 7 domaines transmembranaires sont spécifiques des récepteurs couplés aux protéines G. Lors de

l'activation de ces récepteurs (Figure 7), il y a dissociation de la sous unité  $\alpha$  des sous-unités  $\beta$ - $\gamma$ , menant à une inhibition des canaux calciques voltage dépendant qui va :

- Réduire le taux de  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulaire
- Stimuler l'ouvertures des canaux potassiques ( $\text{K}^+$ )
- Diminuer le taux d'adénylate cyclase

Tout ceci va mener à la libération de neuromédiateurs excitateurs comme l'acétylcholine, la noradrénaline, la sérotonine et la substance P via les neurones présynaptiques, mais aussi à une diminution de la transmission entre synapses et une diminution de l'hyperpolarisation de la membrane neuronale post-synaptique (PPSI) (voir Figure 8).

L'activation des récepteurs aux opioïdes induit donc des effets inhibiteurs.(18)

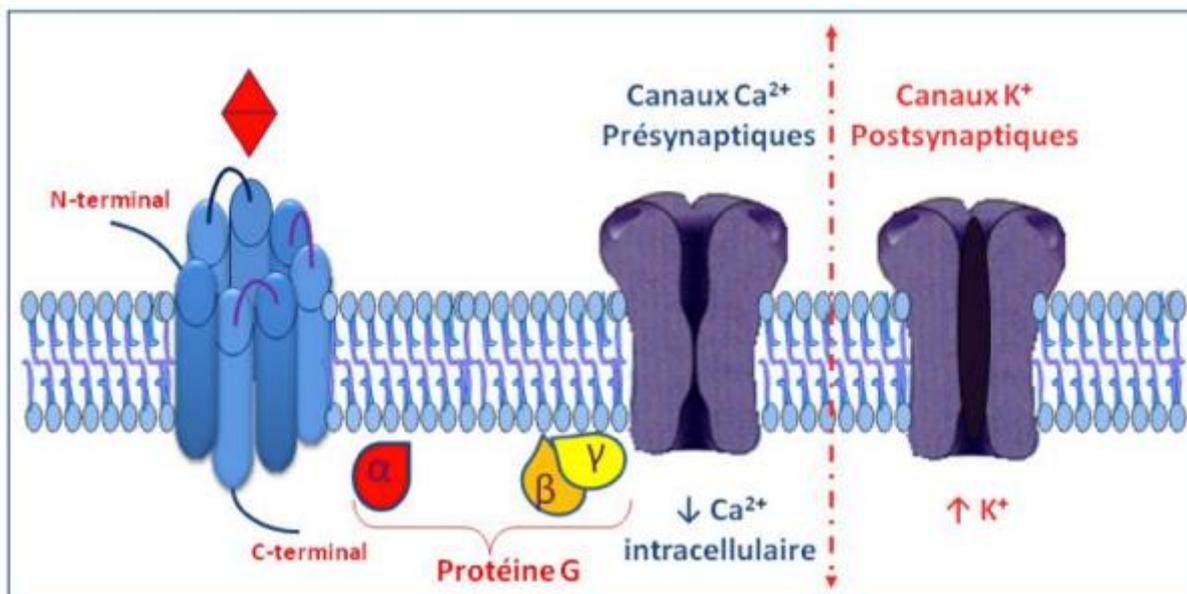
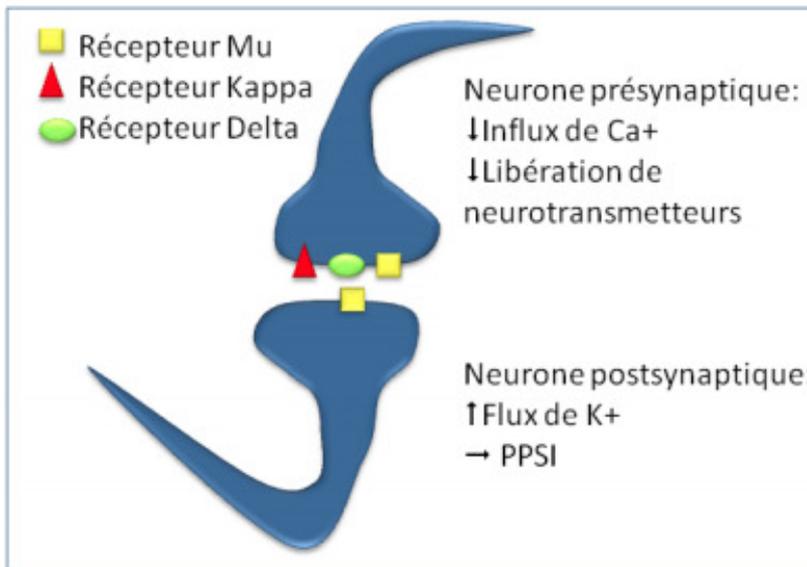


Figure 7 : Représentation schématique du récepteur  $\mu$  et de l'interaction avec la protéine G.(17)



**Figure 8 : Représentation schématique de l'effet présynaptique des trois types de récepteurs et l'action post-synaptique du récepteur  $\mu$ .(19)**

En parallèle, les opioïdes entraînent une inhibition de la transmission GABAergique. Cette inhibition va permettre la libération de dopamine au niveau du noyau accumbens (Nac) ce qui mène à un sentiment euphorique et de bien-être, par le biais de la stimulation du circuit inhibiteur descendant. (17)

Les récepteurs  $\mu$  sont activés via des ligands, endogènes ou exogènes, qui viennent se fixer à l'instar de la  $\beta$ -endorphine qui a pour ce récepteur  $\mu$  une très grande affinité et une très grande sélectivité ce qui en fait le ligand endogène du récepteur  $\mu$ . (17)

Depuis l'aire tegmentale ventrale (VTA) les voies dopaminergiques se projettent vers le Nac et le cortex frontal, ce système est appelé système de récompense. Les opioïdes qui se fixent sur les récepteurs  $\mu$  diminuent la quantité de GABA libérée. En temps normal le GABA réduit la quantité de dopamine transmise et libérée au niveau du Nac. Avec les opioïdes la dopamine est davantage produite et libérée, en découle la sensation de plaisir. (17)

Parmi les ligands analgésiques les plus connus pour ce récepteur  $\mu$ , on retrouve essentiellement la morphine, l'oxycodone et la codéine. (17)

### ***II.3.1.2. Propriétés pharmacologiques des opioïdes***

#### **Actions sur le SNC :**

Les opioïdes ont une double action sur le SNC :

- Une action Inhibitrice, dépressive du SNC, qui est responsable de l'effet analgésique, de la dépression respiratoire ou de la somnolence
- Une action Stimulatrice/Excitatrice qui induit un effet inverse avec une euphorie, des hallucinations, un sentiment de bien-être. Ils vont activer le système limbique entraînant des anxiétés ou des émotions négatives (craintes). (20)

Action antalgique : utilisée comme indication principale de ces opioïdes (20)

Actions psychomotrices : on a deux comportements opposés qui dépendent du patient et du contexte dans lequel il se situe. La sédation chez les patients douloureux ou à l'inverse une agitation psychomotrice chez les personnes âgées ou chez les jeunes enfants. (20)

Action psychoaffective : Elle peut être euphorisante s'apparentant à une sensation de bien-être chez la personne douloureuse ou à l'inverse être comparable à une sensation de malaise ou d'angoisse. (20)

Action respiratoire :

Ils entraînent une dépression respiratoire par l'inhibition qu'ils exercent sur les centres cérébraux respiratoires direct induisant une dépression de la toux et une bronchoconstriction.(20)

Action émétisante (1/3 à 2/3 patients) :

C'est un mécanisme d'action central par une activation du centre du vomissement mais aussi une action périphérique avec un retard de la vidange gastrique (hypertonie du pylore) qui va induire l'effet émétisant des produits.(20)

Action antitussive : inhibition du centre de la toux (20)

Pharmacodépendance : elle est caractérisée par :

- Une dépendance psychique avec un intense craving
- Un phénomène de tolérance aussi appelé accoutumance (diminution des effets pharmacologiques d'une substance à la suite d'administrations répétées, donc on augmente les doses pour avoir les mêmes effets.)
- Une dépendance physique avec un syndrome de sevrage (souvent lors d'un arrêt brutal) (20)

Syndrome de sevrage : Anxiété, irritabilité, frissons, bouffées de chaleur, sudation, mydriase, arthralgies, crampes abdominales, diarrhées. (20)

On n'a peu de risque toxicomanogène dans les indications thérapeutiques. (20)

**Actions en périphérie** :

Actions sur le système digestif : à tous les niveaux sur le tractus gastro-intestinal

- Ralentissement du transit par action directe de la morphine sur le système nerveux entérique
- Constipation induite par les effets périphériques de la morphine : induction de contractions non pulsatiles et relaxation des muscles lisses perturbant la propulsion du contenu luminal.

### Actions sur le système cardiovasculaire :

- Effet histamino-libérateur (inflammation des vaisseaux): lors de l'injection intraveineuse, on voit apparaître toutes les veines, qui deviennent gonflées et rouges.
- Induction d'une hypotension et d'une bradycardie

### Action sur l'appareil urinaire :

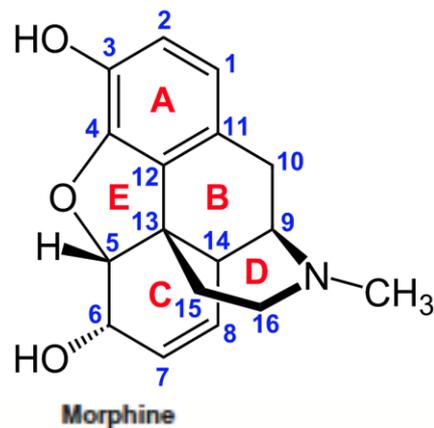
- Action antidiurétique favorisant la rétention d'urine

### Action sur l'œil :

- Induction d'un myosis : ce n'est pas un signe de surdosage, mais d'imprégnation morphinique. Ce n'est pas parce qu'il y a un myosis qu'il y a un surdosage. (20)

## II.3.2. Pharmacologie des antalgiques opioïdiques

La structure de la morphine dite en « T » correspond à un dérivé phénanthrène avec deux anneaux aliphatiques et deux anneaux plans. Les changements de groupements azotes ou hydroxyles sur cette structure permettent la formation d'autres molécules semblables à la morphine (voir figure 9). (21)



Nom de l'opioïde	Radical et position			Autres modifications
	3	6	17	
Morphine	-OH	-OH	-CH <sub>3</sub>	-
Héroïne	-OCOCH <sub>3</sub>	-OCOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	(a)
Hydromorphone	-OH	=O	-CH <sub>3</sub>	-
Codéine	-OCH <sub>3</sub>	-OH	-CH <sub>3</sub>	(a) (b)
Oxycodone	-OCH <sub>3</sub>	=O	-CH <sub>3</sub>	(a) (b)
Nalbuphine	-OH	-OH	-CH <sub>2</sub>	-
Buprénorphine	-OH	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub>	(a) (b)
Naloxone	-OH	=O	-CH <sub>2</sub> CH=CH <sub>2</sub>	(a) (b)
Naltrexone	-OH	=O	-CH <sub>2</sub>	(a) (b)

Figure 9 : Structures de la morphine et de ses dérivés (21)

### **Indications des antalgiques opioïdes**

Les antalgiques opioïdes faibles sont indiqués pour des :

- Douleurs modérées à intenses d'emblée
- Douleurs ne répondant pas à des antalgiques non opioïdes
- Douleurs aiguës sur une période inférieure à 3 mois avec réévaluation de la douleur fréquente
- Douleurs chroniques soit pour traiter des poussées ou comme traitement de fond ± associées à des antalgiques non opioïdes
- Toux (codéine +++)
- Diarrhées (22)

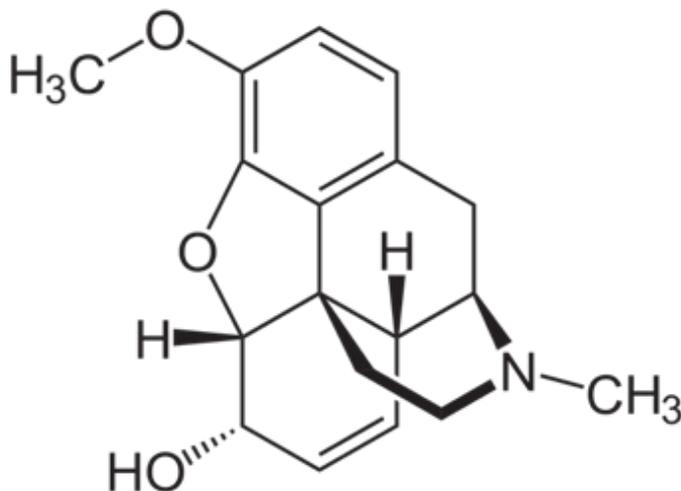
Les antalgiques opioïdes forts sont indiqués pour des :

- Douleurs cancéreuses intenses ou réfractaires aux opioïdes faibles
- Douleurs non cancéreuses intenses et réfractaires aux autres antalgiques
- Anesthésiologie (22)

#### ***II.3.2.1. Les antalgiques de palier II***

##### **La codéine (et Dihydrocodéine)**

C'est un dérivé de la morphine, dérivé méthylé pour la codéine et dihydrogéné pour la dihydrocodéine (Figure 10).



**Figure 10 : Structure de la codéine**

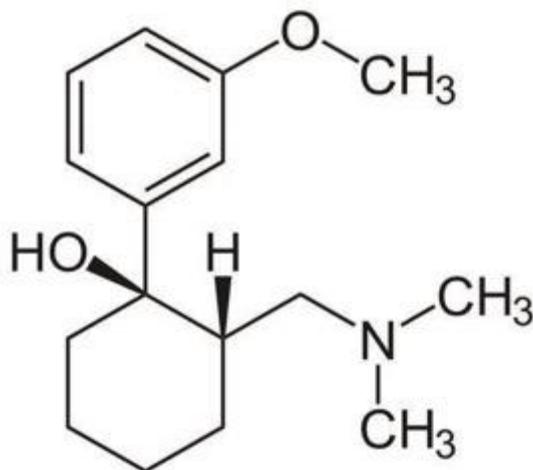
La codéine subit un important effet de premier passage hépatique où elle est transformée par déméthylation en morphine à hauteur de 10%. La codéine est un pro-médicament, elle doit être transformée en morphine et d'autres métabolites pour agir (codéine-6-glucuronide et norcodéine). Il en va de même pour la dihydrocodéine qui a une action antalgique via ses métabolites. Il y a intervention du cytochrome CYP2D6 dans la transformation de la codéine en métabolites. Cette métabolisation diffère selon les individus, on parle de polymorphisme génétique, elle sera soit très rapide chez les métaboliseurs rapides

avec un risque de surdoses ou lente pour les métaboliseurs lents chez qui le traitement risque d'être inefficace. (23)

La codéine est un antalgique à faible action centrale. Elle exerce son effet analgésique grâce à son action sur les récepteurs opioïdes  $\mu$  bien que son affinité pour ces récepteurs soit faible, cet effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. On la retrouve souvent en association au paracétamol, antalgique de palier 1, utilisable à partir de 12 ans. (24)

### **Le tramadol**

Après la morphine c'est l'opioïde le plus utilisé en France (Figure 11).



**Figure 11 : Structure du tramadol**

Son mécanisme d'action est double, d'une part c'est un agoniste des récepteurs  $\mu$  et d'autre part, il augmente le rétrocontrôle négatif des voies descendantes spinales et supra-spinales.

Le tramadol est métabolisé par le cytochrome CYP2D6 en O-déméthyl-tramadol dont l'effet analgésique est environ 3 fois supérieur au tramadol. Le métabolite possédant une plus grande affinité pour les récepteurs  $\mu$  de l'ordre de 4 à 200 fois celle du tramadol. (25)

On peut donner du tramadol à partir de 3 ans jusqu'à 2 mg/kg, il existe sous diverses formes (solution buvable, injectable, comprimés) associées ou non au paracétamol (antalgique de palier 1). (26) Par rapport à la morphine il engendre moins de constipation et le risque de dépression respiratoire est moindre. (27)

### **La poudre d'opium**

Par voie orale, 10 mg de poudre d'opium sont équivalents à 1 mg de morphine. On retrouve cette poudre en association avec du paracétamol dans différentes spécialités (IZALGI®, LAMALINE® : avec de la caféine) ou avec la colchicine (COLCHIMAX®). Les effets indésirables sont dus à l'opium et se matérialisent surtout en constipation. (22)

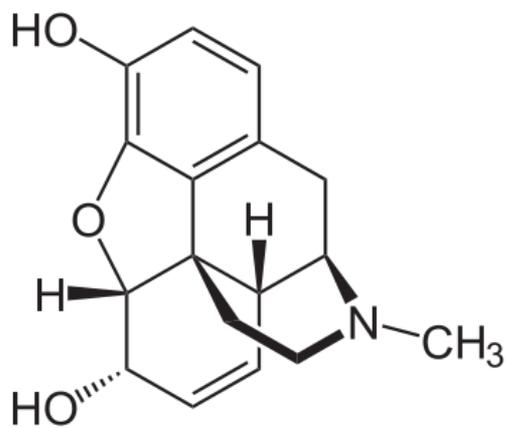
## Le Dextropropoxyphène

Retiré du marché le 1<sup>er</sup> mars 2011, le dextropropoxyphène était l'antalgique de palier II le plus prescrit et le plus consommé était connu aussi sous le nom de Di-Antalvic. Accélééré par le scandale du Médiator, ce retrait a eu pour conséquence une augmentation de la consommation des autres antalgiques de palier II (codéine, tramadol, opium + paracétamol).

### **II.3.2.2. Les antalgiques de palier III**

#### La morphine

C'est l'opioïde de référence (Figure 12) et de première intention lors de la mise en place d'un traitement morphinique. Elle est utilisée pour induire un traitement de fond des douleurs.



**Figure 12 : Structure de la morphine**

La morphine exerce son activité analgésique en mimant les effets des endorphines sur les trois sous-types de récepteurs opioïdiques. Elle présente une sélectivité largement en faveur des récepteurs  $\mu$ , environ 1000 fois plus importante qu'au niveau des récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  repoussant ainsi le seuil de perception de la douleur.

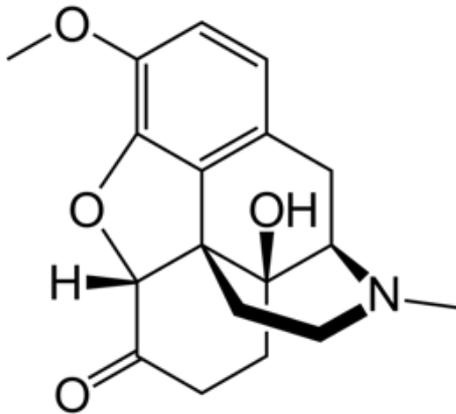
Il existe deux voies de métabolisation hépatique de la morphine :

- Voie majeure : glucuroconjugaison. Le premier métabolite est la morphine-6-glucuronide (M6G) qui a des propriétés pharmacologiques et qui est environ deux fois plus analgésique que la morphine. L'autre métabolite, la morphine-3-glucuronide (M3G), qui présente une faible affinité pour le récepteur opioïde et semble plutôt être responsable des effets euphorisants de la morphine.
- Voie mineure : N-déméthylation de la morphine en normorphine

On peut la donner à partir de 6 mois, il n'y a pas de posologies maximales tant qu'elle est bien tolérée et que les effets indésirables sont contrôlés. (20)

### L'oxycodone

Agoniste opioïdérique semi-synthétique 2 fois plus puissant que la morphine. Cette molécule a une structure très proche de celle de la codéine (Figure 13).



**Figure 13 : Structure de l'oxycodone**

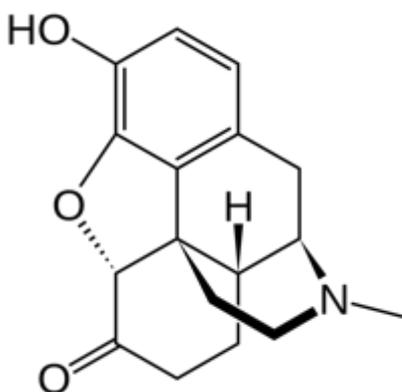
La métabolisation de l'oxycodone est assurée en majorité par le cytochrome CYP450 au niveau de l'intestin et du foie. Les métabolites sont entre autres l'oxymorphone et la noroxycodone parmi les nombreux conjugués glucoronides.

Elle existe en voie orale à libération immédiate ou prolongée mais aussi en voie intraveineuse. Comme la morphine, il n'y a pas de posologies maximales tant qu'elle est bien tolérée et les effets indésirables contrôlés, elle est réservée à l'adulte. (28)

### L'hydromorphone

L'hydromorphone (Figure 14) est entre 7 et 8 fois plus puissant que la morphine, il est conditionné en gélule à libération prolongée donc donnant une durée d'action de 12h. C'est un traitement de deuxième intention dans le traitement de douleurs cancéreuses lors de résistance ou tolérance à la morphine.

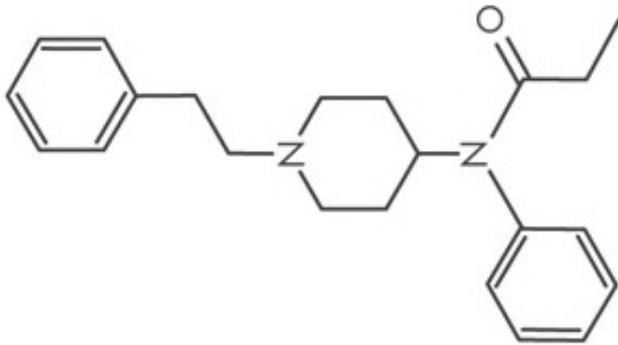
Agoniste opioïde sélectif des récepteurs  $\mu$ , l'hydromorphone a des propriétés pharmacologiques semblables à la morphine. (29)



**Figure 14 : Structure de l'hydromorphone**

### Le fentanyl

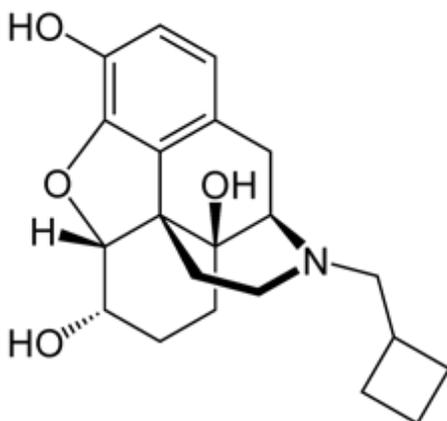
Le fentanyl (Figure 15) est obtenu par synthèse chimique, son pouvoir analgésique est environ 100 fois plus forts que celui de la morphine ce qui en fait un antalgique majeur. Ses métabolites sont inactifs, formés après N-désalkylation via le CYP 3A4 au niveau du foie. Le fentanyl existe sous forme transmuqueux, intraveineuse ou transdermique. Les patchs ont une très bonne biodisponibilité avoisinant les 90 %. On peut l'utiliser à partir de 2 ans pour les transdermiques et 18 ans pour les transmuqueux. Les patchs doivent être renouvelés toutes les 72 heures. (30)



**Figure 15 : Structure du fentanyl**

### La nalbuphine

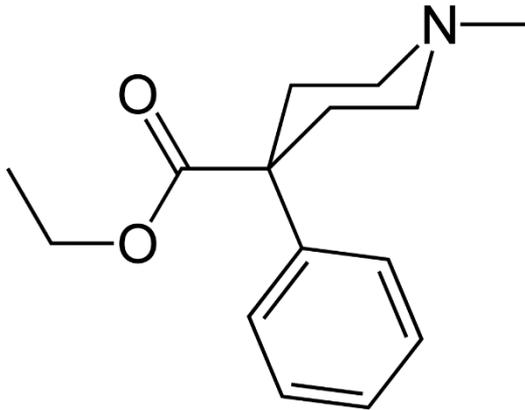
La nalbuphine (Figure 16) a une activité agoniste-antagoniste avec une activité antagoniste  $\mu$  et agoniste  $\kappa$ . C'est un antalgique hémi-synthétique avec une activité analgétique proche de celle de la morphine. (31)



**Figure 16 : Structure de la nalbuphine**

### La péthidine

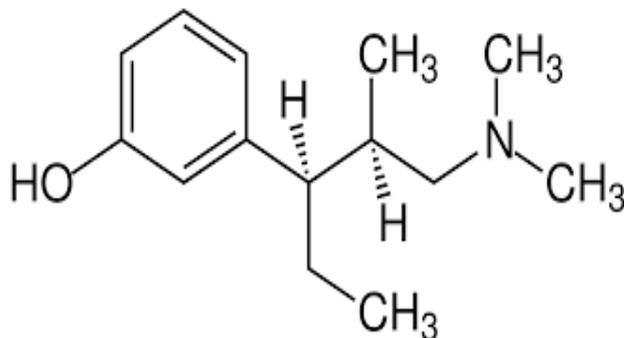
La péthidine (Figure 17) est un antalgique synthétique avec une activité agoniste pure des récepteurs morphiniques, elle est métabolisée en norpéthidine, principal métabolite actif. Son action est 5 à 10 fois moins puissante que la morphine, elle est utilisée sous forme intramusculaire. (32)



**Figure 17 : Structure de la péthidine**

### Le tapentadol

Le tapentadol (Figure 18) a une activité agoniste  $\mu$  et d'inhibition de recapture de la noradrénaline. Cette molécule est peu utilisée en France car considérée avec un service médical rendu (SMR) insuffisant chez l'adulte. On le retrouve essentiellement en milieu hospitalier pédiatrique (à partir de 2 ans), son utilisation ne doit pas excéder 3 jours par manque de données. (33)

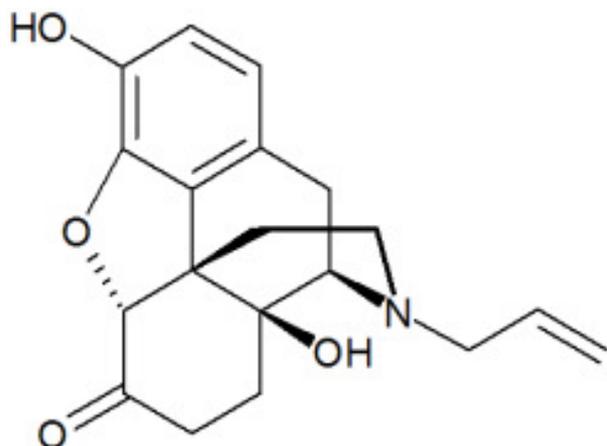


**Figure 18 : Structure du tapentadol**

### **II.3.2.3. Autres opioïdes non antalgiques**

#### La naloxone

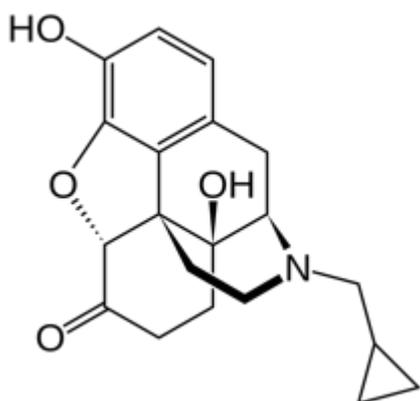
La naloxone (Figure 19) n'est pas indiquée dans le traitement de la douleur mais dans la prise en charge des surdoses en opioïdes de par son effet antagoniste pur et spécifique. Ses effets dépendent de la dose et du produit en cause ainsi que du délai d'injection entre les deux substances. On la retrouve également associé à la buprénorphine dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés. (34)



**Figure 19 : Structure de la naloxone**

### La naltrexone

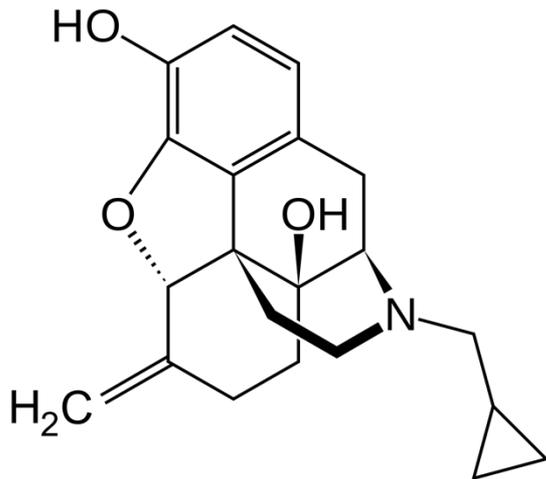
La naltrexone (Figure 20) est utilisée comme traitement de soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolo-dépendants. Elle est antagoniste des récepteurs opioïdes, sa structure chimique est similaire à celle de la Naloxone. Son mécanisme d'action dans la prise en charge de l'alcoolodépendance n'est pas entièrement établi. (35)



**Figure 20 : Structure de la naltrexone**

### Le nalméfène

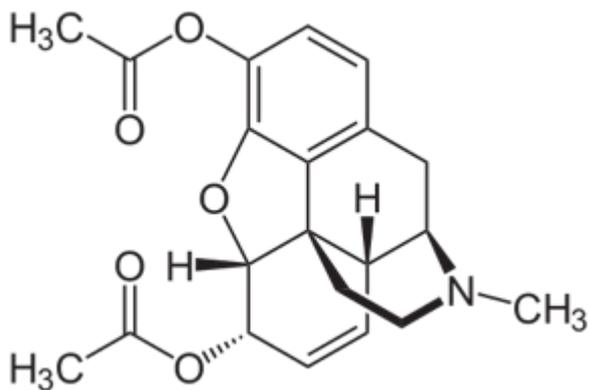
Le nalméfène (Figure 21) est indiqué pour réduire la consommation d'alcool chez l'adulte présentant une consommation à risque élevé. Il n'est pas indiqué dans l'abstinence contrairement à la naltrexone. Il a une activité antagoniste sur les récepteurs  $\mu$  et  $\delta$  mais une action agoniste partielle sur les récepteurs  $\kappa$ . C'est un modulateur du système opioïde dont l'effet sur la réduction de la consommation d'alcool n'est pas clairement établi, agissant probablement par modulation des fonctions corticomésolimbiques. (36)



**Figure 21 : Structure du nalméfène**

### L'héroïne

L'héroïne ou diacétylmorphine (Figure 22) est un opioïde hémi-synthétique obtenue par l'acétylation de la morphine. Elle se présente sous forme de base (poudre marron) ou de sel (poudre blanche). C'est une prodrogue dont le métabolite est la morphine, l'héroïne est 2 à 3 fois plus puissante que la morphine et agit beaucoup plus rapidement. Cela en fait un composé à l'origine de beaucoup plus de cas de surdoses que la morphine. (37)



**Figure 22 : Structure de l'héroïne**

### La méthylaltréxone

La méthylaltréxone (Figure 23) est utilisée dans le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez l'adulte lorsque les laxatifs n'ont pas été suffisants. C'est un antagoniste des récepteurs  $\mu$  qui passe peu la barrière hémato-encéphalique (BHE), il agit donc en périphérie antagonisant les récepteurs  $\mu$  opioïdiques sans impacter l'effet des opioïdes au niveau central. (38)

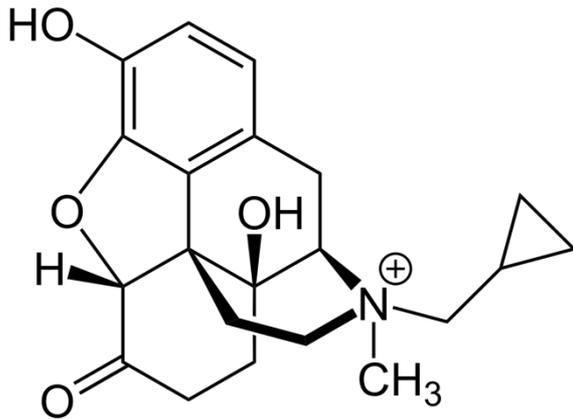


Figure 23 : Structure de la méthylnaltrexone

### Le lopéramide

Le lopéramide (Figure 24) est indiqué dans le traitement des diarrhées chroniques ou aiguës. C'est un agoniste des récepteurs  $\mu$  gastro-intestinaux, ne passant pas ou très peu la BHE. Il va donc agir sur la diarrhée par ralentissement du transit. (39)

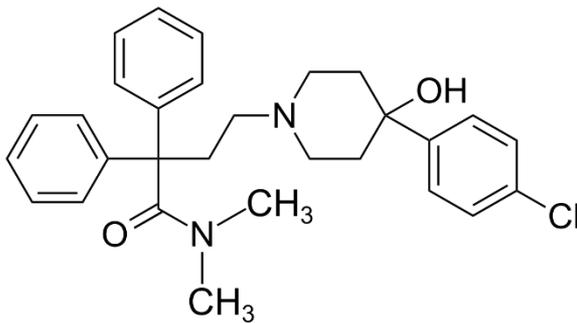


Figure 24 : Structure du lopéramide

### **II.3.2.4. Informations complémentaires sur les opioïdes**

#### **Contre-Indications des antalgiques opioïdes**

- Insuffisance respiratoire décompensée, asthme grave
- Insuffisance rénale sévère
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Association d'un antalgique opioïde avec la Buprénorphine (agoniste partiel), la Naltrexone et le Nalméfène (antagonistes) : risque de syndrome de sevrage précipité
- Opioïdes forts : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne, intoxication alcoolique aiguë (22)

#### **Effets indésirables des antalgiques opioïdes**

Ils ont globalement tous les mêmes effets indésirables même s'il existe une variabilité inter et intra-individuelle.

- Constipation : Le plus fréquent, avec un grand retentissement sur la qualité de vie pour les traitements chroniques, le sujet âgé étant souvent déjà affecté par cet effet avant un traitement par opioïde. Le trouble peut survenir comme de simples ballonnements jusqu'à des constipations rebelles voire une occlusion.
- Nausées, vomissements : D'intensité variable et souvent transitoire, occurrent surtout en début de traitement.
- Bronchospasmes, dépression respiratoire : A prendre en compte chez l'insuffisant respiratoire, cet effet présent lors d'une overdose peut entraîner la mort du sujet.
- Sédation, somnolence, vertiges
- Prurit
- Rétention urinaire
- Dépendance et syndrome de sevrage
- Dépression cardiovasculaire : bradycardie et hypotension

Le tramadol a en plus des effets indésirables spécifiques :

- Crise convulsive, troubles visuels
- Syndrome sérotoninergique
- Hyponatrémie
- Hypoglycémie

Les effets indésirables sont plus fréquents chez le sujet âgé et en cas d'insuffisance rénale nécessitant un ajustement des posologies. (22)

### **Prévention des effets indésirables digestifs**

Constipation :

- Prévention, mesures hygiéno-diététiques (hydratation, activité physique, fibres alimentaires)
- Laxatifs par voie orale

Nausées, vomissements :

- S'estompent normalement en 3 semaines
- Conseillés de prendre un antiémétique (métoclopramide, métopimazine) les 14 premiers jours de traitement (22)

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Agonistes + agonistes/antagonistes ou agonistes partiels :**

Diminution de l'effet antalgique et risque de syndrome de sevrage (car l'effet antagoniste va être prédominant)

Association contre indiquée si analgésiques de palier III

Association déconseillée si analgésiques de palier II

### Opioïdes + alcool :

Majoration de la somnolence : Association déconseillée

### Association d'opioïdes :

Majoration de la dépression respiratoire : prudence

### Opioïdes + benzodiazépines :

Majoration de la dépression respiratoire : prudence

Opioïdes + inhibiteur de la CYP2D6 (surtout pour les produits métabolisés ou dégradés par cette enzyme) :

Majoration de la dépression respiratoire : prudence (40)

### **Grossesse et allaitement**

Quel que soit le terme de la grossesse, l'usage de la codéine ou du tramadol est accepté. Pour les opioïdes forts, la morphine doit être utilisée de préférence.

Pour l'allaitement on privilégiera d'autres antalgiques en première intention. Néanmoins en cas de recours aux opioïdes, ils devront être pris sur une courte durée. Si le traitement venait à durer, il est préférable de suspendre l'allaitement et la mère doit surveiller tout comportement inhabituel chez le nouveau-né à savoir :

- Baisse d'attention ou de tonus musculaire
- Endormissement prolongé
- Sédatation (22)

### **Posologies**

Il faut toujours chercher la dose efficace la plus faible possible pour la durée la plus faible possible. On retrouve les posologies maximales dans les résumés des caractéristiques du produit, elles sont à adapter en fonction du poids du patient (Tableau 2) (40).

Molécules	Doses maximales
Tramadol	400 mg/24h
Poudre d'opium	100 mg/24h (= 10 mg de morphine/jour)
Codéine	240 mg/24h
Fentanyl transmuqueux	800 à 1600 µg/24h (en 4 prises max) en fonction de la forme pharmaceutique et de la voie d'administration
Morphine, oxycodone et fentanyl patch	Chez l'adulte pas de limites maximales si bien tolérés Si plus de 150 mg d'équivalent morphine/24 h demander avis d'un médecin de la douleur

**Tableau 2 : Doses maximales des opioïdes**

Il est préférable de réaliser une prise en charge de la douleur de manière multimodale via l'administration d'autres antalgiques (paracétamol, anti-inflammatoire non stéroïdiens, néfopam etc) ou via des manières non pharmacologiques permettant de diminuer la posologie des opioïdes (et leurs effets indésirables).

En cas de mauvaise tolérance d'un opioïde (effets indésirables trop marqués, analgie incomplète, problème d'administration), le prescripteur peut changer la molécule utilisée entre tous les opioïdes agonistes.

## II.4. Législation des opioïdes

Les opioïdes de palier II dits « faible » sont sur la liste I et donc soumis à prescription, et les paliers III dits « forts » sont classés comme médicaments stupéfiants avec leur propre réglementation, plus stricte et encadrée. Il existe aussi des médicaments dits « assimilés stupéfiants » dont la réglementation est en partie seulement celle des « stupéfiants » (buprénorphine).

La conservation des stupéfiants se fait dans des armoires ou locaux dédiés exclusivement à ceux-ci, fermés à clés avec un système d'alerte contre l'effraction. En cas de contrôle toutes quantités se trouvant à l'extérieure de ces emplacements sera saisie. (41)

### II.4.1. Conditions de prescription

Seuls les médecins, dentistes et sages-femmes peuvent prescrire des substances stupéfiantes. Les médicaments stupéfiants ou assimilés stupéfiants sont obligatoirement prescrits sur une ordonnance sécurisée répondant à des spécifications techniques précises (Figure 25). Le prescripteur doit rédiger l'ordonnance en toutes lettres manuellement ou informatiquement pour :

- Le nombre d'unités par prises
- Le nombre de prises
- La spécialité

- Le dosage

La durée maximale de prescription pour les stupéfiants est de 28 jours exception faite pour la morphine, la péthidine et l'oxycodone en voie parentérale (7 jours sauf système actif de perfusion) et la méthadone en sirop (14 jours) (voir Tableau 3). Certains médicaments voient leur réglementation imposer un fractionnement de la délivrance : fentanyl en patch transdermique par fraction de 14 jours. Par fraction de 7 jours pour la méthadone en sirop et gélules, le fentanyl sublingual, orodispersible, transmuqueuse et en pulvérisation nasal (voir Tableau 3). Le prescripteur doit mentionner la durée de chaque fraction pour la durée du traitement mais peut, dans certains cas particuliers dépendant de la situation (patient, jour férié, congé...), s'exempter du fractionnement en notifiant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ». Lors d'une ordonnance en cours, le même praticien ne peut pas établir de nouvelles prescriptions pour le même médicament sauf s'il note sur l'ordonnance la mention « chevauchement autorisé ». De par leur durée maximale de prescription les stupéfiants ne peuvent pas être renouvelés. Enfin pour certaines spécialités (Méthadone et buprénorphine), le patient doit informer son prescripteur pour chaque nouvelle ordonnance, de la pharmacie ou du pharmacien en charge de la délivrance. Le prescripteur l'indiquera sur l'ordonnance. (42)

**1 Informations prescripteur**  
Nom - prénom - Qualité  
Qualification, titre ou spécialité  
Adresse  
Si ordonnance hospitalière, le nom de l'établissement ou du service de santé  
Numéro RPPS ou par défaut numéro Adeli

**2 Date de rédaction de l'ordonnance**  
04 janvier 2010

**3 Informations patient**  
Nom - Prénoms - Sexe - Age  
Taille et poids si nécessaire  
Madame DURAND Elise Marie  
50 ans

**4 Informations prescription**  
• Dénomination du médicament  
• En toutes lettres :  
- nombre d'unités thérapeutiques de prise,  
- nombre de prises,  
- dosage  
• Durée du traitement ou nombre d'unité de conditionnement.  
Spécialité stupéfiant X  
Une gélule de soixante milligrammes matin et soir pendant 28 jours

**5 Signature du prescripteur**  
immédiatement sous la dernière ligne de la prescription  
Dupont

**6 Numéro d'identification du lot d'ordonnances**  
9B12345

**7 Nombre de spécialités prescrites**  
1

Figure 25 : Représentation d'une ordonnance de stupéfiants et de ses mentions (42)

#### II.4.2. Conditions de délivrance

Pour les médicaments stupéfiants (voir Tableau 3), si l'ordonnance est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'édition ou de fractionnement précédente elle est délivrée totalement. Si elle est présentée dans un délai supérieur à ces 3 jours, alors la délivrance ne se fait que pour la quantité suffisant à couvrir le traitement restant. Dans ce cas le pharmacien se doit de déconditionner si besoin pour délivrer le nombre exact de prises.

Pour les assimilés stupéfiants (buprénorphine), comme pour tout médicament le délai est de 3 mois et ce depuis le décret du 20 mars 2012, il n'y a donc plus lieu de déconditionner ces spécialités.

Le prescripteur doit mentionner la durée de chaque fraction pour la durée du traitement mais peut dans certains cas particuliers dépendant de la situation (patient, jour férié, congé...) s'exempter du fractionnement en notifiant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois » (Figure 26).



Figure 26 : Représentation de la mention « délivrance en une seule fois »(43)

Si un tiers vient récupérer l'ordonnance le pharmacien note son nom et adresse et demande si besoin une pièce d'identité pour l'enregistrer. (43)

Il est formellement interdit de recourir à la délivrance exceptionnelle d'une boîte en plus pour les stupéfiants ou « assimilés stupéfiants ».

Durée maximale de prescription	Opioïde : Stupéfiant	Formes pharmaceutiques	Fractionnement et durée de la fraction	Délai de présentation de l'ordonnance	
28 jours	Morphine	Solution buvable Comprimé Gélule Gélule à libération prolongée Comprimé à libération prolongée Système actif pour perfusion	Non	3 jours pour délivrer la totalité du traitement sinon procéder au déconditionnement pour donner le nombre exact de prise couvrant le traitement restant	
		Hydromorphone			Gélule
	Oxycodone	Solution buvable Gélule Comprimé pelliculé à libération prolongée Comprimé orodispersible Système actif pour perfusion			
		Fentanyl	Dispositif transdermique		14 jours
		Buprénorphine	Comprimé		7 jours
	Fentanyl	Dispositif transmuqueux Préparations buccales Préparations nasales			
	Méthadone	Gélule			
14 jours	Méthadone	Sirop	7 jours		
7 jours	Morphine	Préparations injectables autres que celles administrées par système actif de perfusion	Non		
	Péthidine	Solution injectable			
	Oxycodone	Préparations injectables autres que celles administrées par système actif de perfusion Préparations par voie rectale			

**Tableau 3 : Conditions de prescription et de délivrance des opioïdes classés comme stupéfiants ou assimilés**

#### II.4.3. Transcriptions et enregistrements

Pour chaque médicament chaque enregistrement doit mentionner :

- Le numéro d'ordre
- Nom et adresse du prescripteur et du patient
- Date de délivrance
- Nom et quantité du médicament délivré (ou préparation)
- Nom du prescripteur si médicament à prescription hospitalière ou initiale hospitalière
- Spécialité du médecin si prescription réservée à un médecin spécialiste

Si un tiers vient récupérer l'ordonnance il faut enregistrer le nom et l'adresse du tiers.(44)

### **Les conditions à respecter**

Les registres ou ordonnanciers doivent être transcrit de la manière suivante :

- Remplis à l'encre sans blanc ni surcharge immédiatement
- Sans possibilités de modifications une fois remplis
- Disponibles immédiatement si contrôle
- Nom et adresse de l'officine sur chaque page
- Le support doit être accessibles, consultables, exploitables, intègre durant toute sa durée de conservation (44)

### **Conservation des « ordonnanciers » ou des enregistrements**

Ils doivent être conservés 10 ans. (44)

### **Mentions obligatoires sur l'ordonnance**

- Le timbre de l'officine
- Le numéro d'enregistrement
- La date d'exécution
- Le nom de la spécialité délivrée
- La quantité délivrée en unités de prise. (44)

L'original est remis au patient et le pharmacien doit en conserver une copie.

S'il y a une différence quant au nom du médicament (substitution par exemple), de forme pharmaceutique ou encore d'unités de prise, le pharmacien doit l'indiquer sur l'ordonnance. (44)

### **Conservation des copies d'ordonnance**

Pendant 3 ans, le scan est admis et les mentions obligatoires doivent être indiqués sur le support. Il n'est plus nécessaire de les classer alphabétiquement ni chronologiquement. (44)

### **Inscriptions portées sur l'emballage du médicament**

- Posologie prescrite
- Nom de la pharmacie
- Adresse
- Numéro d'ordre du médicament. (44)

#### **II.4.4. Comptabilité**

L'inscription au registre des entrées et des sorties doit être faite pour tous les médicaments stupéfiants en revanche les « assimilés stupéfiants » n'ont pas besoin d'être tenu à ce système spécifique. (45)

### **Inscriptions d'entrée et de sortie des médicaments stupéfiants**

Elles sont, à chaque mouvement, inscrites sur un registre papier ou enregistrées informatiquement par le pharmacien. (45)

### **Les conditions à respecter**

Après inscription les données ne doivent pas pouvoir être modifiées. En cas de contrôle une édition et présentation immédiate doit pouvoir être présentées. Le support doit conserver son intégrité et sa pérennité et le nom et l'adresse de l'établissement doit être mentionner sur chaque page. Il doit être dupliqué sur deux supports distincts l'un étant archivé de manière accessible pour être utilisés si besoin pendant toute la durée d'archivage et l'autre pour une consultation habituelle. L'inscription ou l'enregistrement par un système informatique des entrées et sorties en précisant la date est effectué pour chaque mouvement de produits (voir Figure 27). (45)

Date	Observations	Stupéfiant A			Stupéfiant B		
		Entrée	Sortie	Balance	Entrée	Sortie	Balance
15/01/2010	Grossiste X	28		28			
18/01/2010	Patient Y		20	8			
<b>Balance à reporter</b>							

**Figure 27 : Représentation de l'inscription au registre des entrées/sorties de stupéfiants (45)**

### **Balance mensuelle**

Une balance mensuelle des entrées et sorties est portée au registre des stupéfiants à l'encre, sans blanc, ni surcharge, ou éditée.(45)

### **Conservation du registre des stupéfiants ou enregistrements**

Ils doivent être enregistrés mensuellement et conservées 10 ans à partir de la dernière mention afin d'être présenté en cas de contrôle des autorités.

Une fois l'année, l'inventaire du stock est effectué par pesées et décomptes. Les différences qui peuvent exister sont évaluées par le pharmacien inspecteur lors de son passage et s'il y a des écarts les mentions sont alors inscrites.

L'inventaire est effectué sans blanc, surcharge, rature et à l'encre pour ne plus être modifié après validation. (45)

## II.5. Troubles addictifs liés aux opioïdes

### II.5.1. Troubles liés à l'usage des opioïdes

Les troubles liés à l'usage de substances (ici, des opioïdes) s'apparentent à une maladie chronique, qui connaît des moments de rechute et de rémission. Le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder, 5ème édition) (Figure 28) est une série de 11 questions dont la positivité à 2 est significative d'une addiction. Il regroupe ce qui peut s'apparenter aux symptômes de cette maladie chronique par exemple la tolérance, la perte de contrôle ou encore le syndrome de sevrage. (46)

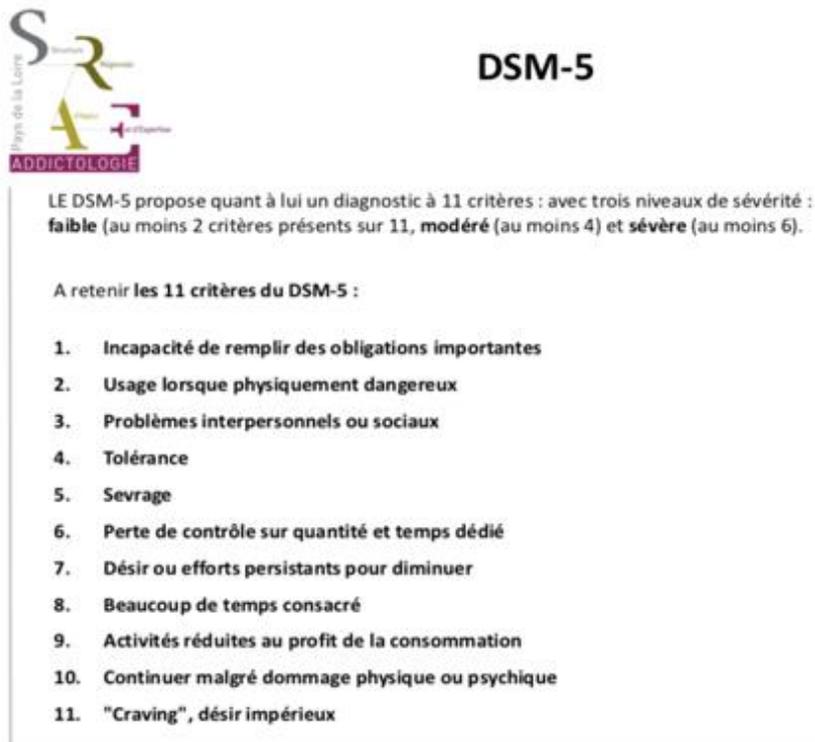


Figure 28 : Critères du DSM-5

Lors de la prise répétée et continue d'opioïdes, une tolérance due à l'adaptation du système nerveux va s'instaurer. Si la consommation est arrêtée ou que la dose est réduite, des symptômes vont apparaître, ce sont les symptômes du sevrage (voir sevrage des opioïdes). Ce processus est lié à la dépendance physique. L'addiction ne se résume pas à ce seul processus mais à la réunion de « tous les critères désignant une dépendance (tolérance, symptômes de sevrage, conséquences comportementales et sociales, perte de contrôle) on peut dire qu'elle est le modèle le plus complet de dépendance. » (47)

L'addiction aux opioïdes est causée par la modification de plusieurs paramètres au niveau cérébral. Elle s'aggrave avec le temps et suit 3 étapes incluant les circuits de récompense. Tout d'abord il y a activation des voies de la récompense par la consommation d'opioïdes, ce qui entraîne une sensation de bien-être voire d'euphorie. En second temps le seuil de consommation augmente pour ressentir ces effets, la consommation de médicaments doit être plus importante pour le même résultat. Il y a apparition d'un syndrome de sevrage

lors de l'arrêt de la prise de substances ce qui peut pousser le patient à rechercher toutes sortes d'opioïdes disponibles, y compris ceux de la rue comme l'héroïne. Enfin il y a la rechute dans la consommation du produit de façon chronique, souvent lié à un stress ou un état compulsif du patient. (48)

Tous les patients ne présentent pas le même risque de développer une addiction aux opioïdes, il existe des facteurs de risques à savoir :

- Antécédents familiaux ou personnels de toxicomanie
- Entrée dans la consommation de substances précocement dans la vie
- Antécédents d'activités criminelles ou de problèmes juridiques
- Entourage et environnement à risque de consommation
- Problèmes de relations sociales professionnelles, familiales ou amicales
- Adeptes de la prise de risque et des sensations fortes
- Addiction au tabac
- Antécédents de dépression ou d'anxiété sévère
- Antécédents d'addictions y compris l'alcool (49)

### **II.5.2. Sevrage des opioïdes**

Le sevrage opioïdérique est en général accompagné de divers symptômes simultanés :

- Psychiques : dysphorie, fatigue, insomnies et état de manque
- Pseudo-grippaux : myalgie, diarrhée, nausées et frissons

Si le sevrage est brutal, le risque suicidaire est très élevé d'autant plus si ce sevrage est non traité ou imposé (milieu carcéral). Les patients en cours de sevrage perdent leur tolérance vis-à-vis du produit, le risque de surdose est accru s'ils retombent dans leurs habitudes avec les mêmes doses. Le traitement d'une addiction aux opioïdes doit commencer par un traitement du syndrome de sevrage, en effet les patients qui continuent à prendre de grosses doses d'opioïdes le font dans un but d'éviter les symptômes de sevrage car ils présentent une dépendance physique importante aux opioïdes. Cependant traiter le sevrage n'est pas suffisant dans la plupart des cas et dans une vision à long terme, pour une gestion globale, un traitement par des agonistes opioïdes et un traitement de l'addiction sont nécessaires. (50)

### **II.5.3. Surdose aux opioïdes**

Les opioïdes peuvent être à l'origine de surdose mortelle par dépression respiratoire. La surdose va dépendre de divers facteurs : type d'opioïde consommés, dose, poly-consommations (drogues, alcools), baisse de tolérance. Elle peut être identifiée à la survenue de différents symptômes : myosis, inconscience, cyanose cutanéomuqueuse, et dépression respiratoire. L'overdose en opioïde est une urgence vitale, la prise en charge doit être rapide par la réalisation de gestes de premiers secours et d'administration de naloxone (voir IV.1.5. Élargir l'information et l'accès à la Naloxone). (22)

## III. La crise aux États-Unis

### III.1. Généralités

#### III.1.1. Chronologie de la crise

L'expression « crise des opioïdes » est le terme utilisé pour définir la hausse de la consommation d'opioïdes aux États-Unis d'Amérique (USA) depuis les années 2000. Ces substances sont à l'origine d'une augmentation très importante des décès par overdoses, d'environ 200 % entre 2000 et 2014. Pour l'année 2017, on dénombre environ 50 000 décès dus à une overdose d'opioïde. Les overdoses ne sont pas le seul indicateur de cette crise, en 2016 plus de 2 millions d'américains présentaient des troubles d'usage des opioïdes dont une grande partie était liée à l'usage d'opioïdes illicites. Cette crise a deux retentissements, l'un humain avec un recul de l'espérance de vie des américains. L'autre économique, la crise aurait coûté plus de 500 milliards de dollars aux USA en 2015 du fait d'une baisse de revenus et de productivité de ses citoyens. (51)

Cette crise peut se décrire en trois phases, chaque phase concernant différents produits. De 1999 à 2011 la première phase, qui correspond à une hausse des prescriptions de médicaments opioïdes naturels et hémi-synthétiques. L'augmentation des prescriptions a entraîné une hausse de la mortalité, le principal opioïde mis en cause est l'oxycodone dont le taux est passé de 1,2 décès à 5 pour 100 000 habitants sur la période. A partir de 2010, la deuxième phase est en relation avec l'expansion de l'héroïne. Le nombre de mort par overdose de ce produit a quadruplé en moins de cinq ans. Une dernière phase depuis 2013, plus forte et importante que les deux précédentes, avec l'expansion des opioïdes synthétiques et notamment du fentanyl. La mortalité liée au fentanyl a été multipliée entre 2013 et 2016 par 6 le nombre de décès passant de 3 100 à 19 413. (52)

Le graphique ci-dessous (Figure 29) montre bien le début de chaque phase. En violet la première phase d'évolution lente et progressive de 1999 à 2011 qui connaît depuis un léger palier. En orange, la courbe de la mortalité liée à l'héroïne dont l'augmentation démarre clairement en 2010. Enfin en vert, la courbe des opioïdes synthétiques (dont le fentanyl) avec une augmentation franche et plus importante que les autres courbes démontrant le caractère spectaculaire de cette dernière.

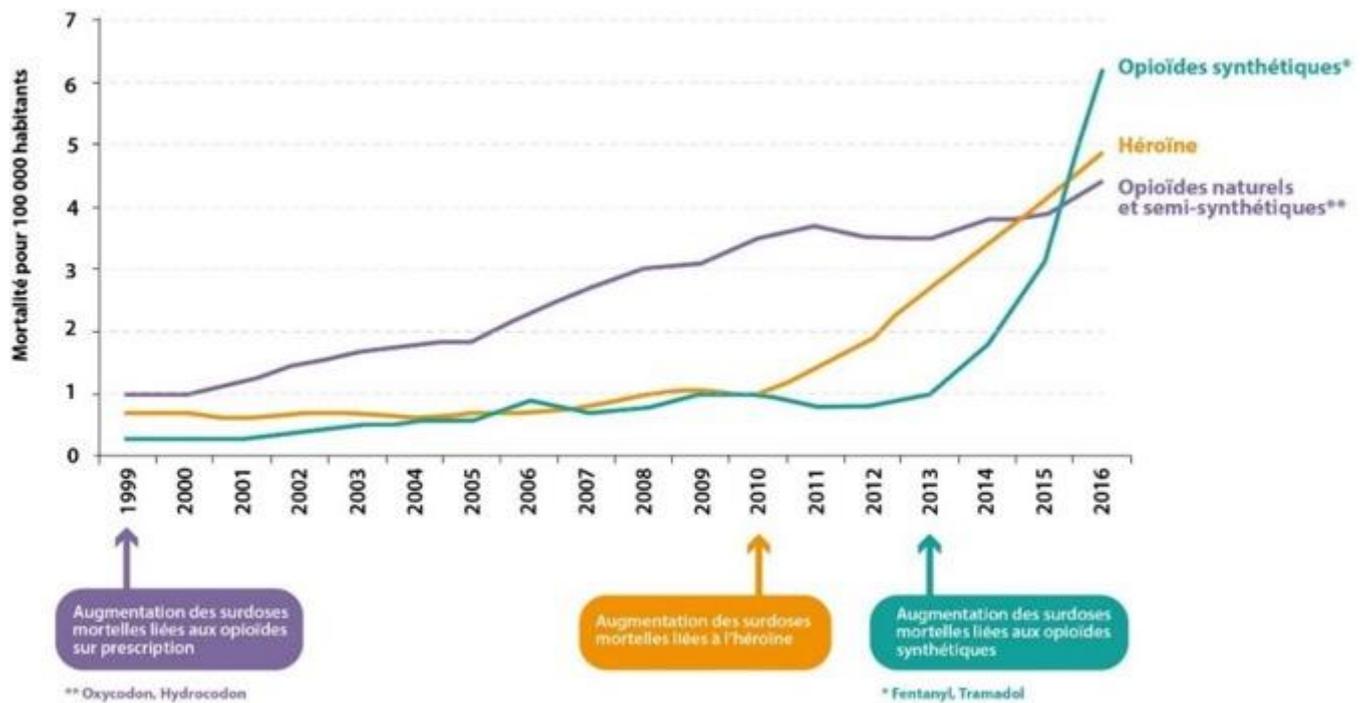


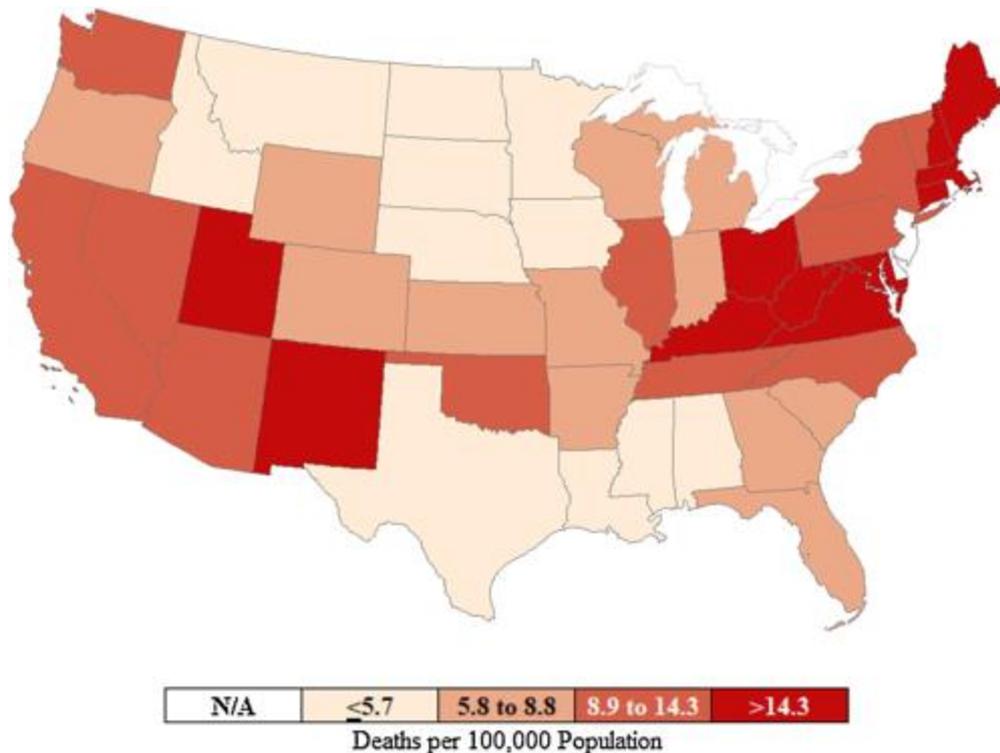
Figure 29 : Évolution du taux de mortalité par surdose d’opioïdes pour 100 000 habitants de 1999 à 2016 (52)

### III.1.2. Démographie de la crise

L’addiction aux opioïdes à la différence des autres addictions touche la population dans son ensemble, ce n’est plus seulement l’addiction de personnes précaires, de minorités ethniques mais bien une addiction touchant tant les femmes que les hommes qu’il soit de classe moyenne ou non allant même jusqu’aux femmes enceintes et leurs nouveau-nés.(52)

La tranche de population la plus touchée par les overdoses aux opioïdes correspond aux 25 à 54 ans, de sexe masculin, de race blanche non hispanique chez qui on dénombre environ 80% des décès. (53)

Sur la figure 30, on constate que la crise touche tous les territoires des USA. Les taux les plus bas de décès par overdose se retrouve dans les états du Sud et les hautes plaines. A contrario les taux les plus élevés se retrouvent en Utah, Nouveau-Mexique et dans le centre des Appalaches pour le milieu rural. La Nouvelle-Angleterre au Nord-Est ainsi que l’Ohio, le Kentucky et la Virginie-Occidentale sont également particulièrement touchés, cette dernière avec un taux de mortalité de 32,3 étant la plus meurtrière.(54)



**Figure 30 : Taux de mortalité lié aux opioïdes en milieu rural, par État, 2012-2016 (54)**

D'un Etat à l'autre le type d'opioïdes en cause varie, les taux les plus élevés de mortalité sont, pour les opioïdes sur prescription en Utah, Maine et Maryland, pour l'héroïne en Ohio et Washington D.C. et enfin pour les opioïdes synthétiques le Massachusetts et le New Hampshire. (52)

Trois aspects caractérisent les Etats les plus touchés :

- Prescription importante des médecins
- Environnement sociosanitaire local dépourvu de services de soins et d'accessibilités aux traitements
- Caractéristiques des usagers d'opioïdes : poly-consommateurs, nomadisme médical, abus de drogue en historique

En résumé les Etats les plus touchés sont ceux dont les dispositifs sociosanitaires sont rares, sachant qu'aux États-Unis, l'accès aux traitements de substitution est très réglementé, la méthadone réservée aux cliniques spécialisées et la prescription de buprénorphine limitée à certains médecins. Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) sont devenus inaccessibles pour beaucoup d'usagers particulièrement en zone rurale. (52)

### III.1.3. Impact économique de la crise

L'épidémie a un retentissement économique important, pour l'année 2013 une perte économique de près de 75 milliards de dollars englobant le coût des surdoses, de l'abus et de la dépendance en opioïdes a été estimée (55). Une autre étude repousse ce chiffre et estime pour 2015 un coût économique de plus de 500 milliards de dollars. Celle-ci prend en compte le coût des décès (85%), les soins de santé, les pertes d'emplois, le coût de la justice. Cette étude prend en compte toutes les drogues licites ou illicites. (56)

La société toute entière a été impactée par la crise des opioïdes, elle ne concerne pas que les consommateurs et leurs familles. En 2014, le nombre de consultations aux urgences pour surdoses d'opioïdes avoisinaient les 150 000, entraînant un coût d'environ 150 milliards de dollars dont la moitié étaient pris en charge par le système public. Les consommateurs d'opioïdes font appel à de nombreuses ressources de santé, visites et séjours à l'hôpital ou encore de consultations chez le médecin. Ce besoin entraîne une surcharge de travail pour le personnel soignant, un allongement du temps d'attente, une baisse de rendez-vous disponibles chez le médecin. Selon le CDC, plus de 1 000 patients par jour sont traités aux urgences pour des troubles de l'usage d'opioïdes. (56)

## II.2. Acte 1 : l'élargissement de la prescription d'opioïdes

L'origine de cette crise des opioïdes aux États-Unis se retrouve dans la commercialisation de l'oxycodone et notamment la stratégie de commercialisation de son fabricant associée à d'autres facteurs. Parmi ces facteurs, on retrouve le désir des patients de voir leurs douleurs soulagées rapidement, des médecins soucieux d'être efficaces dans leur prise en charge et le concours de leader d'opinions. (52)

Le déclencheur de cette crise réside dans une lettre d'un médecin de l'université de Boston publiée dans le NEJM (New England Journal of Medicine) en 1980, qui décrivait l'usage des opioïdes comme étant sans risques de toxicomanie et de dépendance chez les patients traités en milieu hospitalier. La sous-estimation des dangers, les interprétations inexactes et les nombreuses citations de cette lettre ont permis la propagation de l'utilisation des opioïdes. (57)

A la fin des années 90, de grosses industries pharmaceutiques parmi lesquelles : Purdue Pharma, Johnson & Johnson et Endo Pharmaceuticals, ont commencé à financer des organisations à but non lucratif de recherche et de gestion de la douleur comme l'American Pain Society (APS). En 1995, l'APS dépose le terme de « 5<sup>ème</sup> signe vital » pour la douleur, l'érigant comme une priorité absolue dans la prise en charge des patients, toute douleur devant être évaluée et traitée. D'autres associations rejoignent le mouvement de l'APS et publient une déclaration relayée par l'American Academy of Pain Medicine démontrant que lorsque les opioïdes étaient prescrits dans le traitement de la douleur, le risque de dépendance n'était pas avéré. A cette époque l'APS va mener des campagnes de promotion des opioïdes en luttant contre les préjugés des médias contre ces substances. Le concours de « leaders d'opinions » et de société de lutte contre la douleur, subventionnés en grandes parties par l'industrie pharmaceutique, a influencé les habitudes de prescriptions des

médecins par le biais de programmes éducatifs sur la douleur et la promotion de l'OxyContin de Purdue Pharma lors de conférences. (58)

Purdue Pharma a développé l'OxyContin®, qui fut approuvé en 1995 par la FDA (Food and Drug Administration), pour répondre à la perte du brevet de son MS Contin®. Cette nouvelle formule d'oxycodone à libération prolongée, la plus longue possible selon le laboratoire, a connu un marketing record. Ce succès commercial a été permis par une armée de commerciaux usant de stratégies douteuses ainsi que de nombreuses campagnes publicitaires et d'avantages offerts aux médecins les prescrivant. La promotion de ce médicament s'est axée autour de ventes en dehors de l'AMM, l'oxycodone étant indiqué pour le traitement de douleurs aiguës et cancéreuses en phase terminale, son utilisation a été étendue pour tout type de douleur. Tout cela en occultant le risque de dépendance et d'abus pouvant provoquer la mort par surdose, en usant de l'argument « moins de 1% de risque de dépendance » (59). Cette campagne marketing a porté ses fruits, les ventes étaient de 44 millions de dollars pour 316 000 prescriptions en 1996, elles atteignaient 6 ans après presque 3 milliards de dollars pour 14 millions de prescriptions. L'OxyContin® est alors l'opioïde à base d'oxycodone le plus répandu sur le marché national (60). Libérée de la seule prescription aux douleurs cancéreuses, le marché de l'oxycodone a pu croître sans restriction à tel point que la plupart des américains possédaient de l'oxycodone comme du paracétamol. L'oxycodone est ainsi devenu l'antalgique phare aussi bien pour des migraines que des douleurs dentaires ou dorsales, pour toutes douleurs peu importe l'origine (52). Le pic a été atteint en 2010 avec près de 225 millions d'ordonnances délivrées et un taux de 81,2 prescriptions pour 100 habitants. (2)

Le 10 mai 2007, Purdue Pharma a plaidé coupable pour la diffusion de mauvaises informations au niveau de la dépendance causée par l'OxyContin® et dut payer une amende de 634 millions de dollars. En comparaison, les ventes d'opioïdes de Purdue Pharma sont estimées à plus de 30 milliards de dollars sur les deux dernières décennies. (57)

Les autorités fédérales n'ont réagi que tardivement à cette diffusion rapide, peu enclines de contrarier le lobby des industriels.

On peut résumer l'encouragement de la prescription autour de :

- Faible régulation du marketing pharmaceutique
- Mesures de primes pour commerciaux et médecins
- Objectifs de vente des médecins
- Mauvaise présentation des risques
- Vente directe aux médecins par les commerciaux
- Mise en avant de la satisfaction des patients (52)

### **III.3 Acte 2 : l'essor des usages hors du cadre médical**

Le nombre de prescriptions d'opioïdes au cours des années 1990 a connu une hausse significative, la plupart pour traiter des douleurs aiguës (à hauteur de 65%), les comprimés restants prennent une valeur élevée dans un contexte de demande croissante (30 dollars par comprimés voire plus).

La crise financière de 2008 couplée au chômage à long terme et les inégalités sociales vont être divers facteurs menant à une recherche de bien-être et de contrôle des émotions menant à la prise d'opioïde de manière détournée. L'attractivité d'une source de revenus par le biais de la revente de drogue a également contribué à la diffusion des opioïdes de manière illégale. (52)

Les consommateurs récréatifs ont rapidement compris qu'en écrasant ou dissolvant leur comprimé d'OxyContin® ils pouvaient atteindre un sentiment de « défonce ». Des prescripteurs soucieux de prendre en charge la douleur de leurs patients, ou d'autres sans scrupules et dans un but d'enrichissement, ont continué à leurs prescrire de l'OxyContin®. (61)

En 2015, près de 12,5 millions de patients déclarent avoir fait un usage abusif de médicaments opioïdes. Trente-six pourcent de ces patients déclarent avoir obtenus leurs médicaments sur prescriptions médicales et faire appel plus souvent à un renouvellement d'ordonnance car ils prennent des doses supérieures aux doses prescrites. (62). Néanmoins, d'après les dernières études, environ 75% des usagers d'opioïdes prescrit médicalement qui en font un mésusage ne les obtiennent pas par une prescription de leur médecin mais par d'autres biais, la famille, les amis, les tierces personnes. (52)

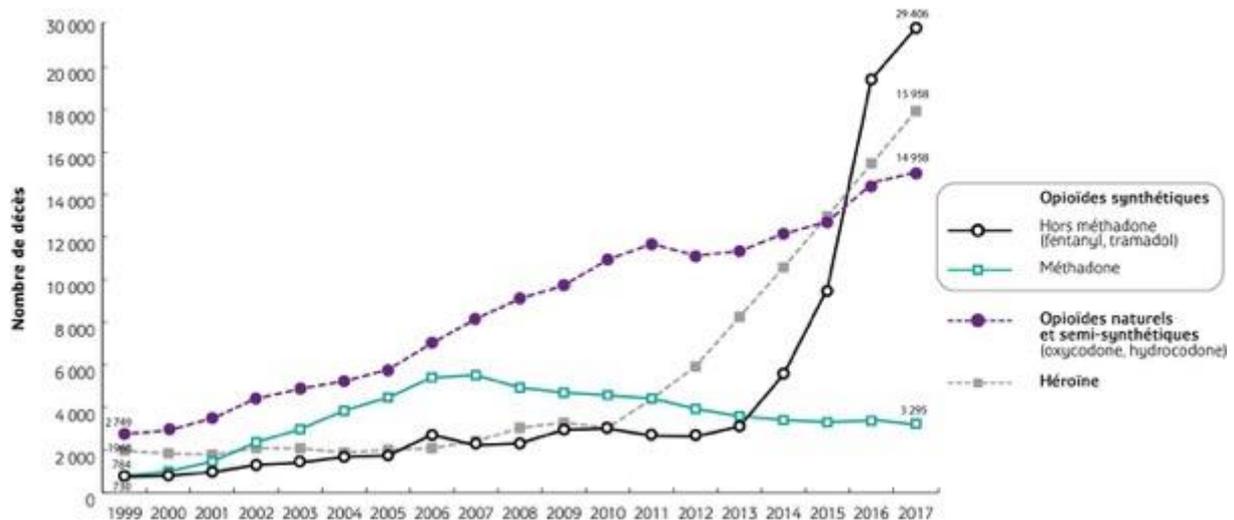
Différents facteurs de risques ont été établis quant au mésusage probable des médicaments opioïdes : l'âge, le type et la dose d'opioïde. Les patients jeunes entre 18 et 30 ans sont 4 à 5 fois plus à risque que les séniors de plus de 65 ans. Les opioïdes à libération immédiate étant plus à risque que ceux en libération prolongée. En revanche les patients présentant un trouble de la santé mentale ne sont pas classés avec un risque accru d'abus dans la plupart des études réalisées. (63)

### **III.4. Acte 3 : le report des consommations vers l'héroïne et les opioïdes de synthèse**

A partir de 2010, les « pill mills » terme donné aux moulins à pilules (médecins, pharmaciens, cliniques usant à outrance des opioïdes), ont contraint le gouvernement à s'en prendre à eux après plusieurs années sans intervention, du fait de leur délivrance d'opioïdes sur prescription pour des patients qui n'en avait pas réel nécessité. Mais aussi et surtout la mise sur le marché d'une nouvelle forme d'administration d'OxyContin®. (52)

Face à la montée des préoccupations concernant l'abus d'OxyContin®, détourné majoritairement en inhalation ou injection après écrasement ou dissolution, le laboratoire a sorti une nouvelle formule. Cette reformulation utilisant une matrice d'oxyde de polyéthylène durcissant les comprimés pour empêcher l'extraction d'oxycodone par écrasement ou dissolution. En 2020, Purdue Pharma a remplacé entièrement ses livraisons par cette nouvelle formule sans préalablement alerter prescripteurs et consommateurs (64). Les consommateurs se sont rabattus sur d'autres substances, notamment l'héroïne dont l'offre a explosé et les prix diminués. La dose d'héroïne se négociait moitié moins chère que la dose d'OxyContin®, 14 contre 30 dollars en moyenne. L'héroïne étant beaucoup plus simple d'administration et de plus en plus pure a connu en réel engouement dans le début des années 2000. (65)

En parallèle le renforcement des contrôles sanitaires sur les prescriptions et les délivrances d'oxycodone ont favorisé également ce transfert de molécules. En a résulté un triplement d'usagers d'héroïne et une explosion du nombre de surdoses létales passant de 3 600 à 15 000 en à peine 6 ans entre 2010 à 2016 (voir Figure 26). Sur les 10 dernières années, la majorité des nouveaux consommateurs d'héroïne ont préalablement fait acte de mésusage d'antidouleurs. Néanmoins si environ 80 % des usagers ont éprouvé un trouble lié à l'usage d'un opioïde obtenu par prescription, seulement 4 % passent à l'héroïne. (52)



**Figure 31 : Évolution du nombre de décès par type d'opioïdes (52)**

Le dernier facteur d'aggravation de la crise réside dans l'arrivée de nouvelles molécules opioïdes synthétiques de plus en plus puissantes. Depuis 2013, le nombre de décès liés au fentanyl et autres opioïdes synthétiques augmente de manière exponentielle loin devant l'héroïne (Figure 31), avec un passage de 4 500 décès en 2014 à près de 20 000 deux ans plus tard. Dans la ville de New-York, le fentanyl est mis en cause dans près d'un décès sur deux (44%) par opioïdes, le taux de ceux-ci passant de 8,2 à 19,9 entre 2010 et 2016. (52)

Contrairement à l'héroïne qui demande une récolte d'opium, le fentanyl est synthétisé de manière facile et fiable à partir de produits chimiques bon marché et faciles d'accès. De par sa puissance, environ 50 fois plus que l'héroïne et 100 fois plus que la morphine, son transport nécessite moins de volume et de poids facilitant sa distribution. Il est très liposoluble et à action rapide mais sa durée d'action n'étant que de 30 à 60 minutes, son utilisation demandera de nouvelles doses de manière rapprochées. Tous ces avantages font du fentanyl un produit de référence que ce soit comme substitut de l'héroïne ou comme produit de coupe pour diverses drogues. (66)

La DEA, l'Agence fédérale anti-drogue (Drug Enforcement Agency) a découvert le fentanyl justement de par son utilisation faite des cartels mexicains pour couper l'héroïne. La rentabilité d'une drogue aussi dangereuse entraîne des volumes et une offre d'une ampleur spectaculaire, certaines prises de la DEA se chiffrant à 13 millions de doses (1 kg = 330 000 doses). (52) Selon cette même DEA, le fentanyl fabriqué illicitement provient en majorité de

Chine, les achats sont réalisés par internet et le transit se fait par le Canada (pour les pilules) et le Mexique (pour la poudre). (67)

La plupart des personnes ayant survécu à une surdose de fentanyl ne savait pas qu'elles en avaient consommé. D'après une étude menée au Canada, plus de 70% des personnes testées positives au fentanyl ignoraient l'existence de ce produit. Cette phase de la crise est bien imputable au fentanyl et analogues fabriqués illicitement, surtout quand ils sont mélangés à d'autres drogues notamment l'héroïne (68). En effet le danger de cette substance réside dans le fait des changements rapides de puissance et de pureté dans les différents lots fabriqués et des mélanges réalisés entre l'héroïne, le fentanyl et ses dérivés. (67)

De part cette concurrence et cette offre florissante les producteurs et revendeurs d'héroïne ont dû, pour faire face, augmenter la pureté de leurs productions. La pureté de l'héroïne serait passée de 63 à 93% en moins de deux ans, l'émergence du fentanyl a donc permis un retour de l'héroïne sous l'égide de cartels suite à la perte du marché cannabis depuis la légalisation de ce dernier dans plusieurs états à des fins récréatives (État de Washington, Colorado, Oregon, Alaska, Maine, Nevada, Vermont, Massachusetts, Californie, Michigan et Washington D.C.). La DEA a publié ses chiffres de saisies et le constat est que les cartels mexicains après avoir perdu le marché de l'héroïne vers les années 70 ont repris leur place de leader du marché, 90% de l'héroïne provient du Mexique depuis 2015 contre seulement 20% en 2006. (52)

Une nouvelle variante, le carfentanil, 100 fois plus fort que le fentanyl que la DEA a surnommé « crazy dangerous », fer de lance de la dernière génération d'opioïdes, montre que la crise des opioïdes est sans doute à l'aube d'une nouvelle phase dans son développement. Initialement ce produit était utilisé comme anesthésiant pour les animaux de grosse taille, comme les éléphants, 2 mg sont considérés comme mortels pour l'homme. Sa puissance aurait été utilisée comme arme chimique par Moscou pour contrer des attaques terroristes. Les décès dus au carfentanil sont associés à une prise accidentelle, souvent cachés comme produit de coupe pour d'autres drogues (69). En août 2016, à Cincinnati, 174 usagers d'héroïne, vendue sur le marché noir sous une forme mélangée à du carfentanil, sont décédés en l'espace de six jours. (52)

### **III.5. Le déficit de traitements et de prise en charge**

La crise des opioïdes a démontré que le système de soins aux États-Unis est inadapté pour la prise en charge des addictions. Pendant une période d'abstinence, l'utilisateur perd peu à peu sa tolérance vis-à-vis du produit ce qui va, en cas de rechute qui sont très fréquentes après une cure de désintoxication, être très dangereux et donc augmenter le risque de surdose. De ce fait l'abstinence reste la principale voie de traitement.

Les TSO sont eux peu accessibles alors qu'efficaces dans la réduction de la mortalité, en effet en 2015 les programmes thérapeutique proposant un accès aux TSO ne représentaient que 8 à 10% des programmes, tout en étant en général trop limité dans le temps pour démontrer une efficacité. Le manque d'offres de soins et d'accessibilité ainsi qu'une mauvaise

image des TSO à base de méthadone ou buprénorphine haut dosage contribue à entretenir la crise. (70)

Le dépistage des opioïdes est également nécessaire pour lutter contre cette crise afin de mieux suivre et connaître les consommations. L'urine est le fluide de référence pour les tests de dépistage mais demeure facilement falsifiable. Le dépistage permet d'adapter les traitements et a un effet dissuasif sur l'utilisation d'opioïdes. La prescription contrôlée d'opioïde ne peut être assurée que par une connaissance complète des substances consommées par le patient par son médecin. Lors d'intoxications aiguës, il est difficile de montrer la présence de fentanyl dans la substance ingérée, ce qui retarde la prise en charge médicamenteuse augmentant ainsi le risque de décès. (71)

En résumé l'accès aux TSO reste trop restreint, seulement dispensés dans des cliniques spécialisées et très encadrées. La demande de soins surpasse largement l'offre proposée par les médecins, un médecin étant limité à 275 patients pour dispenser ces traitements. (52)

Pour pallier à une situation de plus en plus préoccupante, Donald J. Trump a signé en 2017 un décret sur la lutte contre la crise des opioïdes permettant la mobilisation de toutes les ressources nécessaires pour inverser la tendance. Il remet les spécialistes de l'addiction et notamment les psychiatres au centre de la stratégie de soin qui s'axe autour de la prévention, des traitements d'urgence et de substitution, la recherche et l'amélioration de l'analyse des données. (72)

Malheureusement la pandémie de COVID-19 est venue perturber ces plans. La distanciation sociale influe sur les consultations, les patients n'étant pas enclin à se déplacer dans des hôpitaux ou cabinets médicaux en période de pandémie. De plus cette distanciation isole les consommateurs augmentant le risque de surdose car restreignant l'accès aux soins d'urgences notamment la naloxone. L'isolement peut également porter atteinte à la santé mentale de la population, certaines personnes pourraient être attirées par les effets euphorisants des opioïdes en cette période. Un dernier impact pourrait être la difficulté d'approvisionnement en médicaments, par exemple les TSO ou bien en substances illicites pour les trafiquants les poussant à utiliser de nouvelles substances. (73)

## **IV. Apport du pharmacien et des institutions en France dans le contrôle de la situation**

Le rôle du pharmacien dans la lutte contre ce fléau est capital pour plusieurs raisons. Le pharmacien est souvent la première personne à constater le problème avec les médicaments prescrits et à constater la fluctuation de l'état de santé du patient. En début de traitement, le patient doit se présenter tous les jours en pharmacie. Le pharmacien devient alors la personne que le patient voit le plus souvent et avec qui il développe une relation de confiance indispensable au succès du traitement. Parce qu'il est un véritable spécialiste des interactions médicamenteuses, le pharmacien peut aussi aider à prévenir une éventuelle dépendance aux opioïdes en discutant avec le médecin traitant du patient et en lui proposant des ajustements d'ordonnance lorsque cela se révèle pertinent. Il est aussi important de savoir que le pharmacien est le professionnel de la santé qui peut distribuer la méthadone et la naloxone et dispenser les informations nécessaires non seulement au patient mais aussi à son entourage. Le pharmacien est celui qui a la responsabilité de s'assurer de la pertinence d'une ordonnance, tout comme du dosage approprié du médicament. En tant qu'intervenant de première ligne, il est en mesure de constater la fréquence des renouvellements de prescription, ce qui en fait un des professionnels de la santé les mieux placés et outillés pour aider à prévenir de la dépendance aux opioïdes. (74)

### **IV.1. Dispenser et suivre des traitements de substitution aux opiacés**

#### **IV.1.1. Introduction**

En 2011, environ 150 000 personnes se voyaient délivrer un médicament de substitution aux opiacés (MSO) en officine et 170 000 bénéficiaient d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO). Pour rappel les TSO ne se limitent pas à l'usage de MSO mais sont complétés par une prise en charge globale thérapeutique du patient, les MSO ne sont qu'un moyen d'effectuer un TSO. Parmi ces patients, les deux tiers sont traités par buprénorphine haut dosage (BHD) et un tiers par méthadone, une dernière petite portion étant traitées par sulfates de morphine. A ce jour, la BHD peut être initiée et prescrite par tout médecin en revanche la méthadone est soumise à prescription initiale hospitalière mais peut être renouvelée par le généraliste. (75)

#### **IV.1.2. MSO**

Un MSO doit le plus que possible être sans toxicité intrinsèque, provoquer peu de tolérance, le moins euphorisant possible, avec une demi-vie longue pour limiter le risque de syndrome de sevrage. Et aussi avoir une bonne sécurité d'emploi avec le moins d'effets indésirables possibles, doit agir sur le craving tout en étant indétectable en cas de tests urinaires aux opiacés. (75)

Le modèle de TSO en France est possible via plusieurs aspects :

- La buprénorphine haut dosage (BHD).
- La méthadone, souvent après un échec à la BHD ou dans des cas particuliers. L'initiation du traitement se fait par des médecins de centres spécialisés ou d'établissements de santé.
- La fluidité et facilité des relais des traitements des milieux spécialisés vers la ville, simplifiant le parcours de soin.

Plusieurs médicaments ont une AMM en France dans le traitement de la dépendance aux opiacés :

- La BHD
- La Suboxone<sup>®</sup> associant BHD et Naloxone
- La méthadone (sirop et gélules)

Dans des cas particuliers, le sulfate de morphine est utilisé hors AMM. (75)

#### **IV.1.2.1. BHD**

##### **Indications**

Traitement substitutif des pharmacodépendances majeurs aux opiacés devant s'intégrer dans une thérapeutique globale à la fois médicale, sociale et psychologique, et à partir de 15 ans.

##### **Règles de prescription et de délivrance**

Prescription initiale : par tout médecin

Liste 1, assimilée stupéfiant

Prescription :

- Ordonnance sécurisée
- En toutes lettres
- Nom de la pharmacie obligatoire
- Maximum 28 jours
- Fractionnée par 7 jours sauf mention « délivrance en une fois »
- Chevauchement interdit sauf mention « chevauchement autorisé » et information du pharmacien
- Délai de présentation de 3 mois (75)

##### **Pharmacologie**

Agoniste partiel des récepteurs opioïdes cérébraux  $\mu$  et  $\kappa$  qui grâce à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes  $\mu$ , sur une période prolongée, diminue le plus possible le besoin en drogues des usagers. Elle a une forte affinité pour les récepteurs opioïdes mais une faible activité, elle va déplacer les autres opioïdes de ces récepteurs atténuant leurs

effets. Elle atteint un effet plafond rendant inutile l'administration de dose plus importante, la rendant plus sûre d'utilisation et limitant le risque d'overdose. (76)

### **Posologie**

Au cas par cas, la prise se fait une fois par jour (effet pharmacologique de plus de 24h)

Initiale : 2 à 4 mg/j

En moyenne : 8 à 12 mg

Maximum : 24 mg/j

Prise sublinguale uniquement

Existence d'une forme à 0,4 mg pour réduire les doses et arrêter le traitement

Voie sublinguale seule à avoir une efficacité.

### **Effets Indésirables**

Nausées, vomissements, constipation, céphalées, hypersudation.

Le risque de survenue d'un surdosage létal est minime (agoniste partiel) mais ce risque est augmenté si prise concomitante de benzodiazépines en mésusage hors cadre thérapeutique par dépression respiratoire.

### **Interactions médicamenteuses**

Contre-indiquée : en association avec les agonistes purs surtout la méthadone, le risque étant de développer un sévère syndrome de sevrage.

Déconseillés avec les inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4 (antiprotéases, antifongiques azolés, carbamazépines, rifampicine et phénytoïne) car la buprénorphine est N-désalkylée par ce CYP. (75)

#### ***IV.1.2.2 Suboxone®***

### **Indications (même que pour la BHD)**

Traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés. Dans cette association entre BHD et naloxone, la naloxone est utilisée pour empêcher un mésusage du médicament injecté par voie intraveineuse.

A partir de 15 ans

### **Règles de prescription et de délivrance**

Sont les mêmes que pour la BHD. (75)

### **Pharmacologie**

Agoniste partiel des récepteurs opioïdes cérébraux  $\mu$  et  $\kappa$  qui grâce à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes  $\mu$ , qui sur une longue période, diminue le plus possible l'envie de drogues des patients dépendants.

La naloxone, administrée oralement ou par voie sublinguale n'a pas ou très peu d'effets pharmacologiques en raison du métabolisme hépatique, en revanche par voie intraveineuse (lors d'un mésusage) elle provoque un syndrome de sevrage aux opioïdes de par ses effets antagonistes opioïdes éloignant ainsi le risque d'une utilisation détournée du produit. (77)

### **Posologie**

Au cas par cas, la prise se fait une fois par jour (effet pharmacologique de plus de 24h)

Maximum : 24 mg/j

Instaurer si nécessaire au cours de la prise en charge (relais de BHD par exemple). (75)

### ***IV.1.2.3. Méthadone***

#### **Indications**

En sirop : traitement substitutif des pharmacodépendances majeurs aux opiacés.

En gélules : idem en relais de la forme sirop chez des patients stabilisés depuis au moins un an d'un point de vue médical et des conduites addictives.

A partir de 15 ans.

#### **Règles de prescription et de délivrance**

Prescription initiale : hospitalière ou médecin exerçant en centre spécialisé. Le renouvellement peut être fait par tout médecin après stabilisation et avec ordonnance du primo-prescripteur par délégation. Cela concerne aussi le moment de passage du sirop au gélules.

Substance classée comme stupéfiante

Prescription :

- Ordonnance sécurisée
- En toutes lettres
- Nom de la pharmacie obligatoire
- Maximum 28 jours pour les gélules et 14 jours pour les sirops
- Fractionnée par 7 jours sauf mention « délivrance en une fois »
- Chevauchement interdit sauf mention « chevauchement autorisé » et information du pharmacien
- Délai de présentation de 3 jours au-delà décompte du restant de traitement pour couvrir la durée de traitement (75)

#### **Pharmacologie**

Agoniste pur des récepteurs opioïdes cérébraux  $\mu$  elle agit sur le cerveau et possède un effet analgésique, sédatif et antitussif. Elle atténue les réflexes émétiques et provoque une diminution du rythme respiratoire ainsi qu'un myosis.

Attention contrairement aux deux substances précédentes, il y a possibilité d'overdoses.

Le sirop est de consistance très épaisse et les gélules contiennent un excipient qui gélifie au contact de l'eau pour éviter le risque de mésusage par injection. (75)

## **Posologie**

Au cas par cas, la prise se fait une fois par jour (demi-vie jusqu'à 36h), mais pour certains types de patients notamment les métaboliseurs rapides le fractionnement dans la journée des prises est envisageable.

Elle doit être prise par voie orale uniquement.

Initiale : 20 à 40 mg/j max

En moyenne : 60 à 100 mg

On tiendra compte :

- Des facteurs génétiques et des autres traitements car la méthadone est métabolisée par le CYP450
  - Inducteurs : antituberculeux et antirétroviraux
  - Inhibiteurs : fluvoxamine et cimétidine
- De la séropositivité au virus de l'hépatite C : 30 mg en plus si positif
- D'un terrain alcoolique : augmentation de la sédation
- Des comorbidités psychiatriques : prise de neuroleptiques, antidépresseurs, anxiolytiques
- Le niveau de tolérance : il existe une très grande variabilité de réponse entre les différents patients traités qui s'explique par la durée et l'âge de début de la prise de drogue, du type de produit pris et des méthodes d'administration de celui-ci. (75)

## **Effets Indésirables**

Dans un premier temps à la mise en place du traitement, il peut y avoir après la prise la survenue d'une somnolence souvent dû à des prises concomitantes d'autres dépresseurs du système nerveux central ou d'une dose excessive.

Troubles du sommeil, hypersudation, nausées, constipation, prise de poids et baisse de libido. Ces effets sont généralement sans dangers et transitoires mais peuvent favoriser la non-observance voire l'arrêt à long terme de la méthadone. (78)

On conseillera au patient de revoir le régime en privilégiant des fibres, boire 1,5 litre d'eau minimum par jour et d'éliminer l'eau en excès par une activité physique modérée comme la marche ou la course à pied.

Si nécessaire réadapter la dose mais surtout jouer sur la sédentarité et l'alimentation.

## **Interactions médicamenteuses**

Le sirop contient du saccharose (0,6 mg/ml) et de l'éthanol (14 mg/ml).

Possible allongement de l'espace QT et de torsades de pointes, ne pas associer avec des substances torsadogènes.

Prudence avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques du CYP450. (75)

#### **IV.1.2.4 Sulfate de Morphine**

Avant l'émergence des MSO cités ci-dessus et dans un contexte d'urgence ainsi que d'absence de traitements adaptés certains médecins prescrivait de la morphine en libération prolongée. Après une note d'information de la Direction générale de la santé lors de la mise sur le marché de la BHD et de la méthadone explicitant les conditions pour poursuivre un traitement aux sulfates de morphine seulement en cas de nécessité, sans alternative (contre-indication, inadaptation, allergies) et de manière exceptionnelle. Ces prescriptions à seules fins de substitutions sont sous l'égide d'une concertation entre médecin conseil et traitant et de la mention « concertation avec le médecin conseil ». Le pharmacien se voit conseiller de vérifier auprès du médecin que la prescription émane d'une situation exceptionnelle et si ce n'est pas le cas de revenir à un MSO détenant une AMM. (75)

#### **IV.1.3.TSO**

Ils vont dépendre de plusieurs critères, la demande du patient, la situation de son usage, et vont dépendre des objectifs qu'ils soient à court terme ou plus long terme. Ils sont donc adaptés à chaque patient et sont individualisés que cela soit pour une diminution des risques, urgences ou bien pour obtenir une abstinence. L'objectif des TSO est d'améliorer la santé et la vie du patient que cela soit sur un plan sanitaire ou social :

- SANITAIREMENT :
  - Gestion des urgences, manques, douleurs et détresses
  - Améliorer la gestion des consommations des opiacés mais aussi des autres psychoactifs
  - Baisser la consommation illicite d'opiacés notamment les pratiques d'injections, voire arriver à un arrêt complet
  - Prévenir les comorbidités (injection : MST, dégradation du réseau sanguin, psychiatriques)
  - Parvenir à l'abstinence de toutes substances, MSO compris
  
- SOCIALEMENT :
  - Décentrer le produit de la vie du patient
  - Réduire les contacts avec le trafic et les dealers de substances illicites
  - Eviter les actes délinquants et leurs conséquences
  - Intégrer socialement via un emploi, logement, relations ou maintenir ces contacts

Les TSO doivent faire parvenir à une diminution de la morbi-mortalité et des conséquences sociales par :

- Réduction des décès et overdoses
- Réduction des entrées aux urgences
- Réductions des infections virales (injection) et des décès en découlant
- Améliorer la prise en charge psychiatrique

- Améliorer l'insertion et la situation sociale
- Une baisse des coûts dû au marché de la drogue (trafic, emprisonnement, délinquance, marché parallèle).

Le pharmacien via sa proximité, la gratuité de ses conseils et ses nombreux contacts avec les patients présente un intérêt pour veiller à la qualité de la prise en charge en :

- Favorisant le bon usage du médicament (sécuriser la prise en charge, lutter contre le trafic et les mésusages)
- Participant ou intégrant le patient dans un processus thérapeutique (confiance et écoute). (75)

### **En pratique**

La prescription n'est pas suffisante dans la prise en charge, il faut créer une alliance thérapeutique entre patient, pharmacien, médecin et les autres protagonistes de la prise en charge. Le professionnel de santé doit s'armer d'empathie, d'écoute, de confiance et de souplesse.

Pour être efficace la prise en charge doit être globale et pluri professionnel. Il doit y avoir un suivi psychologique, des dépistages fréquents et si besoin une prise en charge d'infections virales type hépatite B, C ou du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Mais aussi un suivi global de santé que ça soit gynécologique, contraceptif, buccodentaire et psychiatrique.

Tous les professionnels de santé impliqués doivent dans la mesure du possible travailler en réseau pour améliorer la prise en charge et l'adapter à chaque situation.

Le secret professionnel s'applique toujours et doit être rappelé au patient pour rester dans un climat de confiance.

Un pharmacien ne peut pas refuser une délivrance de MSO, il doit informer et éduquer le patient en luttant contre la toxicomanie, les infections concomitantes et délivrer avec la même attitude que pour un autre patient. En revanche si l'état général du patient et si dans son intérêt, le pharmacien juge qu'il ne doit pas dispenser le traitement alors il en informe le prescripteur et mentionne son refus de délivrance sur l'ordonnance.

Pour assurer un bon suivi et une délivrance de bonne condition, il peut poursuivre la délivrance dans l'espace de confidentialité de la pharmacie pour aller plus en profondeur avec le patient sans risquer d'être interrompu ou ne pas être écouté par de tierces personnes. (75)

### **Initiation de traitement**

L'ordonnance émanant du médecin doit indiquer le nom de la pharmacie (il serait préférable d'appeler la pharmacie avant pour informer) et jusqu'à l'obtention d'un traitement équilibré avec une posologie d'entretien il serait préférable d'avoir des échanges réguliers entre médecin et pharmacien en cas par exemple d'adaptation, de chevauchement ou de survenue d'effets indésirables.

Avec un nouveau patient il faut essayer de comprendre son contexte, âge, produit et fréquence d'utilisation et connaître ses demandes que ça soit la gestion du sevrage et les effets du manque. Il faut essayer de comprendre la première ordonnance (quelle prise en charge, pourquoi telle posologie) et définir avec le médecin comment se feront les échanges. Il faut instaurer une confiance avec le patient qu'il se livre et ne cache pas des aspects de sa toxicomanie, favoriser le bon usage du médicament en décourageant son trafic son mésusage et le risque de surdose beaucoup plus élevé à l'instauration du traitement. Le patient doit comprendre qu'il va reprendre le contrôle.

Il est préférable que les délivrances aient lieu en début de semaine pour ne pas être en déséquilibre pendant le week-end lorsque la pharmacie serait fermée et le patient en rupture de substances pour son équilibre. (75)

### **Lors de la prise à l'officine, il faut aborder différents thèmes :**

Sur le médicament rappeler qu'il faut patienter 4 à 24 heures après la dernière prise d'opiacés ou bien dès les premiers signes de manque. Rappeler que la prise se fait quotidiennement et la durée d'action et bien rappeler de respecter la voie d'administration.

Le pharmacien regardera aussi l'historique du patient et rappellera les interactions qui peuvent exister entre les produits, l'alcool, les benzodiazépines et les mésusages des MSO.

Il faudra aussi rappeler que ces produits sont strictement personnels et ne doivent pas être pris par d'autres personnes encore moins des enfants donc évoquer les conditions de stockage et les effets indésirables.

Il faut créer une relation de confiance, le patient doit comprendre que le pharmacien est là pour le soigner et qu'il peut ainsi se confier à lui, qu'il ne sera pas jugé.

Rappeler les bénéfices du traitement à savoir la suppression du manque et d'envie de drogue et tout ce qui va en découler au niveau d'intégration à la société (famille, sport, culture) même s'il y aura des phases plus difficiles.

Il faut aborder aussi les habitudes de consommation du patient, connaître les pratiques addictives (injection, sniff, individuel ou collectif, autres produits et fréquence). Rappeler aussi de bien effectuer les bilans sérologiques et biologiques.

Et enfin, connaître l'environnement social, familial et professionnel du patient et suivre les différentes évolutions pour évaluer la stabilité du patient. (75)

## **IV.1.4. Cas particuliers**

### ***IV.1.4.1 Arrêt du MSO et changement de molécule***

Tout d'abord le maintien du MSO est prioritaire à son arrêt en effet ils sont sans danger particulier sur le long terme et l'arrêt, hors cas exceptionnels, doit venir du patient lui-même. L'arrêt d'un TSO par le patient ne doit pas être influencé et précipité par son entourage et doit émaner de lui. Il est préférable de le faire de manière lente et progressive et le médecin effectuera les diminutions de traitement en fonction des effets décrits par le patient. Il n'y a pas de protocole ni de durée minimale ou maximale pour l'arrêt d'un TSO, en revanche certains facteurs sont favorisants comme le fait de ne plus avoir de prises d'autres substances

et une bonne intégration sociétale. (75) Le Tableau 4 ci-dessous expose les différents modes d'arrêt de MSO, on note que pour un arrêt brutal celui-ci doit absolument être réalisé en milieu hospitalier pour prendre en charge le syndrome de sevrage. Pour un arrêt progressif le protocole diffère selon le MSO utilisé.

<b>Demande</b>	<b>BHD</b>	<b>Méthadone</b>
Arrêt brutal	Syndrome de manque En milieu hospitalier ou non Traitement symptomatique : antihypertenseurs, BZD, hypnotiques	En milieu hospitalier Traitement symptomatique : antihypertenseurs, alphanalgesiques, BZD, hypnotiques, voire BHD
Arrêt progressif	Sevrage progressif par pallier	Très lentement : diminution des doses et espacement des prises

**Tableau 4 : Conditions d'arrêt de la BHD et de la Méthadone**

Pour changer de molécule il faut arrêter progressivement la posologie du médicament que l'on souhaite, sous le contrôle d'un addictologue :

- Passage BHD → Méthadone : espacement de 12 h
- Passage Méthadone → BHD : Diminution à la dose de 30 mg/j minimum en méthadone, espacement de 24-48 h entre les deux molécules.

Effets indésirables lors de l'arrêt :

- Difficultés d'endormissement
- Sentiment de tristesse
- Douleurs, agitations, envies de reconsommer
- Consommations d'alcool de BZD

L'arrêt du traitement ne doit pas détourner sur d'autres consommations abusives, le patient doit garder contact avec le médecin, pharmacien et tous les soignants qui l'entourent et si besoin réinstaurer le traitement et ne pas considérer cela comme un échec. Il faut être particulièrement prudent lors de la réinstauration de traitement ou d'une prise festive d'opiacés après un arrêt car le risque d'overdose est beaucoup plus grand. (75)

#### **IV.1.4.2 Aspects psychiatriques**

Les patients présentant un profil addictif ont souvent des pathologies psychiatriques, ainsi un suivi psychiatrique est nécessaire dans la prise en charge globale. Un patient avec un profil anxieux à plus de risques de recourir aux opiacés, il faut qu'ils bénéficient d'un traitement et d'un suivi adaptés. Les opiacés induisent des troubles de l'humeur réversibles à l'arrêt de la prise d'opiacés ou bien la mise en place de MSO, ils ne répondent pas aux antidépresseurs, inutiles à prescrire voir dangereux. Les patients dépressifs majeurs doivent

voir leurs doses de MSO et d'antidépresseurs adaptées, tenir compte de certains antidépresseurs avec la méthadone et du risque hépatotoxique de certains (tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine). Pour ce qui en est de la schizophrénie l'attirance pour les opiacés est accrue et leur prise aggrave celle-ci. On aura recours aux neuroleptiques en association à la méthadone pour les traiter. Les traitements à éviter sont : la carbamazépine qui réduit l'efficacité et la demi vie de la méthadone, les neuroleptiques torsadogènes, le lithium car difficile à adapter. (75)

#### ***IV.1.4.3. Aspects algiques***

Lors d'une exposition régulière et prolongée aux opioïdes une tolérance se développe mais également une hyperalgésie. Cette hyperalgésie est aggravée par l'administration de doses supérieures d'opioïdes contrairement à la tolérance. En pratique, pour un même stimulus les patients tolérants aux opioïdes ressentent plus la douleur que les patients naïfs d'opioïdes. L'administration d'opioïdes pour diminuer la douleur consécutive à ce stimulus est supérieure chez les patients tolérants par rapport aux autres ce qui démontre une hyperalgésie induite aux opioïdes (79). Ainsi pour aider ces patients des protocoles peuvent être réalisés, on évitera les opioïdes faibles et les agonistes partiels ainsi que les formes injectables. Il vaut mieux qu'il n'y ait qu'un seul prescripteur et un seul pharmacien pour un meilleur suivi et le moins possible de poly-consommations cachées. (75)

#### ***IV.1.4.4. Grossesse***

Une grossesse chez une patiente dépendante aux opiacés est particulièrement à risque. En effet les risques sont : prématurité, mort in utero, souffrance fœtale, mort subite du nourrisson, syndrome de sevrage néonatal (SSNN) et troubles de la relation entre l'enfant et sa mère. Il est donc nécessaire de recourir aux MSO au mieux dès que le désir de grossesse est exprimé, plus la prise en charge est rapide, meilleurs seront les résultats. (75)

Il faut privilégier la méthadone en premier recours par rapport à la BHD si la consommation d'opioïde ou un syndrome de sevrage existent. D'après les études le risque d'abandon du traitement pendant la grossesse étant presque 2 fois plus élevé entre la BHD (33 %) et la méthadone (18 %). (80)

En revanche le risque de SSNN existe peu importe le fait qu'il y ait TSO ou non. Il faut que les parturientes soient bien équilibrées en fin de grossesse et pendant le post-partum quitte à augmenter les posologies, en fin de grossesse des modifications pharmacologiques surviennent nécessitant une augmentation. En effet une posologie insuffisante favorisera la consommation d'autres substances psychoactives comme le tabac ou l'alcool.

L'allaitement est possible car les MSO passent peu dans le lait maternel. A l'officine si le pharmacien se rend compte qu'une patiente n'est pas prise en charge c'est à lui de l'orienter vers une structure proche spécialisée. (75)

#### **IV.1.4.5. Mésusage**

Les risques de mésusage sont :

- Liés à la voie d'administration : détournés en injection
  - Contamination VIH, hépatite B, C
  - Abscesses, thromboses veineuses, ulcérations, lymphœdème
- Un échec du TSO
- Le décès : overdoses ou poly-intoxications

Le pharmacien d'officine pour lutter contre cette pratique peut :

- Demander la primo-prescription et en garder un exemplaire
- Délivrer le nombre exact de MSO de manière contrôlée
- Avoir des contacts avec le médecin surtout en cas de fausses ordonnances, de ruptures de traitements ou de prises trop fréquentes
- Réexpliquer les bonnes modalités de prise de MSO (effets indésirables, stockage etc)
- Si présentation d'ordonnance falsifiées en faire une copie et la transmettre au réseau officinal ainsi que le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance correspondant (CEIP). (75)

#### **IV.1.5. Élargir l'information et l'accès à la Naloxone**

En France, un kit de traitement d'urgence d'une surdose en opioïde à base de naloxone peut être délivré en pharmacie, avec ou sans ordonnance. Dénommé Prenoxad®, c'est un kit d'injection intramusculaire à administrer en cas de surdosage à un opioïde et en attendant les secours. C'est le deuxième kit mis à disposition en France après le spray nasal Nalscue®. Le Nalscue® n'est plus disponible en France, auparavant disponible seulement en CSAPA (Centre de soin d'accompagnement et de prévention en addictologie), CAARUD (Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues) et unités de prévention et de soins spécialisées. (81)

A l'officine il faut savoir vis-à-vis de la naloxone :

- En cas de prescription de MSO et surtout en initiation, pour de nouveaux patients non connus de la pharmacie, il est préférable de remettre un kit de naloxone.
- Pour une raison inhabituelle, il se peut que le pharmacien ait à renouveler un MSO à l'officine, il faut alors contacter le médecin pour l'informer et lui demander une prescription de naloxone, si cela n'est pas possible il faut proposer ce produit au patient, qui peut en disposer à sa charge.
- En cas de prescription d'opioïdes, il doit être fait une évaluation du risque de mésusage et/ou de surdose du patient et de ce fait l'informer sur la naloxone et/ou lui rédiger une prescription.
- Le Prenoxad® seul médicament à base de naloxone disponible à l'officine se commande directement au grossiste habituel. (82)

A la pharmacie, tout patient considéré à risque doit se voir prescrire ou délivrer un kit à base de naloxone, cette population à risque peut être identifiée et définie comme :

- Usagers reprenant une consommation d'opioïdes après une période de faible consommation ou d'arrêt, perte de tolérance avec risque accru de surdoses (sorties de prisons, sevrage, centre de soins en résidence)
- Patients avec antécédents de surdose récente
- Patients avec des MSO surtout la méthadone pendant la période d'initiation ou le mois après l'arrêt
- Patients en phase d'initiation de traitement opioïde antalgique, en cas de mésusage (augmentation des doses, recherches d'effets psychotropes), avec ou non une dépendance.
- Patients opio-dépendant utilisant les opioïdes pour se soulager. (83)

Le pharmacien doit informer le patient et son entourage quant au risque de surdosage et comment le reconnaître ainsi qu'à l'intérêt de la naloxone.

### **Surdose aux antalgiques opioïdes**

La surdose dépend de l'opioïde consommé, de la dose, des consommations associées (alcool, benzodiazépines), de la voie d'administration (inhalation, injection, etc.). Elle peut être due à une dose trop forte ainsi qu'à une baisse de tolérance après une période d'arrêt (sortie d'hospitalisation ou de prison sont des situations à risque).

Dans un contexte de consommation d'opioïdes et compte tenu des risques d'aggravation de la situation, il faut penser à une surdose quand la personne présente :

- Des troubles de la conscience ou une inconscience ;
- Une respiration faible, irrégulière ou absente : moins de 10 respirations par minutes ;
- Myosis ;
- Des lèvres bleues.

La surdose aux opioïdes est une urgence vitale. Il faut agir très vite. (22)

### **La Naloxone**

La naloxone est indiquée dans le traitement des surdoses aux opioïdes. Son délai d'action varie de quelques secondes à quelques minutes et son effet est de courte durée (20-90 min). En comparaison à la naloxone les opioïdes ont une durée d'action plus longue, il y a donc à la fin de l'effet de la naloxone le risque de survenu d'un effet rebond, nécessitant alors une nouvelle dose de naloxone. Cette dernière peut déclencher un réveil brutal et engendrer en syndrome de manque si la dose est trop forte. En cas de surdose d'un patient il faut :

- Appeler les secours
- Administrer la naloxone et surveiller pendant 2 h la personne même si elle est réveillée et paraît aller bien

La naloxone, à posologie identique, a la même efficacité qu'elle soit en spray nasal ou en injection intramusculaire. En cas de surdose d'un patient il faut :

- Appeler les secours
- Administrer la naloxone et surveiller pendant 2 h la personne même si elle est réveillée et paraît aller bien

La naloxone, à posologie identique, a la même efficacité qu'elle soit en spray nasal ou en injection intramusculaire. (22)

Ainsi pour résumer il faut faire en cas de surdosage :

Si la personne respire :

- Position Latérale de Sécurité (PLS) ;
- Administrez une dose de naloxone IM (jusqu'à la 1<sup>ère</sup> ligne noire) voir Figure 32 ;
- Répétez l'injection d'une dose de naloxone IM toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à l'arrivée des secours ou une reprise de conscience



**Figure 32 : Kit de Prenoxad (84)**

Le Prenoxad (Figure 32) ne doit jamais être injecté en une seule fois, il est composé de 5 doses représentées chacune par une graduation. La seconde aiguille du kit est à utiliser si la 1<sup>ère</sup> est endommagée. Le kit ne sert qu'une fois et ne doit pas être réutilisé après utilisation. Le patient doit le ramener à la pharmacie où il sera détruit par le pharmacien via le circuit de retour de produits contaminés par le sang.

Si la personne ne respire pas :

- Gestes de premiers secours : massage cardiaque
- Administrez une dose de naloxone IM (jusqu'à la 1<sup>ère</sup> ligne noire) ;
- Alternez les gestes de premier secours et l'administration de naloxone IM jusqu'à l'arrivée des premiers secours ou la reprise de conscience.

Dans tous les cas :

- Appelez le 15 ou le 112 ;
- Frictionnez le sternum de la personne pour voir si elle réagit et tentez de la maintenir éveillée ;
- Dégagez les voies aériennes de la victime ;
- Évaluez la respiration du sujet.

A ne pas faire :

- Laisser la personne seule ;
- Tenter de réveiller la personne ;
- Utiliser d'autres drogues telles que des stimulants ;
- Donner un bain ou une douche ;
- Faire marcher la personne. (22)

#### **IV.1.6 Pharmacien et pharmacovigilance**

##### ***IV.1.6.1. Les obligations de signalement***

Selon l'article R.5121.170 du Code de la Santé publique : « Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance. »

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5121-150 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance. (85)

##### ***IV.1.6.2. Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance***

Comme tout professionnel de santé le pharmacien a donc un rôle en matière de pharmacovigilance s'articulant comme :

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible : toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments, toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage, tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.
2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.
3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.
4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.
5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre. (86)

#### **IV.1.7. Les limites rencontrées**

Pour le pharmacien, le conseil effectué autour de la délivrance d'opioïdes s'oriente principalement sur l'information des effets indésirables. Les obstacles rencontrés dans la délivrance d'opioïdes pour une meilleure prise en charge du patient sont le manque de temps, de formation, voire de confiance avec le patient. La majorité des pharmaciens estiment qu'ils effectuent de la surveillance plus que de la délivrance vis-à-vis des prescriptions d'opioïdes. Malgré l'arsenal thérapeutique à leur disposition, les pharmaciens, qui reconnaissent l'importance de cette mission, éprouvent le besoin de formation structurée, de ressources et de soutien organisationnel afin d'améliorer leur rôle et leur implication à ces services. (87)

## **IV.2. La situation en France**

### **IV.2.1. Évolution des consommations d'antalgiques**

En France en 2017 les antidouleurs les plus consommés sont ceux ne contenant pas d'opioïdes tels que paracétamol, aspirine ou anti-inflammatoires non stéroïdiens. Depuis 2009, il y a une baisse de consommation d'opioïdes faibles, directement en rapport au retrait progressif du marché du DIANTALVIC® qui associait paracétamol et dextropropoxyphène.

L'usage des analgésiques non opioïdes et AINS n'a pas augmenté brusquement suite à ce retrait, ce qui démontre que la consommation d'antalgiques ne s'est pas reportée sur ces produits, les antalgiques non opioïdes gardant la même courbe de progression depuis 2006. La plupart des patients sous DIANTALVIC® n'ont pas consommé d'autres antalgiques après son retrait. Le reste des patients se reportant sur des antalgiques non opioïdes ou des opioïdes faibles.

Le 25 juin 2009, l'agence européenne émet un avis défavorable au maintien sur le marché des médicaments à base de dextropropoxyphène. Au même moment, l'AFSSAPS a recommandé d'arrêter toute initiation de traitement avec du dextropropoxyphène et de réévaluer au cas par cas les patients et leurs traitements pour ceux sous dextropropoxyphène. En mars 2011, le dextropropoxyphène est définitivement retiré du marché français. (88)

#### Entre 2006 et 2017 :

On observe une augmentation de la consommation de plusieurs médicaments opioïdes en France

- + 68% pour le tramadol : antalgique opioïde faible le plus consommé
- + 738% pour la consommation d'oxycodone

### Entre 2005 et 2016 :

Sur les 2762 cas d'intoxication aux opioïdes rapportés :

- 49% sont dû aux opioïdes faibles
- 47% aux opioïdes forts
- 4% une association des deux
- Tramadol, morphine et oxycodone sont les plus souvent retrouvés
- 78% des cas sont graves
- 304 décès

Lors des décès par surdose, les deux opioïdes les plus souvent en cause sont la morphine et le tramadol. D'après le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) les décès dû aux opioïdes ont été multiplié par 3 en 15 ans. (88)

### Entre 2006 et 2015 :

L'usage d'antalgiques de toute sorte a un peu diminué passant de 133 DDD (Defined daily dose, dose thérapeutique quotidienne) pour 1 000 habitants à 123 DDD soit une baisse d'environ 7%. L'augmentation de l'usage des antalgiques non opioïdes (29% en 10 ans) est en relation direct avec l'augmentation de l'utilisation du paracétamol (plus 53 % DDD pour 1000 habitants par jour).

On retrouve également cette augmentation dans les formes pédiatriques, +39% pour le paracétamol mais -57% et -10% respectivement pour l'aspirine et l'ibuprofène.

Dans un but antalgique l'usage d'aspirine a diminué quasi de 50% alors que les autres AINS restent stables.

Les ventes d'antalgiques non opiacés en OTC et sur prescription :

- + 140 % pour le paracétamol 1 000 mg
- - 20 % pour le paracétamol 500 mg
- Augmentation de l'usage d'ibuprofène 400 mg et diminution du dosage à 200 mg.(89)

### Opioïdes faibles :

Le DIANTALVIC® et ses génériques à base de dextropropoxyphène et de paracétamol étaient les plus utilisés en 2006. Leur consommation a diminué de moitié entre 2006 et 2010 pour cesser en mars 2011 suite au retrait du marché. Parallèlement, pour la codéïne, les ventes ont augmentées de 62% sur 10 ans et pour le tramadol de 42%. Pour les médicaments à base de poudre d'opium les ventes ont doublé en 10 ans (en 2015 4,2 DDD pour 1 000 habitants par jour). Pour la dihydrocodéïne et le néfopam les ventes ont aussi beaucoup augmenté mais de façon moindre par rapport aux autres molécules (en 2015 0,36 DDD/jour/1000habitants). (90)

En juillet 2017 suite aux décès d'une adolescente par overdose et face à la montée de la pratique du « Purple Drank », sirop mélangeant alcool, bonbons et codéïne pour obtenir un sentiment de « défoncé » chez les jeunes, la codéïne est retirée de la vente libre et mise uniquement sur ordonnance. En effet, par arrêté en date du 12 juillet , les conditions

d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphan ou de la noscapine, sont supprimées. (91)

« Depuis le 15 avril 2020, la prescription de tramadol par voie orale est limitée à 12 semaines (arrêté du 13 janvier 2020). Passé ce délai, la poursuite du traitement par tramadol nécessite une nouvelle ordonnance médicale. Cette mesure a été prise pour limiter le mésusage et le risque de dépendance associés à cette substance antalgique opioïde et mis en évidence par plusieurs enquêtes d'addictovigilance. » (92)

### **Opiïdes forts :**

En 10 ans les médicaments à base de morphine connaissent une légère baisse dans leur utilisation mais restent tout de même les plus utilisés parmi les opioïdes forts. En revanche l'oxycodone connaît une très forte progression tout comme le fentanyl (transmuqueux + 263 % et patch + 72 %). Les prescriptions de morphine ont donc été remplacées par ces deux molécules, sans doute influencées par une « morphinophobie », la morphine étant souvent assimilée à la fin de vie. L'oxycodone est une substance nouvelle depuis 20 ans seulement en France alors que le fentanyl est simple d'utilisation de par ses formes disponibles. De plus en France, les recommandations plaident pour l'usage des opioïdes en cas de douleurs non cancéreuses et le mésusage de l'oxycodone notamment contribuent à l'augmentation de l'utilisation des opioïdes forts. Enfin les autres molécules telles que péthidine, nalbuphine ou buprénorphine reste en retrait et beaucoup moins utilisés. (90).

En résumé, depuis 2006 l'usage des antalgiques en France a été fortement impacté par le retrait du marché par l'agence européenne du médicament du DIANTALVIC® effective en mars 2011 en France. L'ANSM a alors établi une stratégie mettant en avant paracétamol et AINS pour les douleurs faibles à modérées et les opioïdes faibles à forts pour les douleurs modérées à intenses. De par l'augmentation des prescriptions de paracétamol et de tramadol ces directives semblent avoir été respectées. (89)

Pour ce qui est de l'oxycodone dans l'utilisation en 11 a bondi de 738%, le plaçant derrière la morphine au range des opioïdes forts les plus consommés, il est utilisé surtout chez les hommes de 40-45 ans pour soulager tous types de douleurs. (88)

#### IV.2.2. Le profil de patient

Le profil de patients qui consomme des antalgiques **opioïdes faibles** se retrouve comme :

- Femmes 57,7%
- Prescriptions de médecins généralistes 86,3%
- Age médian 52 ans
- Douleurs chroniques 13,4%
- Douleurs aiguës 71,1%
- Patients en ALD 34,5%
- Utilisateurs chroniques 6,6%

Pour les antalgiques **opioïdes forts** :

- Femmes 60,5%
- Prescriptions de médecins généralistes 88,7%
- Age médian 64 ans
- Douleurs chroniques 42,9%
- Douleurs aiguës 50,1%
- Patients en ALD 69,3%
- Utilisateurs chroniques 14,3% (88)

#### IV.2.3. Les actions de l'ANSM

Suite à son rapport publié en 2019 sur la consommation d'antalgiques, l'ANSM a fait un état des lieux de ses actions et de celles à mettre en place résumé dans le tableau 5 ci-dessous :

Actions en place	Actions à mettre en place
Maintien de la surveillance sanitaire via le réseau d'addictovigilance	Renforcer la formation des professionnels de santé sur la prescription et la délivrance des opioïdes
Renforcement de l'information sur les médicaments, adapter leurs disponibilités et leur encadrement	Améliorer le parcours de soin
Mise à disposition de la Naloxone	Améliorer la diffusion de l'information auprès des professionnels de santé
Renforcement de la communication : publications de points d'information	Améliorer la diffusion de l'information auprès du grand public

	Améliorer les connaissances (élaborer des recommandations, promouvoir la recherche)
--	---

**Tableau 5 : Actions de l'ANSM en place et actions à mettre en place (87)**

Au mois de juillet de la même année, l'ANSM établissait une feuille de route pour les 3 années à venir sur la prévention et l'action à mettre en place pour endiguer les surdoses d'opioïdes :

**« Améliorer les pratiques professionnelles »**

- **Action n°1** : Doter les professionnels de santé de recommandations de bonnes pratiques
- **Action n°2** : Informer et sensibiliser les professionnels de santé sur le bon usage des thérapeutiques opioïdes
- **Action n°3** : Assurer l'accès aux soins des usagers dépendants aux opioïdes sur l'ensemble du territoire
- **Action n°4** : Renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé de premier recours et spécialisés sur la prise en charge de la douleur, sur les traitements par les opioïdes ainsi que sur le repérage et la prise en charge des conduites addictives
- **Action n°5** : Innover par le soutien à la recherche interventionnelle et clinique et les expérimentations sur de nouvelles modalités thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses

**Assurer une diffusion large de la naloxone prête à l'emploi**

- **Action n°6** : Soutenir l'élargissement du circuit de délivrance de la naloxone au réseau officinal et assurer la diffusion gratuite de la naloxone auprès des publics les plus à risque dans les structures d'addictologie (CAARUD, CSAPA, SCMR, ELSA, services d'addictologie), les services d'urgences en lien avec les ELSA, les unités sanitaires en milieu pénitentiaire, les centres de traitement et d'évaluation de la douleur
- **Action n°7** : Doter en kits de naloxone les services de secours (pompiers, police)
- **Action n°8** : Développer une stratégie de déploiement ciblé de la naloxone impliquant les médecins de ville et les pharmaciens

**Impliquer les usagers et leur entourage**

- **Action n°9** : Mettre à disposition des usagers et de leur entourage de la documentation sur les antalgiques opioïdes via les prescripteurs et les pharmaciens d'officine et hospitaliers notamment
- **Action n°10** : Développer des outils d'information et de formation sur les surdoses d'opioïdes et la naloxone en s'appuyant notamment sur le savoir expérientiel des usagers
- **Action n°11** : Lever les freins à l'appel des secours par crainte d'être poursuivi pour possession ou usage de stupéfiants

**Mettre en réseau l'ensemble des acteurs au niveau territorial et favoriser les actions coordonnées de proximité**

- **Action n°12** : Identifier, parmi les structures existantes, une tête de réseau régional pour améliorer la coordination entre professionnels de l'addictologie, de la prise en charge de la douleur, de l'addictovigilance et assurer le lien avec les professionnels de santé de ville
- **Action n°13** : Mettre en place un plan de déploiement de l'accès à la naloxone en région

**Renforcer le système de vigilance, d'alerte et de réponse**

- **Action n°14** : Renforcer le circuit d'alerte et de réponse à une crise opioïde
- **Action n°15** : Mettre en place des outils et des indicateurs pour favoriser le suivi, la promptitude et le partage de l'information
- **Action n°16** : Compléter les connaissances sur les surdoses et leur contexte
- **Action n°17** : Compléter les connaissances sur les nouveaux produits de synthèse
- **Action n°18** : Se mobiliser avec les partenaires à l'international » (93)

## V. CONCLUSION

La gestion de la douleur et l'amélioration de sa prise en charge sont un enjeu majeur de santé publique. Les spécialités utilisées de nos jours sont le fruit de milliers d'années d'utilisation et de connaissances médicales mais sont à haut risque de détournement, mésusage et surdosage.

Les États-Unis sont frappés de plein fouet depuis plusieurs années dans toutes les tranches d'âges et sociales de cette crise des opioïdes qualifiés d'épidémies de par son augmentation rapide de décès par overdose ayant mené à décréter l'état d'urgence sanitaire nationale en 2017.

La situation en France n'est pas comparable avec la crise des opioïdes américaine, grâce notamment à l'organisation du système de soin : la prescription, la dispensation et la prise en charge des médicaments opioïdes ainsi que l'information auprès des professionnels de santé et du public sont très encadrées. Malgré tout, on note une augmentation de l'usage de l'oxycodone et du fentanyl pour les opioïdes forts et du tramadol pour les opioïdes faibles. Le réseau d'Addictovigilance et l'ANSM maintiennent leur vigilance concernant tous les opioïdes afin de prévenir toute éventuelle crise des opioïdes. Le système de santé moins libéral qu'aux États-Unis et ne permettant pas aux médecins de faire de profits avec les laboratoires en orientant leurs prescriptions et l'interdiction de publicité envers les patients contribue à contrôler la situation.

Néanmoins avec l'essor de marché parallèle et de nouvelles drogues de synthèse toujours plus puissantes, l'équilibre est fragile et que les cas de surdose restent pour l'instant associés à une partie marginale de la population et à une poly-intoxication éventuellement associés à un mésusage. Les accidents isolés voire groupés justifient de faciliter l'accès à l'information et à la réduction des risques

Le pharmacien, de par son statut d'acteur de proximité, contribue et doit contribuer à la bonne observance, au respect des règles de délivrance et à l'information des patients et leur entourage sur les médicaments opioïdes qu'ils soient dit faibles ou forts de par leur risque d'accoutumance et de perte de contrôle de patients sur leur traitement.

Le pharmacien doit continuer à se former et à être formé sur ce sujet car la douleur reste l'un des principaux symptômes menant les patients à une consultation médicale ou une demande d'automédication et de conseils.

Le Doyen-Directeur de l'UFR de Pharmacie,  
Pr Christiane FORESTIER

Le Président du Jury,  
David BALAYSSAC

## VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Rummans TA, Burton MC, Dawson NL. How Good Intentions Contributed to Bad Outcomes: The Opioid Crisis. *Mayo Clin Proc.* 1 mars 2018;93(3):344-50.
2. Lyden J, Binswanger IA. The United States opioid epidemic. *Semin Perinatol.* avr 2019;43(3):123-31.
3. Authier N. Crise des opioïdes : comment l'Agence du médicament compte éviter l'emballlement en France [Internet]. *The Conversation.* [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <http://theconversation.com/crise-des-opio-des-comment-lagence-du-medicament-compte-eviter-lemballement-en-france-111719>
4. Warolin C. La pharmacopée opiacée en France des origines au XIXe siècle. *Rev Hist Pharm.* 2010;97(365):81-90.
5. Chouvy P-A. Le pavot à opium et l'homme. Origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar.// *The opium poppy and mankind. Geographic origins and early diffusion of a cultivar.* *Ann Géographie.* 2001;110(618):182-94.
6. Lesca A-M. Ressources Éducatives Libres - data.abuledu.org | Les ressources libres du projet AbulÉdu [Internet]. *data.abuledu.org.* [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: <http://data.abuledu.org/wp/index.php?LOM=3601>
7. Véléa D. Toxicomanie et conduites addictives. Paris: Heures de France; 2005.
8. DGOS. La douleur [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur>
9. Société Française d'Étude, et de Traitement de la Douleur (SFETD), Perrot S, Lavalade P, Attal N, Authier N, et al. Livre blanc de la douleur 2017 État des lieux et propositions pour un système de santé éthique, moderne et citoyen. *Med-Line 9782846782166.* 2017.
10. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
11. Crofford LJ. Chronic Pain: Where the Body Meets the Brain. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2015;126:167-83.
12. Pr Makhoulouf H F de médecine d'Annaba. *Physiopathologie de la douleur.* 2020 2019;53.
13. *liste\_echelles\_douleur\_2019.pdf* [Internet]. [cité 11 avr 2021]. Disponible sur: [https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste\\_echelles\\_douleur\\_2019.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/liste_echelles_douleur_2019.pdf)
14. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. mars 2020;74-5.
15. Dr. Steiner N. Améliorer le soulagement de la douleur chez la personne âgée [Internet]. 2021 [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: [http://www.rifvel.org/documentation\\_rifvel/douleursteiner.php](http://www.rifvel.org/documentation_rifvel/douleursteiner.php)
16. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* mars 2008;11(2 Suppl):S133-153.
17. *these\_du\_docteur\_aline\_hajj\_recherche\_de\_facteurs\_genetiques\_intervenant\_dans\_la\_variability\_de\_la\_reponse\_aux\_opioides\_dans\_le\_traitement\_de\_la\_douleur\_et\_les\_traitements\_de\_substitution.pdf* [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: [https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/these\\_du\\_docteur\\_aline\\_hajj\\_recherche\\_de\\_fac](https://sofia.medicalistes.fr/spip/IMG/pdf/these_du_docteur_aline_hajj_recherche_de_fac)

teurs\_genetiques\_intervenant\_dans\_la\_variabilite\_de\_la\_reponse\_aux\_opioides\_dans\_le\_traitement\_de\_la\_douleur\_et\_les\_traitements\_de\_substitution.pdf

18. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* janv 2010;68(1):3-11.
19. Figure 4: Représentation schématique de l'effet pré-synaptique des... [Internet]. ResearchGate. [cité 9 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-leffet-pre-synaptique-des-trois-types-de-recepteurs-et\\_fig16\\_278640970](https://www.researchgate.net/figure/Representation-schematique-de-leffet-pre-synaptique-des-trois-types-de-recepteurs-et_fig16_278640970)
20. STEICHEN M. Crise des opioïdes : gestion d'une pandémie. [Lyon]: Lyon 1 Claude Bernard; 2019.
21. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessan36-83262* [Internet]. 4 janv 2018 [cité 12 avr 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1191442/resultatrecherche/1>
22. Bonnet N, Authier N. MÉDICAMENTS ANTALGIQUES OPIOÏDES : ce qu'il faut SAVOIR, ce qu'il faut FAIRE RESPADD. oct 2018; Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioides-1.pdf>
23. Samer CF, Desmeules JA, Rossier MF, Hochstrasser D, Dayer P. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultraparapide, l'Intermédiaire et le Lent [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23775>
24. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit Paracétamol-Codéine 500mg/30mg [Internet]. 2016 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0286140.htm>
25. Beloeil H. Pharmacologie des antalgiques per- et postopératoires. 2011;7.
26. Tramadol chez l'enfant (solution buvable) : mise en garde et recommandations suite au constat de surdosages [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19685-tramadol-chez-l-enfant-solution-buvable-mise-en-garde-et-recommandations-suite-au-constat-de-surdosages.html>
27. Tramadol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
28. Résumé des caractéristiques du produit - OXYCODONE EG LP 80 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67338386&type=doc=R>
29. Hydromorphone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
30. Résumé des Caractéristiques du Produit-FENTANYL [Internet]. 2015 [cité 12 avr 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0273742.htm>
31. Nalbuphine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
32. Péthidine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/pethidine-6332.html>
33. Tapentadol, quelle place pour cet antidouleur opioïde proche du tramadol ? [Internet]. OFMA. 2020 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/tapentadol-quelle-place-pour-cet-antidouleur-opioide-proche-du-tramadol/>
34. Naloxone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

35. Naltrexone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
36. NALMEFENE (chlorhydrate) 18,06 mg cp (SELINCRO) - Vidal [Internet]. VIDAL. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/selincro-18-mg-cp-pellic-126908.html>
37. Héroïne: fiche drogue | www.emcdda.europa.eu [Internet]. [cité 13 avr 2021]. Disponible sur: [https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin\\_fr](https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/heroin_fr)
38. Constipation chronique iatrogène [Internet]. FMC-HGE. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/constipation-chronique-iatrogene/>
39. \*Antidiarrhéiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 15 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antidiarrheiques-les-points-essentiels>
40. Vital Durand D, Le Jeune C. Guide Pratique Des Médicaments Dorosz 2016. Maloine. Educa Books; 2015.
41. Meddispar - Détention [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Detention#nav-buttons>
42. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>
43. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>
44. Meddispar - Transcriptions et enregistrements [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Transcriptions-et-enregistrements#nav-buttons>
45. Meddispar - Comptabilité [Internet]. [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Comptabilite#nav-buttons>
46. Wang S. Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors. Cell Transplant. mars 2019;28(3):233-8.
47. Comprendre l'addiction aux opiacés [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/opiaces/comprendre-laddiction-aux-opiaces/>
48. Peltz G, Südhof TC. The Neurobiology of Opioid Addiction and the Potential for Prevention Strategies. JAMA. 22 mai 2018;319(20):2071-2.
49. Jamison RN, Mao J. Opioid Analgesics. Mayo Clin Proc. juill 2015;90(7):957-68.
50. Sevrage des opioïdes - Portico [Internet]. [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: [https://www.porticonetwork.ca/fr\\_CA/web/opioid-toolkit/treatment/opioid-withdrawal](https://www.porticonetwork.ca/fr_CA/web/opioid-toolkit/treatment/opioid-withdrawal)
51. Vodovar D, Langrand J, Tournier N, Mégarbane B. La crise des overdoses américaines : une menace pour la France ? Wwwem-Premiumcomdatarevues02488663v40i6S0248866318311640 [Internet]. 26 mai 2019 [cité 13 avr 2021]; Disponible sur: <https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1295344/resultatrecherche/1>
52. Obradovic I. La crise des opioïdes aux Etats-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë. :36.
53. Salmond S, Allread V. A Population Health Approach to America's Opioid Epidemic.

Orthop Nurs. avr 2019;38(2):95-108.

54. Rigg KK, Monnat SM, Chavez MN. Opioid-related mortality in rural America: Geographic heterogeneity and intervention strategies. *Int J Drug Policy*. juill 2018;57:119-29.

55. Florence CS, Zhou C, Luo F, Xu L. The Economic Burden of Prescription Opioid Overdose, Abuse, and Dependence in the United States, 2013. *Med Care*. oct 2016;54(10):901-6.

56. Hagemeyer NE. Introduction to the opioid epidemic: the economic burden on the healthcare system and impact on quality of life. *Am J Manag Care*. mai 2018;24(10 Suppl):S200-6.

57. Jones GH, Bruera E, Abdi S, Kantarjian HM. The opioid epidemic in the United States - Overview, origins, and potential solutions. *Cancer*. 15 nov 2018;124(22):4279-86.

58. deShazo RD, Johnson M, Eriator I, Rodenmeyer K. Backstories on the US Opioid Epidemic. Good Intentions Gone Bad, an Industry Gone Rogue, and Watch Dogs Gone to Sleep. *Am J Med*. juin 2018;131(6):595-601.

59. Egilman DS, Collins GDYCB, Falender J, Shembo N, Keegan C, Tohan S. The marketing of OxyContin®: A cautionary tale. *Indian J Med Ethics*. sept 2019;4(3):183-93.

60. Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health*. févr 2009;99(2):221-7.

61. Meldrum ML. The Ongoing Opioid Prescription Epidemic: Historical Context. *Am J Public Health*. août 2016;106(8):1365-6.

62. Cochran G, Field C, Karp J, Seybert AL, Chen Q, Ringwald W, et al. A community pharmacy intervention for opioid medication misuse: A pilot randomized clinical trial. *J Am Pharm Assoc JPhA*. août 2018;58(4):395-403.

63. Sullivan MD, Edlund MJ, Fan M-Y, DeVries A, Braden JB, Martin BC. Risks for possible and probable opioid misuse among recipients of chronic opioid therapy in commercial and medicaid insurance plans: The TROUP Study. *Pain*. août 2010;150(2):332-9.

64. Coplan PM, Chilcoat HD, Butler SF, Sellers EM, Kadakia A, Harikrishnan V, et al. The effect of an abuse-deterrent opioid formulation (OxyContin) on opioid abuse-related outcomes in the postmarketing setting. *Clin Pharmacol Ther*. sept 2016;100(3):275-86.

65. Werb D, Kerr T, Nosyk B, Strathdee S, Montaner J, Wood E. The temporal relationship between drug supply indicators: an audit of international government surveillance systems. *BMJ Open*. 30 sept 2013;3(9):e003077.

66. Fairbairn N, Coffin PO, Walley AY. Naloxone for heroin, prescription opioid, and illicitly made fentanyl overdoses: Challenges and innovations responding to a dynamic epidemic. *Int J Drug Policy*. août 2017;46:172-9.

67. Ciccarone D. The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis. *Int J Drug Policy*. sept 2019;71:183-8.

68. Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. *Transl Psychiatry*. 11 nov 2019;9(1):282.

69. Misailidi N, Papoutsis I, Nikolaou P, Dona A, Spiliopoulou C, Athanaselis S. Fentanyl continue to replace heroin in the drug arena: the cases of ocfentanil and carfentanil. *Forensic Toxicol*. 2018;36(1):12-32.

70. Saloner B, Daubresse M, Caleb Alexander G. Patterns of Buprenorphine-Naloxone Treatment for Opioid Use Disorder in a Multistate Population. *Med Care*. juill 2017;55(7):669-76.

71. Li Z, Wang P. Point-of-Care Drug of Abuse Testing in the Opioid Epidemic. *Arch Pathol Lab Med*. 1 nov 2020;144(11):1325-34.

72. Madras BK, Connery H. Psychiatry and the Opioid Overdose Crisis. Focus Am Psychiatr Publ. avr 2019;17(2):128-33.
73. Linas BP, Savinkina A, Barbosa C, Mueller PP, Cerdá M, Keyes K, et al. A clash of epidemics: Impact of the COVID-19 pandemic response on opioid overdose. J Subst Abuse Treat. janv 2021;120:108158.
74. Crise des opioïdes : le rôle du pharmacien dans la lutte contre ce fléau est capital [Internet]. Mon pharmacien. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.monpharmacien.ca/nouvelles/crise-des-opioides-le-role-du-pharmacien-dans-la-lutte-contre-ce-fleau-est-capital/>
75. Bonnet N, Michels D, Barraud M. GUIDE de l'ADDICTOLOGIE EN PHARMACIE D'OFFICINE [Internet]. Edition Respadd. 2014. Disponible sur: [www.respadd.org](http://www.respadd.org)
76. Zoorob R, Kowalchuk A, Mejia de Grubb M. Buprenorphine Therapy for Opioid Use Disorder. Am Fam Physician. 1 mars 2018;97(5):313-20.
77. Toce MS, Chai PR, Burns MM, Boyer EW. Pharmacologic Treatment of Opioid Use Disorder: a Review of Pharmacotherapy, Adjuncts, and Toxicity. J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol. déc 2018;14(4):306-22.
78. Anderson IB, Kearney TE. Use of methadone. West J Med. janv 2000;172(1):43-6.
79. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality. Anesthesiology. févr 2016;124(2):483-8.
80. Srivastava A, Kahan M, Nader M. Primary care management of opioid use disorders: Abstinence, methadone, or buprenorphine-naloxone? Can Fam Physician Med Fam Can. mars 2017;63(3):200-5.
81. Overdose d'opiacés : de la naloxone disponible en pharmacie [Internet]. Drogues Info Service. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Actualites/Overdose-d-opiaces-de-la-naloxone-disponible-en-pharmacie>
82. Meddispar - Covid19 - Renforcement de l'accès à la naloxone pour les usagers à risque de surdose d'opioïdes et leur entourage [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/index.php/Actualites/2020/Covid19-Renforcement-de-l-acces-a-la-naloxone-pour-les-usagers-a-risque-de-surdose-d-opioides-et-leur-entourage#nav-buttons>
83. Renforcement de l'accès à la naloxone pour les usagers à risque de surdose d'opioïdes et leur entourage - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 9 févr 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Renforcement-de-l-acces-a-la-naloxone-pour-les-usagers-a-risque-de-surdose-d-opioides-et-leur-entourage>
84. EarthWorks T. Prenoxade Injection [Internet]. [cité 29 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.prenoxad.fr/kit.html>
85. Article R5121-170 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 8 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006914927/2007-02-07](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006914927/2007-02-07)
86. cerfa\_10011.pdf [Internet]. [cité 1 mars 2021]. Disponible sur: [http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/13445/198024/version/2/file/cerfa\\_10011.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/13445/198024/version/2/file/cerfa_10011.pdf)
87. Thakur T, Frey M, Chewning B. Pharmacist Services in the Opioid Crisis: Current Practices and Scope in the United States. Pharm Basel Switz. 13 juin 2019;7(2).
88. Rapport de l'ANSM sur les antalgiques: points clés [Internet]. Addictovigilance Paris. 2019 [cité 2 mars 2021]. Disponible sur:

<http://addictovigilance.aphp.fr/2019/03/22/rapport-de-lansm-sur-les-antalgiques-points-cles/>

89. Première analyse sur 10 ans de l'évolution de l'utilisation des antalgiques en France [Internet]. VIDAL. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

90. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1324-34.

91. Mise à jour : médicaments contenant de la codéine et autres dérivés de l'opium, l'ANSM publie la liste des produits désormais sur ordonnance - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Mise-a-jour-medicaments-contenant-de-la-codeine-et-autres-derivees-de-l-opium-l-ANSM-publie-la-liste-des-produits-desormais-sur-ordonnance>

92. Tramadol par voie orale : l'ANSM rappelle les nouvelles règles de prescription et délivrance [Internet]. VIDAL. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>

93. strategie\_prevention\_des\_surdoses\_opioides-juillet\_2019.pdf [Internet]. [cité 2 mars 2021]. Disponible sur: [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie\\_prevention\\_des\\_surdoses\\_opioides-juillet\\_2019.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/strategie_prevention_des_surdoses_opioides-juillet_2019.pdf)

**Résumé :**

Les opioïdes ont un rôle central dans la gestion de la douleur notamment pour les douleurs modérées à sévères. Néanmoins leur utilisation doit être encadrée et tout mésusage peut entraîner une dépendance pouvant mener à un risque de surdose et de décès par overdose. C'est face à ce problème que les États-Unis sont confrontés depuis plusieurs années, nommée crise des opioïdes s'apparentant à une épidémie qui touche toutes les classes sociales. Les conséquences visibles humainement et économiquement ont fait sonner le signal d'alarme. En France la situation est sous contrôle grâce aux institutions et aux professionnels de santé dont le pharmacien fait partie. Cependant des incidents surviennent malgré tout et pour ne pas qu'ils se répandent, le respect des règles entourant ces substances ainsi que la formation des professionnels et les avancées de la recherche sur la prise en charge de la douleur sont primordiales.

**Mots-Clés :**

- Opioïde
- Crise
- Dépendance
- Sevrage
- Morphine
- Douleur
- États-Unis
- Traitement