
Compte rendu de la séance du 11 mai 2017

Journée d'échange partenarial sur l'usage des antalgiques opioïdes en
France

Membres de la Commission présents :

Nicolas AUTHIER, Président de la Commission
Marie BONNET
Luc DE HARO
Jean-Michel DELILE
Muriel GRÉGOIRE
Maryse LAPEYRE-MESTRE
Marie-Anne LASSALLE
Michel MALLARET
Bruno MEGARBANE
Joëlle MICALLEF
Cédric MOREAU

Membres de la Commission absents ou excusés :

André NGUYEN
Fabrice OLIVET
Dominique PEYRAT

Directeur général de l'ANSM ou son représentant :

Christelle RATIGNIER-CARBONNEIL, directrice générale adjointe
Nathalie RICHARD, directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (DP-NEURO)

Directeurs et directeurs adjoints de l'ANSM

Mahmoud ZUREIK, directeur scientifique et de la stratégie européenne

Secrétariat de la Commission (ANSM-Direction scientifique et de la stratégie européenne-DSSE, pôle affaires scientifiques et coordination des instances [ASCI]) :

Marie-Lise MIGUERES, chef de pôle
Émilie NENOFF, coordonnateur des affaires scientifiques et des instances
Corinne CHARDAVOINE, gestionnaire
Patricia ESTRELLA, gestionnaire

Intervenants de l'ANSM :

Karima HIDER-MLYNARZ, direction de la surveillance, évaluateur économie des produits de santé

Participants de l'ANSM :

Luciano AMATO direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions (Direction NEURHO), équipe

produits stupéfiants et psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants (STUPS), évaluateur contrôle du marché

Philippe CAVALIÉ direction de la surveillance (SURV), référent économie des produits de santé

Cédric COLLIN, direction scientifique et de la stratégie européenne (DSSE), Pôle épidémiologie des produits de santé, épidémiologiste

Aldine FABREGUETTES, direction NEURHO, Chef de l'équipe produits stupéfiants et psychotropes et médicaments des addictions aux stupéfiants

Adrien INOUBLI Direction NEURHO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac, évaluateur clinique antalgie

Émilie MONZON Direction NEURHO, équipe STUPS, évaluateur clinique et addictovigilance

Marine NECTOUX, Direction NEURHO, équipe STUPS, stagiaire

Dany NGUYEN, direction de la communication et de l'information, Pôle information des professionnels et du public, chargée de mission

Marie-Caroline PESQUIDOUS Direction NEURHO, équipe produits antalgie, anti-inflammatoires non stéroïdiens, ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac, évaluateur pharmacovigilance

Charlotte PION Direction NEURHO, équipe STUPS, évaluateur addictovigilance

Karine SOLLIER, direction de la communication et de l'information, Pôle information des professionnels et du public, stagiaire

Camille DE KERVASDOUÉ, Direction NEURHO, équipe STUPS, stagiaire

Intervenants externes invités

Frédéric AUBRUN, Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Invité ès-qualité du Comité douleur et anesthésie loco-régionale

Samira DJEZZAR, Responsable du Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Paris,

Jean-Marie GOMAS, Président du Comité scientifique de la Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs (SFAP),

Marie LANTA, Ligue nationale contre le cancer (LCC), Délégation Actions pour les Malades, Chargée de mission informations des malades et des proches

Serge PERROT, Président de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD),

Sandrine ROLLOT, Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFP^{ric}), Directrice adjointe

Catherine SEBIRE, Association Francophone pour Vaincre les Douleurs (AFVD), Directrice

Françoise THOMAS, Association Francophone pour Vaincre les Douleurs (AFVD), chargée de la Communication

Anne-Priscille TROUVIN, Hôpital Cochin, Service de rhumatologie, Chef de clinique assistant

Intervenants externes en visioconférence

Valérie GIBAJA, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Nancy, adjointe

Hélène PEYRIERE Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Montpellier, responsable

Anne ROUSSIN Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Toulouse, adjointe

Juliana TOURNEBIZE, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A) de Nancy

Participants externes invités

Joël ANCELLIN, Vice-Président de la Commission de suivi du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM,

Élisabeth BERMUDEZ, Institut Nationale du Cancer (INCa), Département médicament, Responsable de projets

Catherine BERNARD, Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA), Chargée de mission Santé

Émilie BOUTTIER, Direction générale de la santé, chargée de mission

Anne-Claire BRISACIER, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), Chargée d'études

Carine BUSIN, Haute autorité de santé (HAS), Direction de l'Évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique (DEMESP), Service évaluation des médicaments, Chef de projet Evaluation des Médicaments

Agnès CADET-TAÏROU, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), responsable du Pôle Tendances récentes et nouvelles drogues (TREND)

Christophe COMBY, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), Direction de l'audit, du contrôle-contentieux et de la répression des fraudes (DACCRF), Pharmacien-conseil

Raphaëlle JEGOU, Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA), stagiaire auprès de la Conseillère diplomatique

Nathalie JOANNARD, Direction générale de la santé (DGS), Bureau de la prévention des addictions (SP3), Conseillère médicale pratiques addictives

William LOWENSTEIN, Direction générale de la santé (DGS), Président du Groupe « Traitements et réduction des risques en addictologie » (T2RA),

Nathalie MICHENOT Comité de pilotage du Plan national 2015-2018 pour le développement des soins palliatifs et l'accompagnement en fin de vie

Jean-Nicolas ORMSBY, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), direction de l'évaluation des risques (DER), directeur adjoint

Marie-Christine PERAULT-POCHAT, Présidente du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)

Pierre POLOMENI, Président de l'Association nationale des équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA France),

Nicolas PRISSE, Président de la Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA),

Aude SIMONI-THOMAS, Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), direction déléguée à la gestion et à l'organisation des soins (DDGOS), Pharmacien-conseil

Sandra SINNO-TELLIER, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Mission Alertes et Veille sanitaires, Chargée de mission Toxicovigilance

Albert TRINH-DUC, Vice-président de la Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM,

Autres participants :

François PONS, société Codexa, rédacteur

Nicolas BOHIN, société les Films de l'Arche

Audrey MOTTIER, société les Films de l'Arche

Claude POUPARD, société les Films de l'Arche

Ordre du jour réalisé

1	INTRODUCTION	5
2	DONNEES D'EXPOSITION : COMPARAISON DE LA FRANCE AVEC D'AUTRES PAYS EUROPEENS ET EVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES EN FRANCE DEPUIS 10 ANS	5
3	PRINCIPALES RECOMMANDATIONS DE BON USAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES EN FRANCE : EXISTE-T-IL DES BESOINS NON COUVERTS PAR LES RECOMMANDATIONS EN VIGUEUR ?	5
4	PROMOTION DU BON USAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES : QUEL ROLE POUR LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ?	8
5	DEBAT AVEC LA SALLE : QUESTIONS/REPONSES	9
6	SYNTHESE ET EVOLUTION DES DONNEES D'ADDICTOVIGILANCE (ABUS, PHARMACODEPENDANCE ET MESUSAGES) DES ANTALGIQUES OPIOÏDES ET PROPOSITION DE MESURES DE REDUCTION DES RISQUES	12
7	SYNTHESE ET EVOLUTION DES DONNEES D'ADDICTOVIGILANCE (ABUS, PHARMACODEPENDANCE ET MESUSAGES) DES ANTALGIQUES OPIOÏDES ET PROPOSITIONS DE MESURES DE REDUCTION DES RISQUES	13
7.1	Codéine (en association avec paracétamol)	13
7.2	Tramadol	14
7.3	Oxycodone	15
7.4	Fentanyl transmuqueux	16
7.5	Fentanyl transdermique	17
7.6	Poudre d'opium	18
7.7	Sulfate de Morphine	19
8	INTOXICATIONS AUX OPIOÏDES EN FRANCE : EMERGENCE D'UN SIGNAL POUR LES ANTALGIQUES ?	20
9	DEBAT AVEC LA SALLE : QUESTIONS/REPONSES	20
10	TEMPS DE SYNTHESE DE LA COMMISSION DES STUPEFIANTS ET PSYCHOTROPES	22

1 Introduction

Christine RATIGNIER-CARBONELL remercie l'ensemble des participants.

Elle indique que cette journée s'inscrit dans la dynamique de transparence de l'Agence, autour de la question de santé publique de l'usage et du mésusage des opioïdes en France.

Elle souligne que l'objectif des autorités sanitaires est de permettre un meilleur accès aux médicaments antalgiques opioïdes, indispensables à la prise en charge de la douleur, tout en garantissant le bon usage et en évitant autant que possible le mésusage et les dérives associées.

L'enjeu majeur n'est pas de restreindre l'accès aux soins, mais de le sécuriser pour le pérenniser.

Cette journée d'échanges partenariale inclut l'ensemble des dimensions et des analyses permettant de définir les propositions possibles qui pourraient être collectivement et collégialement mises en place, dans le respect des missions et des périmètres de compétence de chacune des différentes institutions.

Nicolas AUTHIER souligne l'importance du sujet, puisqu'au moins deux tiers des Français reçoivent une délivrance d'antalgiques, et un Français sur six des antalgiques opioïdes, cela sans compter l'automédication en pharmacie ou familiale avec la codéine.

Il ajoute que l'objectif de la journée est d'initier une réflexion globale, en partie portée par la Commission des stupéfiants et psychotropes, avec les différents partenaires de l'ANSM sur la promotion du bon usage des antalgiques opioïdes et la réduction des risques associés à certains mésusages de ces produits.

Il s'agit donc de prévenir et d'éviter une éventuelle épidémie d'overdoses et de mésusage de ces molécules telle que celle qui est observée aux Etats-Unis.

2 Données d'exposition : Comparaison de la France avec d'autres pays européens et évolution de la consommation des antalgiques opioïdes en France depuis 10 ans

Karima HIDER-MLYNARZ présente les données d'exposition et l'évolution de la consommation des antalgiques opioïdes en France et dans certains pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Danemark et Suède) de 2005 à 2015. Les ventes ont été converties en nombre de DDJ (Dose Définie Journalière) pour 1000 habitants et par jour.

En 2015, sur les sept pays concernés, la France se situe en quatrième position pour la consommation d'antalgiques opioïdes et le Royaume-Uni en première position, suivi de l'Allemagne et de l'Espagne.

En France, globalement, les courbes de consommation montrent que :

- les consommations sont comparables en ville et à l'hôpital,
- les antalgiques non opioïdes sont les plus consommés depuis 10 ans et leur consommation est en augmentation depuis le retrait du dextropropoxyphène en 2011,
- l'association opium/paracétamol a doublé en ville en 10 ans, et presque triplé à l'hôpital
- la consommation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) est stable,
- la consommation globale des opioïdes faibles est en diminution (- 53 %) suite au retrait du dextropropoxyphène en 2011, alors que la consommation des autres opioïdes faibles (codéine, tramadol, poudre d'opium) a augmenté,
- la consommation des opioïdes forts est en augmentation (+ 37 %) en raison de l'augmentation de la consommation du fentanyl et de l'oxycodone, la morphine étant en légère diminution
- l'opioïde faible le plus consommé en ville est la codéine, et à l'hôpital, le tramadol
- l'opioïde fort le plus consommé en ville est la morphine, et à l'hôpital, l'oxycodone
- à l'hôpital, l'exposition à l'oxycodone a été multipliée par 14, soit deux fois plus qu'en ville

En ville, les médicaments opioïdes sont prescrits à 95 % par des médecins généralistes. Parmi les 5 % d'autres spécialistes prescripteurs, les trois quarts sont des rhumatologues.

3 Principales recommandations de bon usage des antalgiques opioïdes en France : existe-t-il des besoins non couverts par les recommandations en vigueur ?

Professeur Frédéric Aubrun, Vice-Président de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) et invité ès-qualité du Comité douleur et anesthésie loco-régionale de la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR),

Professeur Serge Perrot, Président de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD),

Docteur Anne-Priscille Trouvin, Hôpital Cochin, Service de rhumatologie, Chef de clinique assistant,

Docteur Jean-Marie Gomas, Président du Comité scientifique de la Société française d'accompagnement et de soins palliatifs (SFASP)

Serge PERROT estime qu'il faut sécuriser et non restreindre l'accès aux antalgiques opioïdes. Pour une meilleure prise en charge de la douleur, l'essentiel est de renforcer le bon usage des opioïdes. A cette fin, il insiste sur trois points :

- l'importance d'améliorer la formation des professionnels de santé : médecins, pharmaciens et professions paramédicales qui participent à la prise en charge de la douleur ;
- les différences entre les Etats-Unis, la Grande-Bretagne et la France viennent de l'organisation dans la prise en charge de la douleur : globale ou parcellaire ;
- l'évaluation des antalgiques opioïdes : si l'intensité de la douleur représente un critère intéressant dans les douleurs aiguës, l'évaluation de l'efficacité des opioïdes sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA) pour la douleur chronique ne semble pas appropriée. Il semble plus pertinent de s'orienter vers une évaluation globale du changement apporté par le traitement qui tient compte aussi de la santé psychique, du confort, de l'environnement...

Par ailleurs, le risque de mésusage représente un autre critère pertinent d'évaluation. Certains produits représentent en effet un risque plus fort de mésusage.

Anne-Priscille TROUVIN présente la procédure qui a conduit aux recommandations de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD) concernant l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse (DCNC)¹. Le groupe de pilotage a passé en revue la littérature puis a proposé des recommandations en se basant sur un argumentaire scientifique. Le groupe de cotation a ensuite sélectionné par vote les propositions du groupe de pilotage, ces deux groupes étant indépendants. L'objectif de ces recommandations était de répondre aux deux questions suivantes :

- Quels sont les bénéfices et les indications des opioïdes forts dans les DCNC chez l'adulte ?
- Quels sont les risques et les précautions à prendre lors de l'utilisation des opioïdes forts dans les DCNC ?

Elle présente ensuite ces recommandations destinées à l'ensemble des praticiens amenés à prescrire des opioïdes forts, quelle que soit leur spécialité. Elles ont aussi pour objectif de sensibiliser et d'informer les usagers et sont donc à disposition des patients. Elles concernent les opioïdes forts disponibles sur le marché français en 2013 utilisés en pratique de ville, administrés per os, par voie muqueuse ou par voie transdermique : sulfate de morphine, chlorhydrate d'oxycodone, hydromorphone, fentanyl, citrate de fentanyl, buprénorphine et tapentadol (autorisation de mise sur le marché de 2014).

Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement des DCNC dans les étiologies suivantes : douleurs arthrosiques des membres inférieurs, lombalgies chroniques réfractaires (discopathies dégénératives, spondylolisthésis, hernie discale, canal lombaire étroit, ...) et douleurs neuropathiques périphériques ou centrales. Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations suivantes :

- Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des maladies dites dysfonctionnelles et notamment dans la fibromyalgie.
- Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires et notamment de la migraine
- Il n'est pas recommandé de poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de bénéfice sur au moins un des aspects suivants : soulagement de la douleur, amélioration de la fonction, amélioration de la qualité de vie.
- Il est recommandé de ne pas dépasser 150mg d'équivalent morphine/j. Un avis spécialisé est recommandé au-delà de 150mg.
- Il est fortement recommandé de rechercher des facteurs de risque de mésusage des opioïdes avant toute prescription d'opioïdes forts. L'existence de facteurs de risque n'interdit pas la prescription, mais justifie une attention et un suivi renforcés.
- Lors du suivi d'un patient sous traitement opioïde fort au long cours, il est recommandé de rechercher un mésusage lors de chaque renouvellement d'ordonnance.
- Il est recommandé de prendre un avis spécialisé dans les situations suivantes : en l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques ; face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde ; au-delà de 3 mois de traitement ; au-delà de 150mg d'équivalent morphine ; en cas de comorbidités psychiatriques associées ; devant la présence de facteurs de risque de mésusage
- Il est recommandé de privilégier les formes à libération prolongée dans les DCNC. Les petites doses à libération immédiate sont indiquées en phase de titration, notamment chez les personnes âgées ou en cas d'insuffisance rénale ou respiratoire

¹ <http://www.sfetd-douleur.org/opioides>

- Il est recommandé de ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux à libération rapide dans la prise en charge des DCNC

Frédéric AUBRUN présente les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) concernant l'utilisation des opioïdes en périopératoire.

Il indique qu'une conférence de consensus sur la douleur et sa prise en charge postopératoire a été mise en place en 1997 et 1998.

En 2005, la SFAR et la Haute autorité de santé (HAS) collaborent pour rédiger un référentiel sur la prise en charge de la douleur. En 2007, un nouvel audit de la SFAR porte sur l'analgésie postopératoire en France.

En 2008 un nouveau référentiel est établi², centré sur cinq sujets : bénéfices et risques d'une titration intraveineuse, spécificité du sujet âgé et de l'enfant, utilisation de la pompe à morphine, utilisation des antalgiques de palier 2, utilisation des morphiniques par voie orale.

Une synthèse de ces Recommandations Formalisées d'Expert (RFE) de 2008 a été présentée. Il a notamment été mentionné les recommandations émises concernant le protocole de titration intraveineuse de morphine, l'adaptation de la prise en charge chez le sujet âgé et chez l'enfant ainsi que l'Analgésie Contrôlée par le Patient (ACP). Il expose aussi les recommandations spécifiques aux antalgiques de palier 2 et celles concernant les différentes voies d'administration.

En juin 2009, un nouveau référentiel³ a été publié par le comité des référentiels de la SFAR qui s'intitule « Gestion périopératoire des traitements chroniques et dispositifs médicaux » dont la première partie concerne les recommandations sur la gestion des antalgiques opioïdes.

En 2016, la SFAR a réactualisé ses recommandations sur la douleur postopératoire⁴. Néanmoins, faute d'éléments de réponse suffisants, certaines recommandations n'ont pas pu être émises comme celles portant sur les modalités de surveillance en structure de soins conventionnels des patients bénéficiant d'un traitement opioïde.

Ainsi, treize recommandations sur la douleur postopératoire en France ont été faites pour l'adulte et l'enfant entre 1997 et 2017⁵.

- le traitement de la douleur postopératoire (DPO) par les morphiniques n'induit pas de dépendance ;
- la morphine reste le produit de référence pour l'analgésie postopératoire chez l'adulte et en pédiatrie ;
- les effets indésirables (EI) sont pour la plupart dépendants de la dose et indépendants de la voie d'administration ;
- chez le sujet âgé, les posologies sont réduites de 50 % ;
- la surveillance porte sur la douleur, la vigilance à l'aide d'une échelle de sédation et la respiration en appréciant l'obstruction des voies aériennes ;
- la codéine est inefficace chez les métaboliseurs lents ;
- l'addition d'opiacés aux anesthésiques locaux (AL) apporte un bénéfice minime dont l'origine peut être périphérique ou centrale. Elle provoque l'augmentation de l'incidence des effets secondaires de type nausées et vomissements ;
- les opioïdes et les AL ont une action analgésique synergique par voie intraveineuse et périurale ;
- il est recommandé de surveiller les patients pendant la titration, et jusqu'à une heure après la fin de la titration car ce délai correspond au pic d'action de la morphine et à la possibilité d'apparition des effets dépresseurs respiratoires ;
- il est probablement recommandé de réaliser une titration selon les mêmes modalités chez le sujet âgé. La dose titrée doit être réduite au-delà de 85 ans, en cas d'altération de la fonction rénale ou hépatique ou de troubles des fonctions supérieures ;
- chez le sujet âgé, il est recommandé de réduire les doses unitaires de morphine en injection sous cutanée dans les suites opératoires et/ou d'augmenter l'intervalle entre les injections. Dans tous les cas, il sera important de prendre en compte les scores de douleur ;
- il est recommandé d'utiliser la morphine plutôt que les agonistes de palier II après chirurgie majeure chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant. Les doses de morphine adaptée au poids de l'enfant sont réduites chez le nouveau-né et le nourrisson de moins de 3 mois en raison de l'immaturation hépatique ;
- l'analgésie contrôlée par le patient (ACP) est recommandée dès que le niveau de participation est suffisant, en pratique dès l'âge de 6 ou 7 ans. Il n'est pas recommandé d'utiliser la morphine par voie sous-cutanée chez l'enfant ;

² <http://sfar.org/prise-en-charge-de-la-douleur-postoperatoire-chez-ladulte-et-lenfant-2/>

³ <http://sfar.org/gestion-perioperatoire-des-traitements-chroniques-et-dispositifs-medicaux-anti-infectieux-immunosuppresseurs/>

⁴ <http://sfar.org/reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire/>

⁵ <http://sfar.org/reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire/>

- la codéine est recommandée après chirurgie à douleur faible ou modérée. Cependant, l'efficacité et la tolérance sont imprévisibles notamment du fait de variation génétique ;
- le tramadol est recommandé seul ou en association avec les antalgiques non morphiniques en cas de chirurgie à douleur modérée ;
- le tramadol n'est pas contre indiqué en association avec la morphine ;
- il est recommandé de réserver les voies sous-cutanée et intra-veineuse aux patients pour lesquels la voie orale n'est pas disponible ;
- il est recommandé d'utiliser la morphine à libération immédiate par voie orale, en postopératoire immédiat ou en relais de la voie parentérale ;
- lors de la prise en charge des patients traités par des opioïdes, il est recommandé d'administrer en préopératoire la dose habituelle de morphinique, ou la dose équianalgésique d'un autre opioïde ;
- en dehors des situations d'urgence, l'administration d'opioïdes antagonistes tels que la naloxone ou la naltrexone, d'agonistes partiels ou d'agonistes d'antagonistes tels que la nalbuphine, le butorphanol, la buprénorphine et la pentazocine, doit être évitée chez des patients dépendants des opioïdes car ils peuvent entraîner un syndrome de sevrage (grade C) ;
- un patch de fentanyl ne doit pas être retiré dans la période périopératoire ou alors une substitution par un autre opioïde est nécessaire ;
- le sevrage des morphiniques de palier 2 (codéine, dextropropoxyphène, tramadol) peut avoir des conséquences cliniques importantes. Ils doivent également être poursuivis, voire substitués par un autre opioïde, y compris du palier supérieur en tenant compte des doses équianalgésiques ;
- il est recommandé de prescrire un opiacé fort (morphine ou oxycodone), préférentiellement par voie orale, en cas de douleurs postopératoires sévères ou insuffisamment calmées par les antalgiques des paliers inférieurs, et ceci quel que soit l'âge.

Jean-Marie GOMAS souligne l'importance de l'adoption d'approches nuancées en matière de réglementation des opioïdes. En effet, dans le domaine des soins palliatifs les mésusages sont exceptionnels, voire rarissimes. La question est donc différente en médecine générale où le manque de formation se fait fortement ressentir. Les opioïdes constituent le meilleur outil contre les excès de nociception, y compris en fin de vie.

4 Promotion du bon usage des antalgiques opioïdes : quel rôle pour les associations de patients ?

Sandrine ROLLLOT, Directrice adjointe de l'Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFP^{ric}).

Marie LANTA, Chargée de mission informations des malades et des proches à la Ligue nationale contre le cancer (LCC), Délégation Actions pour les Malades.

Catherine SEBIRE, Directrice de l'Association Francophone pour Vaincre les Douleurs (AFVD).

Sandrine ROLLLOT [Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques (AFP^{ric})] souligne que la douleur représente un phénomène provoquant l'isolement des personnes concernées, avec des conséquences sur leur moral et leur vie quotidienne.

Le premier travail de l'Association qu'elle représente est d'expliquer les différents types de douleurs (douleur inflammatoires, douleurs séquellaires ou douleurs neuropathiques) et d'aider les patients à les reconnaître, afin qu'ils puissent prendre le traitement adapté. Les patients ne savent pas tous qu'il existe différents types de douleurs, ce qui implique certainement des mésusages involontaires.

Le deuxième message porté par l'Association est de ne pas se résigner face à la douleur. Les patients sont nombreux à penser que leur douleur est sous-évaluée par les professionnels de santé. Il convient de répondre aux inquiétudes, aux idées reçues, mais aussi aux inquiétudes des proches au sujet de certains usages : quantité de médicaments, usage de la morphine, etc. Enfin, elle constate qu'une orientation vers un centre de la douleur manque souvent.

Une autre action de l'Association est de mener des enquêtes et de sensibiliser les professionnels sur ces questions de douleur et les difficultés rencontrées au quotidien par les patients.

Pour répondre à ces objectifs, l'association emploie divers moyens d'information : brochure, site Internet, salons, conférences sur la douleur. Un partenariat a également été mis en place avec la fondation Apicil pour proposer des soirées théâtre sur le thème de la douleur. Une autre action de l'association est aussi de mener des enquêtes pour sensibiliser les professionnels de santé sur ces questions de douleur et évaluer les difficultés rencontrées au quotidien par les patients.

Marie LANTA [Ligue nationale contre le cancer (LCC)] insiste sur la nécessité d'apprendre aux patients à parler de leur douleur, certains d'entre eux n'étant même pas informés de l'existence de consultations « antidouleur ». Depuis plus de 15 ans, une brochure sur la prévention et le soulagement de la douleur liée au cancer est distribuée aux patients à cette fin. L'accès aux consultations « antidouleur » est difficile et souvent trop tardive. Certains établissements de soins n'orientent pas leurs patients vers une consultation de ce type.

Par ailleurs, la formation est importante pour les médecins généralistes puisqu'ils effectuent 95 % des primo-prescriptions ou des renouvellements, mais aussi pour les futurs oncologues, radiothérapeutes, dentistes dont un stage dans un service douleur pourrait être utile.

Elle présente ensuite les remarques de l'expert de l'Association qu'elle représente, le Docteur Patrick Michaud, qui estime « qu'il manque une forme à libération normale d'hydromorpone (per os ou injectable) en cancérologie qui peut avoir une meilleure tolérance par rapport à d'autres morphiniques pour certains patients (cette forme existe dans d'autres pays). Chez certains patients qui souffrent de douleurs rebelles et complexes, et qui résistent aux traitements opioïdes, on peut rencontrer des surdosages et des effets secondaires en rapport avec des posologies souvent trop élevées. Dans ces situations particulières, il pourrait ainsi être intéressant de développer des modes d'administration tels que l'analgésie périmédullaire (a priori sous-utilisée), ainsi que certaines techniques de radiologie interventionnelles (telles que la cimentoplastie) qui sont efficaces et permettent souvent de diminuer les posologies d'opioïdes ; mais elles nécessitent des équipes spécialisées. Les techniques non médicamenteuses doivent également être envisagées comme complément aux thérapies médicamenteuses (hypnose, mindfulness...). Enfin, le cannabis, dont l'utilisation médicale n'est pas autorisée en France, serait utile dans le traitement de la douleur notamment pour certains patients intolérants à la morphine ».

La formation des jeunes médecins (évaluation de la douleur, maniement des opioïdes, interdisciplinarité...) et l'éducation des patients (lutter contre les idées reçues, oser parler de sa douleur au médecin...) sont des fondamentaux dans la lutte contre la douleur en cancérologie »

Catherine SEBIRE [Association Francophone pour Vaincre les Douleurs (AFVD)] explique que les patients douloureux chroniques, toutes pathologies confondues, sont souvent en errance thérapeutique pendant de longues années. L'Association qu'elle représente a pour objectif de permettre les échanges de patients à patients et le partage d'expérience. Elle peut jouer un rôle complémentaire puisque que la parole d'un autre patient n'est pas reçue de la même manière que celle d'un médecin. L'Association tente de les aider et de lever les tabous liés à la prise en charge de la douleur par des antalgiques opioïdes. Ces traitements rencontrent en effet encore de nombreux préjugés et suscitent des craintes.

La notion d'efficacité est à relativiser : même dans le cas où les opioïdes n'apportent qu'un léger soulagement, il faut souligner que cette légère amélioration permet au patient d'envisager à nouveau des projets, alors qu'il ne le pouvait plus. Cette dimension est souvent sous-estimée par les professionnels de santé.

Concernant le bon usage du médicament, il est important que le patient observe son traitement ; sur ce point il paraît intéressant de s'appuyer sur les pharmaciens d'officine, qui sont proches du patient et ont une vision globale de son parcours et de l'ensemble de ses traitements. L'éducation à la santé des patients est par ailleurs indispensable notamment dans le cadre de programme d'éducation thérapeutique (avec un atelier sur le médicament). Souvent, les malades ne savent pas ce qu'ils doivent faire, doivent assimiler une masse importante d'informations au moment de leur prise en charge et ne sont pas toujours en capacité d'écoute durant la consultation.

En dernier lieu, il est important d'expliquer au patient que le médicament n'est pas la seule source de soulagement : hypnose, sophrologie, méditation, acupuncture, sont aussi des méthodes utiles. Une fois que le médicament a agi, il reste une douleur envahissante et donc un risque de mésusage. Il est ainsi très important de mettre en place des consultations avec des psychologues pour les aider.

5 Débat avec la salle : Questions/réponses

Nicolas AUTHIER retient plusieurs notions essentielles des précédentes interventions :

Pour commencer, il cite l'augmentation de l'exposition aux antalgiques opioïdes forts, et les différences de traitement existant entre la ville et l'hôpital. Des traitements instaurés à l'hôpital se poursuivent en ville, mais avec parfois des différences d'expertise des professionnels de santé. Dans la perspective d'un développement de plus en plus fort de la pratique ambulatoire, il convient de mener une réflexion sur l'évaluation de la douleur avant la sortie du patient dans ce nouveau modèle de prise en charge. C'est aussi le rôle des Comités de Lutte contre la Douleur (CLUD) des établissements de santé.

Il note également qu'il a été question de ne pas se focaliser sur la douleur elle-même, mais sur une souffrance globale, notamment pour les douleurs chroniques et qu'à ce titre, il est au moins aussi important d'évaluer la souffrance globale que la seule intensité douloureuse pour juger notamment de la nécessité de poursuivre ou non un traitement antalgique opioïde.

Il remarque qu'il n'a pas été question de recommandations sur les opioïdes faibles alors que ces derniers sont très utilisés et présentent aussi des risques de mésusage, d'addiction voire d'overdose.

Concernant le mésusage non intentionnel des antalgiques opioïdes, il peut être du fait du patient par exemple à la recherche d'un effet psychotrope, comme des professionnels de santé qui prescrivent ces médicaments en dehors de leurs indications.

Dans le cadre des situations palliatives, certains traitements durent plusieurs années, ce qui pose la question des soins palliatifs à domicile et également des toxiques consommés par ailleurs, à commencer par l'alcool, qui viennent s'ajouter aux risques existants.

Par ailleurs, l'importance de travailler sur les idées reçues et les craintes liées aux traitements antalgiques opioïdes, a été évoquée, pour qu'ils soient bien acceptés et donc bien utilisés.

La nécessité de formation des professionnels de santé a aussi été soulignée.

Enfin, la thématique des cannabinoïdes thérapeutiques constitue probablement une piste très intéressante qui pourrait être traitée ultérieurement par la Commission.

Marie BONNET évoque, outre les rapports alarmants en provenance des Etats-Unis sur la hausse du nombre d'overdoses, les rapports également très alarmistes sur l'usage des opioïdes sur le continent africain et au Moyen-Orient, avec une utilisation massive qui induit des effets indésirables majeurs. Elle se demande quel rôle la Commission des stupéfiants et psychotropes et les institutions représentées ce jour, doivent avoir pour préserver la santé Humaine.

Agnès CADET-TAÏROU note que l'un des problèmes des pays africains est notamment le contrôle de la distribution des médicaments.

Il n'est pas certain que la réflexion menée ce jour soit la plus efficiente pour améliorer la situation.

Serge PERROT note à ce titre l'importance de diffuser dans ces pays le bon usage des médicaments contre la douleur. Sécuriser plus que restreindre.

Pierre POLOMENI souligne qu'il manque une évaluation qualitative, quantitative et évolutive du mésusage, de la dépendance et des overdoses aux opioïdes en France. Il faut être certain de l'importance des problèmes avant de prendre des décisions pour que ces dernières soient adaptées, d'autant plus qu'il s'agit ici d'anticipation, contrairement à ce qui se passe aux États-Unis.

Nicolas AUTHIER confirme que l'objectif de cette réunion est l'anticipation des problèmes de mésusage et de dépendance aux antalgiques opioïdes en France. L'objectif était de se situer dans une démarche préventive et de ne pas attendre l'installation d'une situation difficilement réversible comme aux Etats-Unis. Il confirme que des études sont en cours par le réseau d'addictovigilance afin notamment de mieux caractériser ce mésusage et précise que de nombreuses données chiffrées seront présentées dans la deuxième partie de cette journée.

Muriel GRÉGOIRE évoque pour sa part la question du potentiel addictogène de certaines molécules telles que l'oxycodone ou le tramadol. Elle rappelle qu'il existe certaines alternatives comme la kétamine.

Elle souligne qu'il faut également parler des questions de souffrance psychique qui doivent être traitées par des techniques non médicamenteuses permettant ainsi de baisser les traitements médicamenteux. Enfin, elle s'étonne que la méthadone, qui était au départ un antalgique, n'ait pas été citée.

Jean-Michel DELILE remarque une évolution du mésusage des antalgiques depuis quelques années avec un passage d'un mésusage d'opioïdes faibles à un mésusage de plus en plus important d'opioïdes forts. Il note aussi l'évolution de la population concernée qui n'est plus uniquement des usagers de drogues.

Il estime par ailleurs fondamental de se représenter la question de la douleur dans un cadre global. Il faut prendre en compte le fait que la douleur isole et est également morale. Il y a de ce point de vue une difficulté rationnelle à percevoir la globalité de la souffrance, notamment son caractère psychique. Or, la vulnérabilité psychologique constitue un potentiel d'addiction. L'adversité sociale est un des facteurs de vulnérabilité. Il cite par ailleurs les militaires qui cachent leurs souffrances. Enfin, il estime que la formation doit permettre d'aider les praticiens à distinguer les mécanismes d'addiction et de dépendance physiologique.

Albert TRINH-DUC s'inquiète de la part importante de patients se considérant comme insuffisamment soulagés. Il demande donc ce que l'Agence envisage de faire pour promouvoir le bon usage des antalgiques opioïdes afin de répondre aux attentes des usagers.

Nathalie RICHARD rappelle que l'objectif de cette journée est de faire un point sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France. C'est pourquoi l'ANSM a souhaité associer toutes les parties prenantes dans le traitement de la douleur. L'idée était d'avoir une vision globale des données disponibles afin de pouvoir ensuite mettre en place des mesures de communication voire réglementaires, tout en préservant l'utilisation des antalgiques opioïdes, absolument nécessaires.

William LOWENSTEIN souhaite une précision sur la définition des opiacés et des opioïdes et la distinction entre opioïdes faibles et forts.

Nicolas AUTHIER répond qu'un opioïde est toute substance endogène ou exogène d'origine naturelle ou synthétique qui agit sur les récepteurs opioïdiques. Quant à la distinction entre opioïdes faibles et forts, elle réside dans la puissance pharmacologique.

Frédéric AUBRUN explique qu'en périopératoire, les médecins sont attachés aux opioïdes faibles afin de permettre le passage de la morphine au paracétamol. Il est donc important de conserver cette classe thérapeutique.

Pour ce qui est du « virage » ambulatoire, celui-ci va s'accompagner d'un certain nombre de changements, avec des chirurgies de plus en plus nombreuses et parfois lourdes qui auront lieu en ambulatoire. Dans cette perspective, il faut éviter de déplacer les problématiques de l'hôpital vers le domicile. Aux États-Unis, la première cause de ré-hospitalisation est la douleur.

Il est nécessaire d'améliorer l'information des patients. Les ordonnances sont mieux comprises quand elles sont transmises en amont, et nécessitent de prendre du temps parce que les patients en situation de stress ne retiennent qu'une faible partie de ce qui leur est expliqué.

Il faut donc ajouter du lien avec les médecins de ville et les pharmaciens d'officine, de manière à ce que les stratégies thérapeutiques analgésiques permettent le plus grand confort possible des patients après leur retour au domicile.

Nicolas AUTHIER revient sur la question de la méthadone, utilisée actuellement comme traitement de substitution aux opiacés (TSO) en France (environ 55 000 personnes par an). Il indique qu'un projet d'accessibilité de la méthadone dans le traitement de la douleur est en cours. Il indique que selon les études, l'efficacité antalgique de la méthadone est réelle, mais par forcément supérieur aux autres antalgiques opioïdes forts. En revanche, les effets indésirables potentiels restent les mêmes que ceux déjà identifiés comme médicament de substitution.

Maryse LAPEYRE-MESTRE rappelle qu'en 2014 aux États-Unis, le risque lié aux opioïdes analgésiques dépassait les complications liées à l'usage de drogues. C'est pour cette raison que ce sujet est devenu une priorité de santé publique.

Si la situation de la France est différente de celle nord-américaine, la présente réunion apparaît tout à fait opportune. Les recommandations publiées par l'Afssaps en 2004 sur le bon usage des opioïdes forts dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses sont très proches de celles de la SFETD. Il en ressort que les recommandations étaient peu appliquées, il faut trouver des moyens pour qu'elles permettent de parvenir à des résultats pouvant prévenir la situation américaine.

Michel MALLARET constate un manque d'information des médecins généralistes notamment sur la question de la dépendance pharmacologique et de l'addiction. Il estime par ailleurs qu'il faut s'interroger sur le volume de consommation d'opioïdes devant déclencher une alerte.

Enfin, il s'interroge sur l'augmentation relative de la consommation d'oxycodone en comparaison des autres molécules.

Serge PERROT fait valoir les possibilités de coopération entre addictologues et médecins de la douleur. Par ailleurs, il estime que la distinction entre antalgiques de palier I ou II mérite une réflexion. Il note que le palier II, qui inclut le tramadol, est plus efficace que la morphine dans le traitement de l'arthrose par exemple. Quant à la méthadone, il conviendrait d'évaluer son risque de mésusage, le tapentadol présentant apparemment un risque beaucoup plus faible.

Nicolas AUTHIER convient que la notion de palier (I, II et III) n'est pas forcément pertinente pour toutes les douleurs et mériterait peut-être d'être mieux précisée dans son usage et ses limites.

Agnès CADET-TAÏROU note que les associations de patients ne voient pas forcément des usagers qui développent une addiction, mais plus souvent des patients ayant des douleurs mal étiquetées, en situation d'errance thérapeutique. Les témoignages des patients présentant une addiction montrent fréquemment un problème initial de diagnostic de leur douleur physique ou psychique.

Cédric MOREAU remarque que le symptôme douleur est à l'origine d'environ deux tiers des consultations de médecine générale. Il faut de plus citer le fait que fréquemment, les patients consultent pour s'extraire d'une composante douloureuse, notamment le travail.

Au sujet du lien ville/hôpital, il devient indispensable de développer des connexions. De la même manière, il faudrait développer des liens avec la médecine d'urgence. Il existe enfin un véritable enjeu de qualification/évaluation de la douleur.

Luc DE HARO souligne que le mésusage est probablement largement sous-estimé en Outre-mer, avec des situations très compliquées en termes de toxicovigilance et de pharmacovigilance.

Les participants font une pause de 12h30 à 13h30.

6 Synthèse et évolution des données d'addictovigilance (abus, pharmacodépendance et mésusages) des antalgiques opioïdes et proposition de mesures de réduction des risques

Nathalie Richard, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions à l'ANSM

Nathalie RICHARD informe qu'un décret publié le 9 mai 2017 définit les objets de l'addictovigilance qui sont la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque des cas d'abus, de dépendance et d'usage détourné liés à la consommation, qu'elle soit médicamenteuse ou non, de tout produit, substance ou plante ayant un effet psychoactif, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

Elle présente le réseau et les « outils » (enquêtes annuelles) des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et Addictovigilance (CEIP-A) : L'addictovigilance est pilotée par l'ANSM et repose sur un réseau de treize Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et addictovigilance.

Les CEIP-A ont pour missions :

- Le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives (La déclaration des cas graves de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné est obligatoire) ;
- L'expertise : évaluation du potentiel d'abus et de dépendances des substances et enquêtes d'addictovigilance ;
- La formation et l'information ;
- La recherche.

Les CEIP alimentent des enquêtes qui sont au nombre de sept :

- OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse ;
- OPEMA : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire ;
- OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible ;
- ASOS : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées ;
- DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances ;
- DTA : Décès Toxiques par Antalgiques ;
- Soumission Chimique.

ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées) est une étude transversale annuelle réalisée auprès des pharmaciens à partir des ordonnances présentées par les patients. Elle est coordonnée par le CEIP de Bordeaux. Elle décrit la population traitée par antalgiques stupéfiants et les modalités d'utilisation, évalue le respect des règles de prescription, décrit l'évolution dans le temps de ces traitements et de recueille l'opinion des pharmaciens sur leurs prescriptions.

DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) est une enquête annuelle coordonnée par le CEIP de Grenoble réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français. Elle recueille les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, identifie les substances psychoactives impliquées et estime l'évolution du nombre de ces décès d'une année sur l'autre.

DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) est une enquête annuelle coordonnée par le CEIP de Grenoble et réalisée auprès d'experts toxicologues analystes volontaires répartis sur l'ensemble du territoire français. Elle recueille les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, identifie les médicaments impliqués, évalue leur dangerosité et estime l'évolution du nombre de ces décès.

OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire) est une enquête multicentrique nationale menée auprès des médecins généralistes et coordonnée par le CEIP de Marseille. Elle collecte les caractéristiques sociodémographiques des patients usagers de produits illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique pris en charge en médecine ambulatoire, leurs consommations de substances illicites et de médicaments psychotropes et leurs pathologies somatiques associées.

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est une étude pharmaco-épidémiologique nationale transversale, coordonnée par le CEIP de Marseille, se déroulant dans les structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. Cette étude dégage

des tendances sur les caractéristiques socio-économiques des sujets et les modalités de consommation, décrit les usages des médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés, contribue à l'évaluation de l'abus et de la dépendance des produits et mettre en évidence des signaux et décrit les consommations de produits dans des populations spécifiques comme celles des sujets recrutés en milieu carcéral et dans les CAARUD.

OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible) est une enquête coordonnée par le CEIP de Toulouse qui permet d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine et de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente. Cet indicateur repose sur la vigilance des pharmaciens d'officine, et permet de comparer les tendances de détournement d'usage potentiel des médicaments sur prescription selon les périodes et les zones géographiques, et d'observer l'évolution des tendances selon les produits, notamment par le calcul de taux de détournement (nombre de citation rapporté aux données de vente).

Soumission chimique est une enquête nationale coordonnée par le CEIP de Paris. Cette enquête prospective annuelle a pour objectif d'identifier les substances en cause, de définir les contextes des agressions et les modus operandi des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise des produits.

Mahmoud ZUREIK indique qu'il faut ajouter à ces enquêtes les études de recherche indépendantes de l'industrie supportées par l'ANSM en matière d'addictovigilance.

7 Synthèse et évolution des données d'addictovigilance (abus, pharmacodépendance et mésusages) des antalgiques opioïdes et propositions de mesures de réduction des risques

7.1 Codéine (en association avec paracétamol)

Docteur Samira Djeddar du CEIP de Paris

Samira Djeddar explique qu'en 1994 une première demande, formulée par l'Académie de pharmacie, portait sur les risques potentiels d'hépatotoxicité de la consommation abusive de spécialités à base de codéine associées au paracétamol (dites « PARACOD »). Les données étaient alors assez limitées. Ce travail a été mis à jour jusqu'en 2009 et concerne une vingtaine de spécialités.

Elle rappelle que sur le plan pharmacologique, les propriétés agonistes μ (Mu) de la codéine sont bien connues. Le cas du paracétamol est plus complexe, puisqu'il intervient via un métabolite cérébral, (AM 404), qui agit sur les systèmes cannabinoïdes, sérotoninergiques et opioïdes. S'est posée la question du potentiel de dépendance du paracétamol.

Les données françaises d'addictovigilance ont recensé 610 notifications concernant les « PARACOD » entre 2007 et 2016 avec une augmentation à partir 2011. Quatre pour cent de ces déclarations concernent le mésusage. Les données collectées dans le cadre de l'enquête OPPIDUM montrent des résultats assez similaires.

Le nombre de cas est multiplié par 2,5 de 2007 à 2016. Les cas se répartissent en 4 groupes représentés par les notifications spontanées ou NotS (439), les cas de mésusage (25 cas), les cas d'abus médicamenteux à l'origine de céphalées chroniques (32 cas) et les diverses autres informations [(DivAS) 114 cas].

Les spécialités les plus citées dans les NotS sont le Codoliprane® (40 %), suivi du Dafalgan® codéine (22 %) puis du Prontalgine® (12 %) et de l'Efferalgan® codéine (12 %). Taux progressivement croissants pour les principales spécialités.

La douleur constitue la principale indication notamment rhumatismale suivie des céphalées chez des sujets consommant d'autres substances psychoactives (parmi lesquelles l'alcool entre 16 et 58% selon les outils). Les sujets de moins de 19 ans représentent entre 2% (Oppidum) et 3% des cas (Nots), mais ils font surtout l'objet de DivAS.

L'accessibilité des spécialités facilite :

- l'automédication avec risque de céphalées par abus médicamenteux ;
- la dépendance ;
- la tolérance à la codéine qui expose à des doses toxiques de paracétamol (>60 g/j) (cytolyses hépatiques dans 39% des NOTS renseignés dont un décès par hépatite fulminante, possible sous-estimation) ;

- l'usage détourné notamment par les jeunes : Purple Drank (Codoliprane, Prontalgine et génériques identifiés).

Le mésusage ou l'abus des spécialités associant du paracétamol avec de la codéine a été démontré à travers les différentes enquêtes du réseau d'addictovigilance en France, mais également par diverses publications dans différents pays.

L'augmentation de l'exposition aux spécialités associant du paracétamol avec de la codéine et des cas d'addictovigilance est constante en France depuis le début de l'enquête en 1994 et dans le monde.

Sur le plan pharmacologique, les propriétés agonistes de la codéine sont bien connues. En revanche, le paracétamol est plus complexe puisqu'un métabolite cérébral, l'AM 404, agit sur les systèmes cannabinoïdes, sérotoninergiques et opioïdes. Des études avaient montré un effet de dépendance, mais avec des résultats mitigés.

Ces antalgiques dits faibles posent donc de graves problèmes de santé.

7.2 Tramadol

Professeur Anne Roussin du CEIP de Toulouse.

Anne ROUSSIN rappelle que le tramadol est un antalgique opioïde atypique. Agoniste des récepteurs μ opioïdes, il possède aussi des effets sérotoninergiques et noradrénergiques. Les effets opioïdes du tramadol sont majorés par la production d'un métabolite au niveau hépatique, bien plus puissant que la molécule mère sur les récepteurs opioïdes. La production de ce métabolite est soumise à un polymorphisme génétique, ce qui explique la variabilité des effets du tramadol entre les sujets.

En 2016, plus de 70 spécialités par voie orale contenaient du tramadol et 20 spécialités renfermaient l'association tramadol-paracétamol. Les spécialités à base de tramadol sont à prescription médicale obligatoire (PMO) (Liste I de prescription). Il est commercialisé en France depuis 20 ans.

Le suivi d'addictovigilance du tramadol a débuté en 2010 et des enquêtes ont été réalisées très régulièrement.

Si le nombre de cas d'abus et de dépendance rapportés spontanément aux laboratoires pharmaceutiques reste faible (8 cas en 2014 et 3 cas en 2015), on observe à l'inverse une augmentation régulière du nombre de notifications spontanées (Nots) rapportées au réseau des CEIP-A (passant de 14 en 2006 à 85 en 2015) et concernant en grande majorité les spécialités pharmaceutiques à base de tramadol seul. La part des Nots concernant le tramadol a triplé entre 2006 (0,8%) et 2015 (2,4%).

On distingue deux profils d'usagers problématiques du tramadol :

- les sujets présentant une dépendance primaire pour lesquels l'origine de l'usage du tramadol était la douleur et dont la persistance des prises (une durée de prise supérieure à 2 ans est retrouvée dans environ 50% des Nots) n'est plus liée au soulagement de la douleur, mais à la recherche d'un effet psychoactif du tramadol (hypnotique, amélioration des performances professionnelles ou automédication à visée antidépressive ou anxiolytique) ou bien liée à l'impossibilité d'arrêter l'usage du tramadol en raison des signes « psychologiques-psychiques » survenant lors du sevrage,
- les sujets présentant une dépendance secondaire au tramadol (la part d'usage du tramadol à visée récréative dans le cadre de polyconsommations de substances psychoactives représente plus de 30% des Nots depuis 2014).

L'abus de tramadol conduit à un risque de convulsions et de décès. Un des cas enregistré dans l'enquête DRAMES en 2014 concerne le décès par surdosage de tramadol associé à la cocaïne constaté chez un ancien coureur cycliste avec antécédent de dopage et d'addictions (Lelong-Boulouard et al. 2015).

En 2015, 1,5% des décès enregistrés dans l'enquête DRAMES étaient directement liés à un abus de tramadol, contre 4,7% pour la morphine.

En 2014-2015, on note une forte augmentation des publications dans des pays de chacun des continents sur l'abus et la dépendance au tramadol.

Un signal d'augmentation des cas d'abus et de la dépendance au tramadol est observé à partir de 2011.

Malgré une stabilisation des ventes en France depuis 2013, on constate :

- une augmentation régulière des cas notifiés spontanément et de la proportion des cas dans des populations spécifiques (OPPIDUM et OPEMA),
- une augmentation régulière de la proportion de fausses ordonnances avec tramadol (OSIAP). Rapporté aux données de ventes, en 2015 le taux de détournement du tramadol était semblable à celui de l'association codéine-paracétamol (mais huit fois inférieur à celui de la morphine).
- le tramadol est la substance la plus citée dans l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA), incluant les suicides, devant la morphine et la codéine.

Plusieurs types de populations sont concernés par un usage problématique de tramadol :

- les usagers de tramadol pour le traitement des migraines/céphalées pouvant conduire à une dépendance et à des céphalées quotidiennes chroniques,
- les sujets dépendants avec des signes « psychologiques-psychiques » survenant lors du sevrage et dans l'impossibilité d'arrêter leur traitement,
- les sujets qui en consomment des doses élevées (des crises convulsives et même des décès ont été observés parmi les sujets abuseurs),
- les sportifs utilisant le tramadol dans le cadre de conduites dopantes.

D'après les outils des CEIP-A, l'âge moyen des usagers problématiques du tramadol diminue et se situe actuellement autour de 40 ans.

7.3 Oxycodone

Docteur Maryse Lapeyre-Mestre du CEIP de Toulouse.

Maryse LAPEYRE-MESTRE rappelle que l'oxycodone est un opioïde semi-synthétique dérivé de la thébaïne, similaire à la morphine, mais dont la puissance analgésique est deux fois supérieure à celle de la morphine. C'est un stupéfiant catégorisé comme opioïde fort, et qui a fait l'objet d'une attention particulière depuis l'examen de la première demande de mise sur le marché en 1998, compte tenu des signaux d'abus venant des Etats-Unis identifiés dès le début des années 2000. Le potentiel de dépression respiratoire en cas de surdosage est également plus élevé que celui de la morphine.

Des données sur le potentiel d'abus de l'oxycodone avaient déjà été présentées en 2002 et en 2008, sans qu'aucun signal particulier n'ait conduit à l'ouverture d'une enquête d'addictovigilance en France. Le premier rapport d'addictovigilance concernant l'oxycodone date de 2013.

De façon globale, les outils utilisés en addictovigilance voient émerger des cas impliquant l'oxycodone à partir de 2011-2012. Ces cas impliquant l'oxycodone augmentent de façon marquée à partir de 2013, en parallèle avec une nette augmentation de l'utilisation de l'oxycodone en France (comme dans tous les autres pays d'Europe).

L'enquête DTA relève en France 11 décès liés à l'oxycodone entre 2013 et 2015.

Le nombre de notifications spontanées (Nots) augmente de manière importante depuis 2009, avec 50 cas rapportés en 2015. Les principaux motifs de déclaration sont :

- l'hospitalisation pour sevrage,
- l'abus/dépendance dans le cadre d'une prise en charge de la douleur chronique (non cancéreuse essentiellement),
- l'usage détourné à visée autre qu'antalgique suite à une prescription initiale antalgique,
- l'usage par voie d'administration détournée,
- l'intoxication Médicamenteuse Volontaire (IMV) en contexte algique, de mésusage ou suicidaire.

On constate aussi un mésusage chez des patients douloureux chroniques à la recherche d'effets autres qu'antalgiques.

À partir de 2015, l'oxycodone dépasse le fentanyl dans les prescriptions d'analgésiques stupéfiants.

Les principaux utilisateurs d'oxycodone sont des hommes (60%) souffrant de douleurs chroniques, âgés de 40 à 45 ans (dans 80 % des cas selon une enquête ASOS) et des usagers beaucoup plus jeunes consommant pour la première fois de l'oxycodone à visée récréative.

L'obtention illégale de l'oxycodone vient principalement de l'achat de rue. A noter une première identification de pratique de doctor shopping dans certaines régions du sud de la France dès 2008, ce qui questionne sur l'accessibilité d'un médicament inscrit sur la liste des stupéfiants.

Le taux de détournement des ordonnances est en constante augmentation depuis 2010 (enquête OSIAP), avec un taux inférieur à celui de la morphine, mais supérieur à celui des autres analgésiques.

Une problématique identifiée est celle de la prescription inadaptée hors AMM dans des cas de substitution dans la dépendance aux opiacés ou de prescription dans le cadre de fibromyalgie.

Paradoxalement, l'oxycodone a une image plus positive que la morphine auprès des prescripteurs alors que sa puissance et son potentiel dépressur respiratoire sont supérieurs.

Ces données montrent que, malgré un encadrement de la prescription relativement maîtrisé pendant plusieurs années, il existe un phénomène récent d'abus, de mésusage et d'addiction induit par l'oxycodone, et que ce phénomène s'intensifie depuis 2013, même si le nombre de cas rapporté est encore limité. Compte-tenu du rôle de l'oxycodone dans le phénomène d'épidémie d'overdoses aux opioïdes, observé en Amérique du Nord, le potentiel d'abus et la dangerosité de l'oxycodone dans ces conditions, et les règles de bon usage doivent être rappelés.

7.4 Fentanyl transmuqueux

Docteur Valérie Gibaja du CEIP de Nancy

Valérie GIBAJA rappelle que le fentanyl est un opioïde de synthèse, agoniste pur des récepteurs opioïdes. Il agit comme la morphine μ , tout en étant 80 à 100 fois plus puissant. Son potentiel d'abus et de dépendance, mis en évidence aussi bien chez l'Animal que chez l'Homme, est élevé. Il est inscrit sur la liste des stupéfiants.

Concernant les nouvelles formes transmuqueuses, leur seule indication reconnue est le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Ces formes d'action rapide sont destinées à la voie orale et nasale.

Eu égard aux risques d'utilisation hors autorisation de mise sur le marché (hors indication cancéreuse ou sans traitement de fond opioïde), de dépendance et de surdosage, ces spécialités sont soumises à un Plan de Gestion des Risques (PGR) et un suivi national d'addictovigilance a été mis en place dans ce cadre.

Les données de ce suivi montrent une augmentation des notifications (NotS) concernant le fentanyl transmuqueux entre 2006 et 2015. Certaines spécialités sont davantage concernées, notamment la première forme orale et le premier spray nasal commercialisés (Actiq® et Instanyl®).

Concernant les données d'exposition, exprimées en nombre d'unités vendues, on constate entre 2013 et 2015 une augmentation nette pour le second spray nasal mis sur le marché (Pecfent®) alors que pour les autres spécialités on tend à une stabilisation voire une légère diminution. L'incidence d'abus et/ou dépendance la plus élevée concerne cependant le premier spray nasal mis sur le marché (Instanyl®).

D'après les NotS (2013-2015), le profil qui se dégage parmi les 109 cas avec une problématique d'abus et/ou dépendance est celui de patients, plutôt de sexe féminin (51%) (hommes 46%, non renseigné 3%), souffrant majoritairement de pathologies douloureuses chroniques et/ou non cancéreuses, donc hors AMM, et d'âge médian 47,5 ans. Les sujets présentant une problématique d'abus et/ou dépendance avec les formes transmuqueuses ont peu d'antécédents de consommation problématique d'opiacés : moins de 20% d'entre eux sont concernés par des abus ou mésusages antérieurs ou concomitants avec des morphiniques licites ou illicites. Ils ont donc développé une dépendance au fentanyl d'action rapide davantage primaire que secondaire alors que ce traitement leur est très majoritairement prescrit pour une indication hors AMM (dans plus de 2/3 de ces cas d'abus et/ou dépendance). On note également l'absence ou l'insuffisance de traitement de fond opioïde dans un peu plus de 15% des cas d'abus et/ou dépendance au fentanyl transmuqueux pouvant conduire à des prises excessives pour combattre la douleur. A noter qu'une inefficacité du traitement par fentanyl transmuqueux est rapportée pour un peu plus de 10% des cas d'abus et/ou dépendance.

Concernant les outils spécifiques du réseau d'addictovigilance, les données des fiches OPPIDUM et OPEMA, sur la même période (2013-2015), concernant le fentanyl transmuqueux, montrent le même type de profil, à savoir, des patientes âgées de 50 ans ou plus, très souvent sans antécédents de consommation problématique d'opiacés et ayant majoritairement développé une dépendance primaire à leur traitement antalgique, parfois pris au long cours (\approx 2ans). A noter cependant que la dépendance peut s'installer rapidement après l'instauration du traitement par fentanyl d'action rapide.

D'autre part, les résultats de l'enquête ASOS, particulièrement intéressants en termes d'indications et de modalités de prescription, montrent que depuis 2011 persiste une part importante de prescriptions hors AMM pour les spécialités de fentanyl transmuqueux, que ce soit en termes d'indications non cancéreuses ou d'absence de traitement de fond opioïde,

L'enquête OSIAP montre un très faible taux d'ordonnances falsifiées pour l'obtention de fentanyl transmuqueux en comparaison des autres antalgiques opioïdes. On note toutefois une augmentation des citations du fentanyl transmuqueux parmi les ordonnances suspectes recensées dans OSIAP sur la période de suivi la plus récente (2013-2015).

Enfin, l'enquête DTA relève un cas de décès toxique par antalgique, chez une patiente dont les analyses révélaient la prise de plusieurs psychotropes, dont une spécialité de fentanyl transmuqueux délivrée la veille du décès et sans certitude qu'il s'agisse de son propre traitement. A noter que parmi les NotS de la période 2013-2015, on relève 2 décès dans un contexte d'abus et/ou dépendance mais a priori non lié au seul fentanyl pour le 1^{er} cas puisqu'association d'autres psychotropes et dû à la progression de la pathologie cancéreuse pour le 2nd cas.

Les problématiques identifiées sont donc :

- le développement de dépendance primaire de patients adultes algiques, sous prescription médicale,
- des prescriptions médicales hors AMM (principalement dans la douleur non cancéreuse et/ou avec un traitement de fond insuffisant ou inexistant ; à noter que, lorsque le type de prescripteur

est connu -pour un peu moins d'un tiers des cas d'abus et/ou dépendance- il s'agit majoritairement de médecins généralistes),

- l'augmentation des cas d'abus et/ou de dépendance chez des patients algiques, mais très souvent non cancéreux, qui n'auraient donc pas dû avoir de prescription de fentanyl transmuqueux.
- la dangerosité du produit dans un contexte d'abus ou de dépendance, mais aussi, potentiellement, dans un contexte d'intoxication accidentelle,

Il ressort de ces données qu'un mésusage important persiste malgré la communication faite par l'ANSM en 2013 sur les effets indésirables du fentanyl et la nécessité de respect de l'AMM dans la prescription. A l'heure où la prise en charge de la douleur est une priorité et où une bonne accessibilité aux traitements par fentanyl transmuqueux est nécessaire pour les patients relevant de l'indication unique de l'AMM, il apparaît cependant tout aussi nécessaire de prendre des mesures visant à limiter l'accès à ces traitements pour les patients auxquels ils ne sont pas destinés. Les recommandations de la SFETD sur l'usage des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte méritent par ailleurs d'être rappelées. Cela permettra de réduire les risques d'abus/dépendance et de toxicité, connus pour être très élevés avec le fentanyl, notamment sous ses formes transmuqueuses d'action rapide.

7.5 Fentanyl transdermique

Docteur Juliana Tournebize du CEIP de Nancy

Juliana TOURNEBIZE rappelle que le fentanyl opioïde puissant à marge thérapeutique étroite. Trois formes galéniques, selon la voie d'administration, sont disponibles sur le marché : intraveineuse, transmuqueuse et transdermique.

Pour les patchs de fentanyl, plusieurs génériques, de taille et de quantité en fentanyl différentes (pouvant aller jusqu'à 60 mg par patch), sont disponibles.

Après un usage thérapeutique, les quantités résiduelles de fentanyl contenues dans ces patchs restent très importantes et toxiques.

À la suite d'un décès, une enquête d'addictovigilance a été ouverte en 2016 dont le premier rapport a été présenté en novembre 2016. Entre 2010 et 2015, 147 cas ont été déclarés en France dans un contexte d'abus/dépendance, avec une augmentation de 53 % du nombre de notifications de fentanyl patch durant cette période, malgré la baisse du nombre de patchs vendus depuis 2012.

L'analyse des cas, dans un contexte d'abus/dépendance notifiés en France, met en évidence les caractéristiques suivantes : les hommes sont les plus concernés par cette problématique ; l'âge moyen des sujets se situe aux alentours de la quarantaine (46,9 ans) ; presque 60% des sujets présentent des antécédents addictifs et/ou psychiatriques.

Dans la grande majorité des cas, le fentanyl patch était obtenu par prescription médicale pour le traitement de la douleur [rhumatologiques (19%), neuropathiques ou neurogènes (12%), idiopathiques (9%), d'origine aiguë (5%) et cancéreuses (4%)].

S'agissant des effets recherchés (renseignés dans 107 cas sur 147), deux profils de consommation se distinguent en France :

- Recherche d'effets antalgiques (73,8%) : femmes (60,8%), d'âge moyen de 49 ans, présentant des antécédents addictifs et/ou psychiatriques (45,6%), traitées pour des douleurs chroniques d'origine non cancéreuse (93,2%), mais qui mésusent leur traitement pour la recherche d'effets antalgiques ;
- Recherche d'effets psychiques positifs autres qu'antalgiques (26,2%) : hommes (81,5%), d'âge moyen de 36 ans, présentant des antécédents addictifs et/ou psychiatriques (86,9%) qui obtiennent illégalement (60,0%) le patch de fentanyl pour la recherche d'effets autres qu'antalgiques.

Le détournement de la voie d'administration par voie orale reste le mode d'administration la plus utilisée par les sujets à la recherche d'un effet autre qu'antalgique. D'autres modalités d'usages sont l'injection et l'inhalation.

On trouve la présence de fentanyl patch dans tous les outils d'addictovigilance. Dans les enquêtes ASOS, le fentanyl transdermique fait partie des antalgiques les plus cités. Il est principalement utilisé dans le traitement des douleurs cancéreuses et rhumatologiques. En revanche, on observe une diminution du nombre de malades traités entre 2012 et 2015.

Dans les enquêtes OSIAP, le nombre de citations est faible, mais en légère augmentation entre 2010 (0,1% de citations) et 2015 (0,5% de citations). En 2015, le fentanyl patch a occupé la 5ème place des médicaments faisant l'objet d'une enquête d'addictovigilance (morphine >> oxycodone > codéine en association > tramadol > fentanyl patch > fentanyl transmuqueux). On observe un nombre de cas

restreint, mais une présence constante du fentanyl patch dans les enquêtes OPPIDUM et OPEMA depuis 2010.

D'après les deux enquêtes DRAMES et DTA, le fentanyl patch est cité de manière constante entre 2010 et 2015, mais faiblement en comparaison des autres antalgiques opioïdes.

Des cas d'usages hors autorisation de mise sur le marché ont été relevés, notamment des posologies supérieures aux indications, une utilisation du fentanyl transdermique comme traitement de substitution aux opiacés (TSO) et dans le traitement de la douleur post-opératoire.

L'analyse des cas de la littérature met en évidence des caractéristiques communes avec les cas notifiés en France. Le nombre de cas portant sur l'usage problématique des fentanyl patches est très important et en augmentation depuis 2006. Par ailleurs, un nombre élevé de décès dans un contexte d'usage problématique est à signaler. En ce qui concerne le profil de sujets, les hommes, d'âge moyen de 41 ans, présentant des antécédents addictifs et/ou psychiatriques (83,1%) et qui utilisent le patch de fentanyl pour la recherche d'effets autres qu'antalgiques sont les plus concernés par cette problématique.

Les données de la littérature et de l'analyse des cas notifiés en France dans un contexte d'usage problématique mettent en évidence des cas d'abus avec détournement de la voie d'administration et la forte toxicité des patches de fentanyl avec la survenue de décès. En raison de la toxicité du fentanyl et du risque de décès dans le cadre d'un usage thérapeutique ou d'un usage à des fins non médicales, tous les professionnels de santé doivent rester vigilants au niveau de la prescription, de la délivrance et de l'administration afin de ne pas banaliser la prescription de cette forme galénique.

7.6 Poudre d'opium

Docteur Valérie Gibaja du CEIP de Nancy

Valérie GIBAJA rappelle que les spécialités contenant de la poudre d'opium sont actuellement sur liste 1. Plusieurs formes galéniques et différents teneurs en poudre d'opium sont disponibles : respectivement de 1 et 2,5mg pour les formes gélules Lamaline® et Izalgi® et de 3mg pour la forme suppositoire Lamaline®.

Les indications sont différentes selon les spécialités : pour Lamaline® il s'agit de traiter des douleurs ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques et pour Izalgi® il s'agit du traitement de la douleur aiguë et/ou ne répondant pas aux antalgiques de palier I. A noter pour Izalgi®, l'absence de données d'efficacité et de tolérance à long terme au-delà de 10 jours d'utilisation.

En 1997, le potentiel d'abus et de dépendance de la poudre d'opium a été évalué comme identique à celui de tout autre opiacé. Dans le cadre de l'AMM pour Izalgi®, gélule plus fortement dosée en poudre d'opium, un plan de gestion des risques et un suivi national d'addictovigilance ont été mis en place au vu des risques de dépendance, de surdosage mais aussi d'utilisation hors AMM. Les premiers résultats de ce suivi ont été présentés en 2012 et l'actualisation des données en janvier 2017.

Les données d'exposition entre 2006 et 2015 montrent une augmentation des ventes de Lamaline®, notamment sous la forme gélule, avec toutefois une amorce de diminution en 2015 alors que la commercialisation d'Izalgi® a débuté en mai 2015. D'après les données de l'Etude Permanente de la Prescription Médicale du printemps 2016, on remarque que les durées de prescription d'Izalgi® sont supérieures à 10 jours de traitement pour plus de 30 % des cas, alors que l'AMM indique qu'Izalgi® est destiné à traiter les douleurs aiguës.

On observe une augmentation des notifications (NotS) d'abus et/ou dépendance rapportées au réseau d'addictovigilance concernant Lamaline® entre 2006 et 2015, plus particulièrement à partir de 2012. Les premières notifications concernant Izalgi®, commercialisé depuis mai 2015, ont été rapportées à partir du 1^{er} semestre 2016.

Deux profils de sujets se dégagent des informations analysées dans les 104 NotS d'abus et/ou dépendance avec Lamaline® sur la période de janvier 2012 à juin 2016 :

Le premier profil de consommateurs de poudre d'opium présentant un abus et/ou une dépendance est celui d'une majorité de patientes (femmes 73%, hommes 24% et non renseigné 3%) âgées de 50 à 60 ans, algiques, avec des antécédents psychiatriques pour environ 30% d'entre elles, consommatrices de psychotropes, dont une proportion non négligeable d'entre elles développent pour la première fois un abus ou une dépendance aux opiacés avec leur traitement par poudre d'opium souvent pris au long cours. En effet, moins de 40% des cas d'abus et/ou dépendance sont concernés par un abus ou un mésusage antérieur ou concomitant de morphiniques licites ou illicites. On note que c'est la forme gélule qui est la plus fréquemment concernée parmi les cas d'abus et/ou dépendance sur cette période 2012-2016 alors que précédemment (2000-2011) il s'agissait de la forme suppositoire.

Les données OPEMA sur la même période (2012-2015) montrent le même type de profil : sujets davantage féminins, algiques, la moitié des sujets inclus ayant déclaré une consommation de Lamaline®

ont développé pour la première fois un abus ou une dépendance aux opiacés avec leur traitement antalgique par poudre d'opium.

Le second profil concerne quelques patientes (moins de 10% des notifications) plus jeunes (âgées de moins de 50 ans), aux antécédents fréquents d'abus de morphiniques licites ou illicites, consommant de la poudre d'opium dans un but autre qu'antalgique dont récréatif.

Valérie Gibaja rappelle que l'origine de l'utilisation de Lamaline[®], parmi l'ensemble des notifications d'abus et/ou dépendance, est tout d'abord la douleur avec un effet antalgique seul recherché dans 67% des cas d'abus et/ou dépendance (à noter que l'effet recherché est inconnu dans 19% des cas d'abus et/ou de dépendance). Elle relève cependant un mésusage par détournement de la voie d'administration (voie IV ou voie inhalée), certes peu fréquent, mais notamment rapporté dans les cas de consommation à but récréatif, déjà connu avec Lamaline[®] et d'ores et déjà rapporté avec Izalgi[®]. Elle souligne enfin la dangerosité du produit retrouvée dans les notifications : dépendance physique avec syndrome de sevrage, effets indésirables autres que les signes de sevrage (atteintes hépatiques, confusion...) et 2 cas de décès faisant mention de consommation abusive de Lamaline[®] (1 abus à visée antalgique et 1 Intoxication Médicamenteuse Volontaire).

Concernant l'enquête d'addictovigilance sur les ordonnances suspectes, la poudre d'opium n'a jamais figuré dans la liste des 15 médicaments les plus cités parmi les ordonnances suspectes recensées dans l'enquête OSIAP entre 2006 et 2015.

Pour conclure, le potentiel d'abus et de dépendance à la Lamaline[®] se confirme avec un profil de sujets présentant un abus/dépendance qui reste identique depuis le début du suivi (majoritairement des patientes algiques, 50-60 ans, consommatrices de médicaments psychotropes et dont une proportion non négligeable d'entre elles développent pour la première fois un abus ou une dépendance aux opiacés avec leur traitement par poudre d'opium). Eu égard à la situation observée avec Lamaline[®], aux risques identifiés pour Izalgi[®] et face aux mésusages déjà observés avec cette nouvelle gélule fortement dosée en poudre d'opium, il convient d'être particulièrement vigilant vis-à-vis de cette nouvelle spécialité, et de surveiller aussi bien les indications et les durées de traitement que le détournement de la voie d'administration. Il faut aussi rappeler le risque important de surdosage en paracétamol pour lequel une information reste primordiale.

7.7 Sulfate de Morphine

Docteur Hélène Peyrière du CEIP de Montpellier

Hélène PEYRIERE rappelle que Skénan[®], Moscontin[®], Sevredol[®], Actiskénan[®] et Oramorph[®] sont des spécialités stupéfiantes à base de sulfate de morphine. Ce sont des opioïdes forts, agonistes des récepteurs μ .

Le Skénan[®] (forme à libération prolongée) et l'Actiskénan[®] (forme à libération immédiate) sont les deux formes les plus vendues en France.

A la suite du premier rapport d'addictovigilance de 2002, un rapport actualisé a été présenté en mars 2017.

La proportion de sujets détournant le sulfate de morphine représente 3% des NotS, entre 1 à 4% des sujets inclus dans les enquêtes OPPIDUM. En 2015, 6,8% des ordonnances falsifiées retrouvées dans l'enquête OSIAP concernaient le sulfate de morphine.

La spécialité Skenan[®] est la formulation de sulfate de morphine principalement détournée de son usage (autour de 80% des cas).

Le sulfate de morphine est le premier antalgique cité dans l'enquête ASOS en terme de DCI.

Le Skenan[®] est la deuxième spécialité citée.

Les données DRAMES montrent une diminution de la part de la morphine dans les décès depuis 2010. La morphine est impliquée dans 3.8% des décès dans l'enquête DRAMES.

Des antécédents d'abus sont recensés dans 88,9 % à 100 % des décès suivant les années d'enquêtes.

Dans l'enquête DTA, 30 % des décès sont liés à la morphine, qui représente le deuxième médicament impliqué après le tramadol.

L'analyse des outils pharmaco-épidémiologiques permet de préciser le profil des usagers de sulfate de morphine : principalement un homme (70%) d'âge médian aux alentours de 35 ans, détournant la voie d'administration par voie injectable dans plus de 50 % des cas. La dose médiane quotidienne rapportée est de 400 mg par jour, avec des doses maximales jusqu'à 2 g.

Un nomadisme médical est observé pour obtenir des prescriptions pour un usage récréatif. L'obtention illégale par deal ou achat de rue est retrouvé dans 14 à 53.6 % des cas selon les différentes enquêtes.

De plus, il est rapporté que le sulfate de morphine est parfois utilisé comme traitement de substitution aux opiacés (TSO). Ce mésusage peut être en relation avec une pénurie, une mauvaise qualité de l'héroïne, ou encore un accès difficile aux TSO.

Le détournement de sulfate de morphine chez une population de toxicomanes et pour un usage récréatif a été le principal élément analysé. Cependant, on observe une augmentation de la dépendance primaire chez les sujets non usagers de drogue, même si elle est difficile à évaluer. Dans la dernière mise à jour de l'enquête (2013-2016) cette population représente 16,2% des notifications (versus 7,2% lors de l'enquête 1996-2013).

La dangerosité du produit est connue, avec des risques de complications telles que le coma ou la dépression respiratoire. Il faut aussi évoquer de nombreuses complications liées à la voie injectable : troubles infectieux, thromboses veineuses et accidents ischémiques.

La dernière mise à jour de l'enquête révèle de nombreuses consommations associées au sulfate de morphine : cocaïne, méthadone, cannabis, benzodiazépines, héroïne et méthylphénidate. Cette polyconsommation de substances psychoactives est retrouvée dans 82 à 95 % des cas dans l'enquête OPPIDUM.

Les recommandations de la SFETD publiées en 2016 sur l'usage de sulfate de morphine pourraient constituer une piste de réflexion.

8 Intoxications aux opioïdes en France : émergence d'un signal pour les antalgiques ?

Professeur Nicolas Authier, Président de la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM et responsable du CEIP de Clermont-Ferrand.

Nicolas AUTHIER rappelle que :

- De 2001 à 2013, l'usage d'antalgique opioïde a plus que doublé dans le monde, surtout en Amérique du nord, Europe de l'ouest et centrale, Océanie ;
- Aux Etats-Unis, +153% d'hospitalisations aux urgences de 2004 à 2015 pour mésusage ou abus de médicaments opioïdes ;
- De 2000 à 2014, 4 fois plus de décès liés aux overdoses de médicaments opioïdes : 1,5 à 5,9 décès pour 100 000 personnes.

L'objectif est de regarder si les données françaises montrent une évolution comparable à celle connue aux États-Unis concernant les décès liés aux opioïdes. Une étude rétrospective avec analyses transversales répétées a été réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM) et du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC).

En France, les résultats montrent une augmentation de 161% du nombre de décès liés aux opioïdes entre 2000 et 2014 ainsi qu'une augmentation de 128% du nombre d'hospitalisations pour intoxication par un opioïde entre 2000 et 2015.

En travaillant sur des résultats extraits de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (EGB), on distingue trois groupes de patients hospitalisés entre 2004 et 2015 pour intoxication aux opioïdes :

- Ceux traités pour un cancer ou en situation de soins palliatifs : 30% (âge médian 65 ans)
- Ceux pharmacodépendants, dépendants aux opiacés : 13%
- Le troisième groupe qui représente 57% des personnes hospitalisées : âge médian de 60 ans, 64% de femmes et dont 56% avaient eu une délivrance d'antalgiques opioïdes dans les trois mois précédent l'hospitalisation (65% des opioïdes forts et 58% des opioïdes faibles) et dont 57 % seraient des douloureux chroniques.

En conclusion :

- on constate une progression du signal comparable aux Etats-Unis, mais d'ampleur plus limitée ;
- une probable part non négligeable de ces intoxications, imputable aux antalgiques opioïdes ;
- il est nécessaire d'identifier la ou les populations à risque ;
- il faut travailler sur l'automédication ;
- il faut promouvoir le dépistage du mésusage en soins primaires ;
- il faut mieux informer les professionnels de santé et usagers sur les risques associés.

Les intoxications aux opioïdes sont évitables en mobilisant les différents acteurs du système de santé.

9 Débat avec la salle : questions/réponses

Sandra SINNO-TELLIER indique que l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) coordonne depuis 2016 les activités de vigilance des 9⁶ centres

⁶ 8 centres depuis la fusion mi-2017 des CAP de Nancy et Strasbourg en un CAP « Grand-Est ».

antipoison (CAP) en France, permettant ainsi une couverture nationale des données et travaux utilisant les données du système d'information des CAP (SICAP).

En 2013, dans le SICAP, 40 % des cas d'exposition concernaient des médicaments. Les antalgiques non opioïdes représentaient 12 % de ces cas médicaments (avec quasi exclusivement du paracétamol) suivis des médicaments des voies digestives, des benzodiazépines, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et enfin 4 % des cas concernaient une exposition aux médicaments opioïdes.

Les CAP peuvent donc contribuer à établir des tendances et l'Anses peut apporter son expertise par le biais de groupes de travail (GT), en lien avec l'ANSM tels que celui « Interface avec le réseau de Toxicovigilance » créé par l'ANSM en 2016⁷. En outre, l'ANSM est membre du Comité de coordination de Toxicovigilance coordonné par l'Anses.

Pierre POLOMENI souhaite poursuivre l'objectivation de la notification des signaux concernant les opioïdes en France. Certains professionnels de santé ne savent pas à partir de quelle quantité consommée, ils doivent notifier.

Par ailleurs, il insiste sur l'importance de l'amélioration du nombre de notifications spontanées.

Nathalie RICHARD souligne également que la notification des cas d'abus et de dépendance doit être plus systématique afin de percevoir les problèmes assez tôt.

Muriel GREGOIRE insiste sur la nécessité de former et d'informer les soignants car il existe toujours des prescriptions hors AMM.

Par ailleurs, le temps de consultation est un facteur essentiel pour affiner la prescription. La diminution ou l'arrêt des médicaments est plus facile à traiter avec des consultations régulières et un suivi par psychothérapie. Les patients traités par des opioïdes forts sont des patients vulnérables du fait de leur douleur et du potentiel addictogène des traitements.

Il faut aussi prendre en compte la question sociale et la possible consommation conjointe de plusieurs produits. Les phénomènes sociétaux doivent à ce titre être gardés à l'esprit, sans parler de l'offre de produits et des achats possibles sur Internet.

De plus, la question des médicaments alternatifs n'a pas vraiment été traitée alors qu'elle est un support au traitement par les antalgiques opioïdes.

Michel MALLARET évoque les recommandations de la SFETD qui promeuvent une révision de l'efficacité du traitement tous les trois mois. Il serait donc nécessaire de prévenir les patients que si le traitement antalgique n'est pas efficace au bout de trois mois, il sera réévalué. C'est aussi un moyen de prévenir des mésusages et de déceler une éventuelle dépendance.

Il ajoute par ailleurs qu'il faut développer l'interface entre centres de la douleur et addictologues.

Albert TRINH-DUC se demande si le Dossier Pharmaceutique (DP) ne pourrait pas être un bon outil pour évaluer les consommations et le phénomène de « doctor shopping ».

Maryse LAPEYRE-MESTRE explique que ces données ont uniquement été exploitées de manière locale. Par ailleurs, le DP peut amener le pharmacien à s'interroger et à notifier.

Marie-Christine PERAULT-POCHAT ajoute que le DP n'a pas été développé pour réaliser des études d'épidémiologie.

Joëlle MICALLEF explique que plusieurs centres d'addictovigilance ont travaillé sur les bases de l'Assurance maladie pour développer l'indicateur « doctor shopping ». Ce travail a été renouvelé en Rhône-Alpes et PACA en 2013 avec 12 millions de bénéficiaires en se focalisant sur les benzodiazépines. Il en résulte que le nombre de patients ayant eu une délivrance de benzodiazépine est le même que celui ayant reçu des opioïdes faibles ou forts, à hauteur de 1,3 million de personnes. L'indice « doctor shopping » pour le flunitrazépam (qui n'est plus disponible en France) est le plus élevé, suivi par celui de la morphine.

Les bases de données de l'Assurance maladie permettent des analyses fines. De plus, des données nationales seront bientôt disponibles grâce à un projet nommé MEGADOSE, effectuant ce même travail sur la totalité du territoire national et sur l'ensemble des substances psychoactives médicaments, soit plus de 100 molécules. Il sera ainsi possible d'obtenir une cartographie et un rang par indicateur de docteur shopping, par molécule et par dosage.

Aude SIMONI-THOMAS ajoute qu'il est désormais possible d'obtenir les données des bénéficiaires de la Mutualité sociale agricole (MSA) et des personnes assujetties au régime social des indépendants (RSI) avec la base de l'Assurance maladie.

⁷ Ce GT ne s'est pas réuni depuis sa création.

Nathalie RICHARD estime que le logiciel d'aide à la prescription représente un très bon vecteur de communication à développer. De plus, il est nécessaire de mettre en place des interfaces plus importantes avec les prescripteurs.

Jean-Michel DELILE explique que des efforts doivent être faits de manière urgente pour développer l'accès aux centres d'addictologie, malgré l'appréhension initiale de certains patients.

Nicolas AUTHIER souligne que le parcours de soins doit être renforcé et amélioré : les centres de la douleur sont saturés en France car les patients y sont adressés trop tard, c'est-à-dire à un stade où ils n'ont plus d'alternative pharmacologique. Or, ces centres doivent donner des avis spécialisés pour les soins primaires.

Jean-Michel DELILE remarque que lorsque le protocole de traitement de la douleur n'est pas revu dans les trois mois et qu'il ne fonctionne pas, on constate généralement le passage à un opioïde plus fort. C'est notamment vrai pour les séniors. Or, c'est manifestement de ces personnes qu'il s'agit dans le cas du 3^{ème} groupe d'usagers évoqué dans la présentation de Nicolas AUTHIER.

Plusieurs intervenants s'accordent sur la mise en place de trois actions afin de sensibiliser les prescripteurs :

- utiliser les logiciels d'aide à la prescription afin de transmettre un message de rappel aux médecins au moment de la prescription d'antalgiques opioïdes.
- développer les messages portés en direct aux cabinets des médecins tels que ceux de l'Assurance Maladie via leurs délégués ou les médecins conseils. Cela permet de délivrer une information actualisée et d'interagir directement avec les médecins, ce qui serait plus pertinent que la mise en ligne de documents. Ces campagnes d'accompagnement qui concernent différents thèmes dont les benzodiazépines ont été mises en place avec succès. Un travail sur les antalgiques est prévu.
- mettre en place des interfaces mutualisées avec les médecins, les centres de la douleur, les addictologues et les agences de santé pour que l'information soit facile d'accès et regroupée

Nicolas AUTHIER conclut sur :

- la notion de dépendance primaire : il n'est pas uniquement question de patients usagers de drogues, mais aussi de patients douloureux dont l'usage voire le mésusage peuvent évoluer vers une accoutumance voire une réelle addiction et des risques accrus d'overdose ;
- la question de la dépendance physique qui est également ressortie, au regard des notifications concernant le syndrome de sevrage, avec des patients qui n'arrivent plus à arrêter leur traitement ;
- le contexte des mésusages hors douleur

La séance est suspendue de 16 heures 35 à 16 heures 55.

Départ de tous les invités externes et internes.

10 Temps de synthèse de la Commission des stupéfiants et psychotropes

Les membres de la Commission des stupéfiants et psychotropes se réunissent seuls.

Marie BONNET remarque qu'il serait intéressant d'intégrer des médecins du travail à la discussion.

Cédric MOREAU abonde dans ce sens et ajoute qu'il serait intéressant d'élargir le champ de prise en charge de l'antalgie, d'autant que certaines professions sont plus à risque que d'autres dans ce domaine.

Marie-Anne LASSALLE note que le cadre de souffrance psychique est souvent peu envisagé dans le traitement de la douleur, alors qu'il existe un arsenal thérapeutique important. Le fait que l'effet anxiolytique du Tramadol ait été évoqué au cours de la journée est de son point de vue symbolique à ce sujet.

Par ailleurs, la question du bon usage du médicament ne doit pas se limiter à la prescription ou à la délivrance.

Marie BONNET estime nécessaire de travailler sur la combinaison des traitements de la douleur et de la psychothérapie. L'octroi de tels moyens ne serait pas forcément très difficile à financer. Par exemple, certains centres de rééducation ne disposent d'aucun psychothérapeute.

Marie-Anne LASSALLE estime qu'il faut aussi inclure les chirurgiens-dentistes dans la réflexion, dont les prescriptions peuvent être lourdes, comme le Tramadol à de jeunes adolescents.

Nicolas AUTHIER évoque la distinction entre opioïdes forts et faibles, qui mériterait peut-être de disparaître, les opioïdes faibles étant les plus consommés. Il propose d'orienter également la réflexion

sur la notion de « prescrire différemment » plutôt que « moins prescrire » comme par exemple s'attacher chez ces patients à réévaluer plus précocement et plus fréquemment l'efficacité des traitements antalgiques opioïdes afin d'en décider l'arrêt avant l'instauration de toute dépendance et la mise en place d'un autre traitement.

Le Président clôt la séance à 17 heures 40.