ansm
Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

RAPPORT

État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques

FÉVRIER 2019

Ce rapport a été rédigé par
Emilie Monzon et coordonné
par Nathalie Richard

Ont également participé à sa rédaction :

- Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance
- L'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques
- Philippe Cavalié
- Aldine Fabreguettes
- Augusto Fernandez
- Sylvain Guého
- Karima Hider-Mlynarz
- Adrien Inoubli
- Marie-Caroline Pesquidous
- Charlotte Pion
- Philippe Vella

SOMMAIRE

Liste des acronymes ..... p 4

Contexte ..... p 5

Résumé ..... p 6

1 Données de consommation en Europe - Place de la France ..... p 8

2 Données de consommation nationale Chiffres de vente ..... p 10

3 Données de consommation nationale Données de l'Assurance maladie ..... p 16

4 Place des Antalgiques opioïdes dans la prise en charge de la douleur ..... p 20

5 Les risques liés à l'usage des antalgiques opioïdes ..... p 26

6 Les actions en place pour favoriser le bon usage et réduire les risques ..... p 38

7 Les actions à mettre en place pour améliorer le bon usage et réduire les risques ..... p 41

Références bibliographiques ..... p 43

Annexes ..... p 44

LISTE DES ACRONYMES

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD	Affection longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSES	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASOS	Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées
BNPV	Banque nationale de pharmacovigilance
CAP-TV	Centres antipoison - toxicovigilance
CEIP-A	Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
DANTE	Décennie D'ANTalgiques En France
DDJ	Dose définie journalière
DGS	Direction générale de la santé
DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
DTA	Décès toxiques par antalgiques
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé
InCa	Institut national du cancer
MILDECA	Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
MSO	Médicament de substitution aux opioïdes
NotS	Notification spontanée
OFMA	Observatoire Français des Médicaments Antalgiques
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
OPPIDUM	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible
SFAP	Société française d'accompagnement et de soins palliatifs
SFAR	Société française d'anesthésie et de réanimation
SFETD	Société française d'étude et de traitement de la douleur
SNIIRAM	Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

CONTEXTE

L'amélioration de la prise en charge de la douleur constitue une priorité de santé publique en France, notamment avec la mise en place depuis 1998 d'une succession de plans d'action de lutte contre la douleur.

Une mise à disposition et une utilisation plus larges des médicaments opioïdes dans le traitement de la douleur ont grandement contribué à l'amélioration de cette prise en charge. Mais ces médicaments, s'ils sont la plupart du temps bien utilisés, font, de par leur potentiel élevé d'abus et de dépendance, l'objet de mésusages associés à des dommages sanitaires importants.

Les antalgiques opioïdes sont ainsi responsables d'un nombre élevé et croissant d'overdoses mortelles dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rapporte que ce phénomène s'est accru ces dernières années, en raison notamment de l'augmentation de la consommation d'opioïdes dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses.

L'Amérique du Nord est confrontée depuis plusieurs années, à une crise sanitaire due à une augmentation de décès liés à la consommation d'opioïdes, issus de prescriptions médicales ou d'opioïdes illicites. Aux États-Unis, la première vague a débuté dans les années 1990 avec l'augmentation des prescriptions d'antalgiques opioïdes et des décès dus à leur consommation ; ces derniers n'ont cessé d'augmenter depuis. Les deuxième et troisième vagues de décès ont débuté respectivement en 2010 et 2013 et impliquent l'héroïne et les opioïdes de synthèse (par exemple, les fentanyloïdes). Aujourd'hui, chaque jour, 115 américains meurent d'un surdosage aux opioïdes licites ou illicites (Source : Centers for Disease Control and Prevention). Les opioïdes obtenus sur prescription sont responsables de 17 087 décès en 2016.

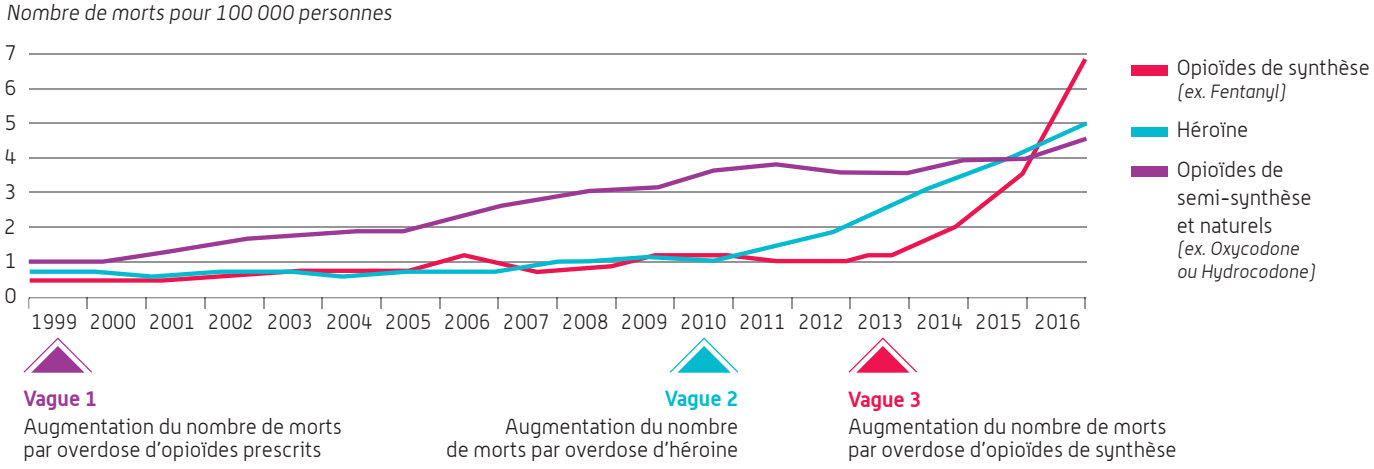
En France, la situation n'est pas la même, dans la mesure où les conditions de prescription, de délivrance, de prise en charge des traitements par antalgiques opioïdes et d'information auprès des professionnels de santé et du grand public sont différentes de celles des États-Unis.

Afin de faire un bilan de la situation en France, l'ANSM a organisé une journée d'échange partenarial le 11 mai 2017, sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes. Cette journée a permis d'avoir une vision complète des problématiques soulevées, de réaliser une analyse globale et synthétique des données et de faire des propositions en vue d'assurer le maintien d'un rapport bénéfice / risque positif de ces médicaments. L'ensemble des parties prenantes ont été invitées et entendues, à savoir, les instances de santé, des sociétés savantes et des associations de patients.

Bien que la situation ne soit pas comparable à celle des États-Unis, un certain nombre d'indicateurs incitent à une vigilance accrue de la part des autorités et des professionnels de santé.

Ce rapport reprend les principales données présentées lors de cette journée et des données complémentaires, ainsi que des propositions pour améliorer l'usage et réduire le mésusage des antalgiques opioïdes.

3 VAGUES D'AUGMENTATION DU NOMBRE DE MORTS PAR OVERDOSE D'OPIOÏDES
(source National Vital Statistics System Mortality File)



RÉSUMÉ

En France, plusieurs médicaments antalgiques opioïdes sont commercialisés. Les chiffres de vente en ville et à l'hôpital, les données de remboursement de l'assurance maladie et les données de prévalence et d'incidence montrent toutes une augmentation de leur consommation. Cette augmentation est un indicateur d'amélioration de la prise en charge de la douleur. Ainsi :

- **En 2017, les antalgiques les plus consommés en France sont non opioïdes [paracétamol, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)] (78 %), suivis par les antalgiques opioïdes faibles (20 %)[1], dix fois plus consommés que les antalgiques opioïdes forts (2 %)[2].**
- **En 2015, 9 966 944 français (17,1 %) ont reçu un antalgique opioïde sur prescription.**
- La consommation des antalgiques opioïdes faibles a globalement diminué suite au retrait du marché de l'association dextropropoxyphène/paracétamol en 2011, mais la consommation des autres opioïdes faibles a augmenté.
- **Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus consommé** (passant de 7,51 à 11,22 DDJ/1000 hab/jour, soit une augmentation de + 68 % entre 2006 et 2017).
- **L'oxycodone est l'antalgique opioïde qui marque la plus forte augmentation** (passant de 0,1 à 1 DDJ/1000 hab/jour, soit + 738 % entre 2006 et 2017) et sa consommation est proche de celle du **sulfate de morphine, antalgique opioïde fort le plus consommé depuis 10 ans.**
- **Les utilisateurs d'antalgiques sont majoritairement des femmes** que ce soit pour les opioïdes faibles ou forts (respectivement 57,7 % et 60,5 % en 2015).
- Les utilisateurs d'opioïdes forts sont plus âgés que ceux d'opioïdes faibles (âge médian de 64 ans et 52 ans).
- L'initiation du traitement en 2015 est réalisée par un médecin généraliste dans 59,1 % des cas pour les antalgiques opioïdes faibles et 62,9 % des cas pour les opioïdes forts, et par un médecin hospitalier pour 20,1 % des opioïdes faibles et 21 % des opioïdes forts.
- L'utilisation chronique des antalgiques opioïdes est plus élevée avec les opioïdes forts (14,3 % en 2015) qu'avec les opioïdes faibles (6,6 %).
- En 2017, les prescripteurs d'opioïdes sont des médecins généralistes (86,3 % des opioïdes faibles et 88,7 % des opioïdes forts), des dentistes (2,8 % et 0,3 %), des rhumatologues (2,2 % et 1,7 %) et des chirurgiens orthopédistes (1,9 % et 1,3 %).
- Le motif de prescription des opioïdes faibles est une douleur aiguë (71,1 %), une douleur chronique (13,4 %), une douleur dorsale (8,1 %), une douleur liée à l'arthrose (2,6 %).
- Le motif de prescription des opioïdes forts est une douleur aiguë (50,1 %), une douleur chronique (42,9 %), une douleur dorsale (21,6 %) une douleur liée à l'arthrose (7 %).

Les opioïdes ont un intérêt majeur et incontestable dans la prise en charge de la douleur. Cependant, l'augmentation de la consommation des antalgiques opioïdes peut s'accompagner de complications graves :

- **Le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017.**
- Dans la Banque nationale de pharmacovigilance (BNPV), **le taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes a augmenté de 44/10 000 à 87/10 000 des notifications entre 2005 et 2016.** En 2016, les trois substances les plus impliquées dans ces intoxications sont le tramadol, la morphine puis l'oxycodone.

(1) Exemples d'opioïdes dits faibles : tramadol, codéine, opium
(2) Exemples d'opioïdes dits forts : morphine, oxycodone, fentanyl

- **Le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine.**
- **La part des cas de trouble d'usage des antalgiques opioïdes rapportée au réseau d'addictovigilance a plus que doublé entre 2006 et 2015.**
- **Le tramadol est le premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance, le premier également impliqué dans les décès de l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) et cité dans l'enquête Ordonnances suspectes – indicateur d'abus possible (OSIAP).**
- L'usage problématique de la morphine et de l'oxycodone se démarque des autres opioïdes car en plus de patients initialement traités pour une douleur, une population plus masculine, plus jeune, d'usagers de drogues se dégage des notifications rapportées au réseau d'addictovigilance français.

En 10 ans, la consommation des antalgiques opioïdes a fortement augmenté en France. Les modalités de prise en charge et de surveillance par les prescripteurs, ainsi que l'accès contrôlé à ces médicaments ont permis d'éviter une crise de même ampleur qu'aux États-Unis.

Toutefois, une augmentation des cas de trouble d'usage est observée, ainsi que d'intoxication et de décès liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes.

Cette problématique touche principalement des patients qui consomment initialement un antalgique opioïde **pour soulager une douleur, et qui développent une dépendance primaire** à leur traitement, et parfois le mésusent ; les femmes sont majoritairement concernées.

L'ANSM souhaite rappeler qu'un antalgique opioïde, **qu'il soit faible ou fort, expose à un risque de dépendance, d'abus, de mésusage, de surdosage et de dépression respiratoire pouvant conduire au décès.**

Par conséquent, une prescription d'antalgique opioïde doit systématiquement s'accompagner d'une information au patient sur le traitement et sur son arrêt, **et d'une surveillance de ces risques même lorsqu'il est initialement prescrit dans le respect des conditions de l'autorisation de mise sur le marché.**

1

DONNÉES DE CONSOMMATION EN EUROPE

Place de la France

Cinq antalgiques opioïdes sont commercialisés dans tous les pays européens : la codéine, le tramadol, la morphine, l'oxycodone et le fentanyl. Les autres opioïdes (la poudre d'opium, la buprénorphine, l'hydromorphone) ne sont pas commercialisés dans tous les Etats.

Les modalités de prescription et de délivrance diffèrent d'un pays à l'autre. La prescription de certains antalgiques opioïdes peut être réservée à des spécialistes (Italie, Hongrie, République tchèque, République slovaque) ou à des médecins inscrits sur un registre (Allemagne).

La durée maximale de prescription peut être entre 5 et 14 jours (Espagne, Hongrie, République tchèque, République slovaque, Slovénie), d'un mois (Royaume-Uni, Italie, Pologne, Roumanie), entre 60 et 90 jours (Irlande, Lettonie) ou de durée non restreinte (Danemark, Finlande, Allemagne, Portugal, Autriche, Pays-Bas, Suède, Belgique). La délivrance peut être réservée à certaines structures ou inscrite dans un registre spécifique et la quantité délivrée peut être restreinte.

Place de la France en Europe

Une analyse de la consommation en 2015 des antalgiques (non opioïdes, opioïdes faibles, opioïdes forts) dans 7 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Danemark et Suède) a permis de mettre en évidence des habitudes de consommation différentes. Les données de ventes ont été converties en DDJ/1000 habitants et par jour[1] afin de s'affranchir des différences de taille de conditionnement et de dosage des différents médicaments ainsi que de la différence de population d'un pays à l'autre. La méthodologie complète est décrite dans la publication correspondante (Hider-Mlynarz, 2018).

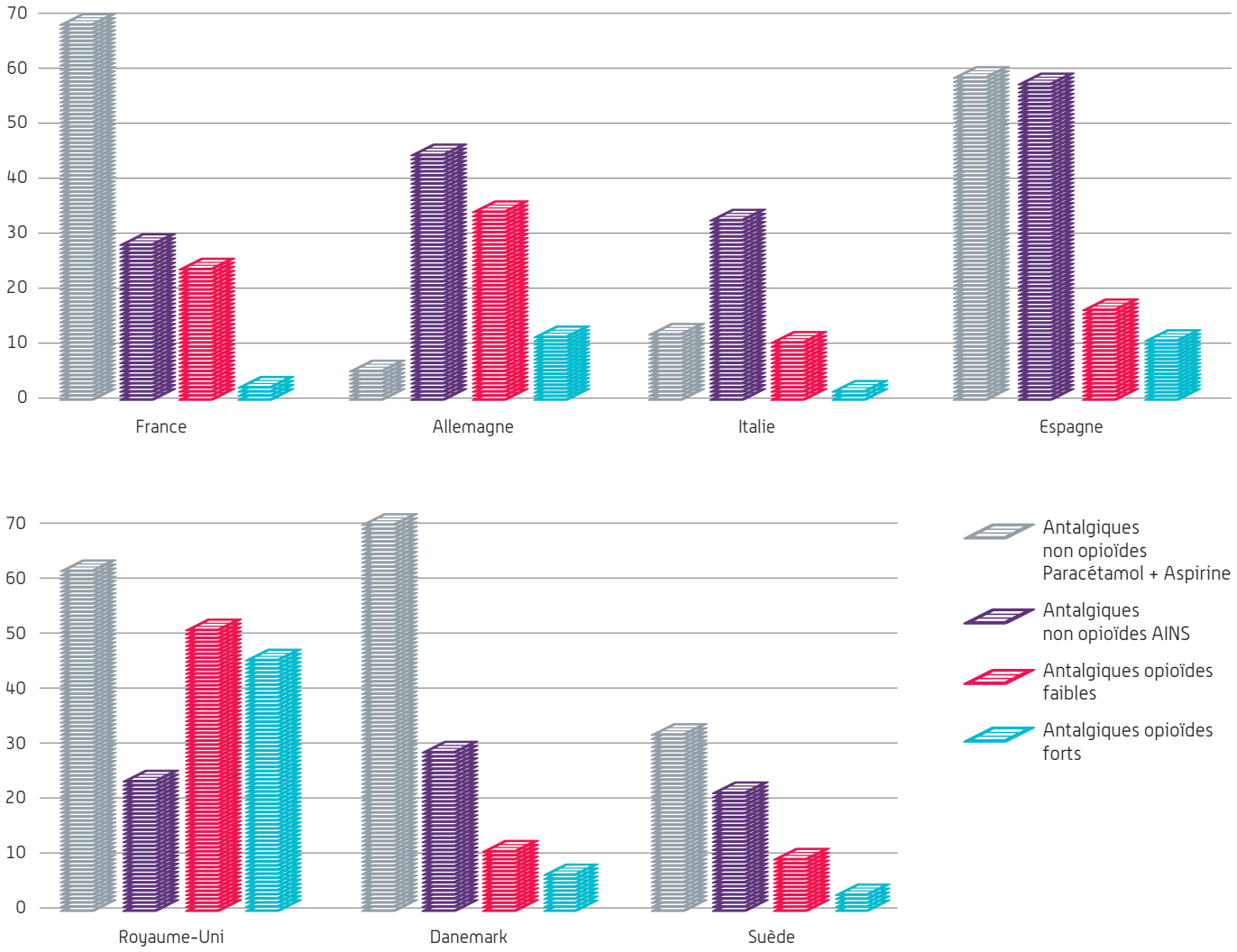
Le Royaume-Uni et l'Espagne ont une forte consommation globale d'antalgiques ; le Royaume-Uni étant le premier consommateur d'antalgiques opioïdes.

Parmi ces 7 pays, la France est le 3ème consommateur d'antalgiques, le 2ème consommateur d'antalgiques non opioïdes derrière le Danemark et le 4ème consommateur d'antalgiques opioïdes après le Royaume-Uni, l'Allemagne et l'Espagne.

La France est au 3ème rang de consommation des opioïdes faibles. Parmi ceux-ci, le plus consommé en France est le tramadol, comme en Allemagne, en Italie, en Espagne et au Danemark. La codéine en association avec le paracétamol est l'opioïde faible le plus consommé en Suède et au Royaume-Uni.

Concernant les antalgiques opioïdes forts, la France et l'Italie sont les pays dans lesquels ces médicaments sont le moins consommés. Le fentanyl, la morphine et l'oxycodone se partagent le marché des opioïdes forts.

RÉPARTITION D'UTILISATION DES ANTALGIQUES DANS 7 PAYS EUROPÉENS EN 2015
(source IMS MIDAS et données publiques)



(1) La Dose Définie Journalière (DDJ) est une unité de mesure internationale reconnue, établie sur l'idée de représenter la dose moyenne journalière d'un médicament dans son indication pour un adulte de 70 kg. Il ne s'agit ni de dose recommandée, ni de dose effectivement consommée ou prescrite.

2

DONNÉES DE CONSOMMATION NATIONALE

Chiffres de vente

- **Les antalgiques opioïdes commercialisés en 2017** ..... **p 11**
- **La consommation en 2017** ..... **p 12**
- **L'évolution des consommations depuis 12 ans (2006-2017)** ..... **p 13**

Les antalgiques opioïdes commercialisés en 2017

Le tableau ci-après liste les spécialités pharmaceutiques contenant un opioïde, indiquées dans la prise en charge de la douleur et disponibles en ville en France en 2017. Les antalgiques opioïdes réservés pour une administration uniquement à l'hôpital ne sont pas étudiés dans ce rapport.

LISTE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES DISPONIBLES EN VILLE EN FRANCE EN 2017

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Voie d'administration	Dosages
Prescription médicale obligatoire			
Codéine + paracétamol	Algicalm, Algisedal, Codoliprane, Claradol codéiné, Compralgyl, Dafalgan codéiné, Gaosedal, Klipal codéiné, Lindilane	Orale	20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg
Codéine + ibuprofène	Antarène codéiné	Orale LI	30 mg, 60 mg
Codéine + paracétamol + aspirine	Novacetol	Orale LI	10 mg
Codéine + paracétamol + caféine	Migralgine, Prontalgine	Orale LI	20 mg
Codéine + aspirine + caféine	Sedaspir	Orale LI	20 mg
Dihydrocodéine	Dicodin	Orale LP	40 mg
Nalbuphine	Nalpain et génériques	Injectable	20 mg/2 ml
Opium (poudre d')	Lamaline, Izalgi	Orale LI Rectale	10 mg, 25 mg 15 mg
Tramadol	Topalgic, Contramal, et génériques	Orale SB Orale LI Orale LP	100 mg/ml 50-100 mg 50-100-150-200-300 mg
Tramadol	Topalgic, Tramadol Lavoisier	Injectable	50 mg/ml, 100 mg/ml, 100 mg/2ml
Tramadol + paracétamol	Ixprim, Zaldiar et génériques	Orale LI	37,5 mg, 75 mg
Tramadol + dexkétoprofène	Skudexum	Orale LI	75 mg
Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée			
Buprénorphine	Temgesic	Sublinguale	0,2 mg
Fentanyl à action prolongée	Durogesic, Matrifen et génériques	Transdermique	12-25-50-75-100 µg/heure
Fentanyl à action rapide (citrate de)	Abstral, Actiq, Breakyl, Effentora, Instanyl, Pecfent, Recivit	Transmuqueux	100 à 1200 µg
Hydromorphone	Sophidone	Orale LP	4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg
Morphine (chlorhydrate/ sulfate de)	Lavoisier, Renaudin, Aguettant, Cooper	Injectable	0,1-1-10-20-40-50 mg/ml
Morphine (sulfate de)	Actiskénan, Sevredol, Oramorph	Orale SB Orale LI	10 mg/5 ml, 20 mg/1 ml, 30 mg/5 ml, 100 mg/5 ml 5-10-20-30 mg
Morphine (sulfate de)	Skénan LP, Moscontin	Orale LP	10-30-60-100-200 mg
Oxycodone	Oxynorm, Oxynormoro et génériques	Orale SB Orale LI Injectable	10 mg/ml 5-10-20 mg 10-50 mg/ml
Oxycodone	Oxycontin et génériques	Orale LP	5-10-15-20-30-40-60-80-120 mg
Péthidine	Péthidine Renaudin	Injectable	50 mg/ml
Tapentadol	Palexia	Orale	50-75-100 mg

Pour la voie orale : **SB :** solution buvable ; **LI :** libération immédiate ; **LP :** libération prolongée

Les antalgiques opioïdes sont principalement disponibles pour une administration par voie orale (gélule, comprimé pelliculé, effervescent, à libération immédiate ou à libération prolongée) ou injectable. Une solution buvable est disponible pour le tramadol, la morphine et l'oxycodone, et une forme suppositoire pour la poudre d'opium.

Le fentanyl se présente sous diverses formes : une forme patch pour une action prolongée transdermique et plusieurs formes transmuqueuses pour une action rapide (comprimé sublingual, gingival ou avec applicateur buccal, film orodispersible, solution pour pulvérisation nasale).

À noter que la commercialisation de la péthidine va être prochainement arrêtée, à la demande du laboratoire. En raison de l'existence de nombreuses alternatives thérapeutiques présentant un rapport bénéfice/risque favorable clairement établi, l'ANSM ne s'oppose pas à cet arrêt.

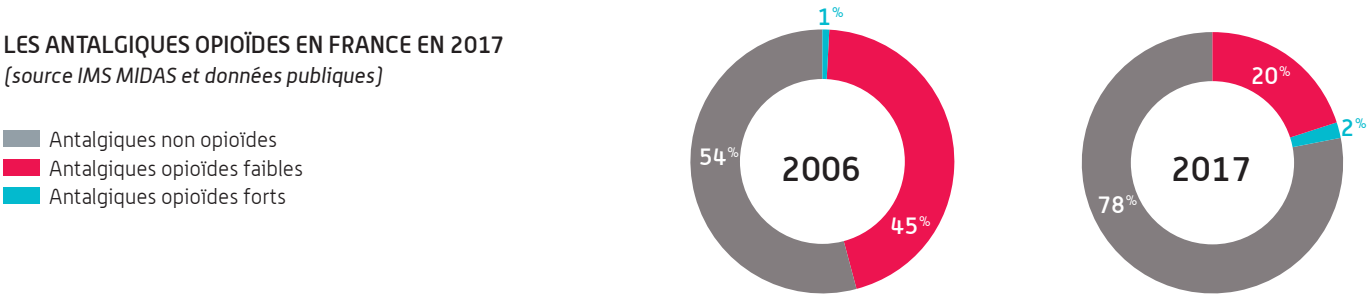
La consommation en 2017

En 2017, les antalgiques les plus consommés en France (78 %) sont non opioïdes (paracétamol, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)), suivis par les antalgiques opioïdes faibles (20 %), dix fois plus consommés que les antalgiques opioïdes forts (2 %).

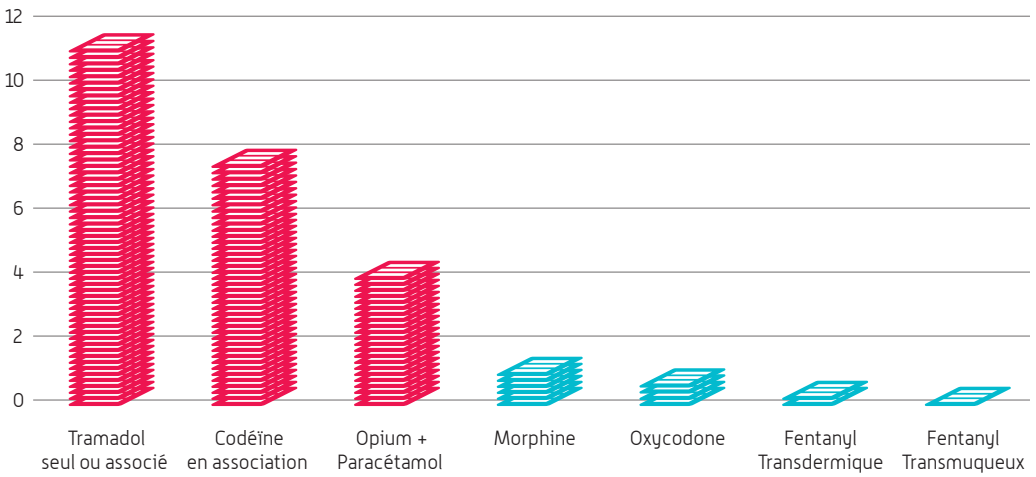
En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France est le tramadol, en ville comme à l'hôpital, puis la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol.

Viennent ensuite la morphine, premier antalgique opioïde fort, puis l'oxycodone pratiquement autant consommé que la morphine orale en ville, et que la morphine injectable à l'hôpital.

LES ANTALGIQUES OPIOÏDES EN FRANCE EN 2017
(source IMS MIDAS et données publiques)



LES PRINCIPAUX ANTALGIQUES OPIOÏDES CONSOMMÉS
(DDJ/1000 Hab/Jour)



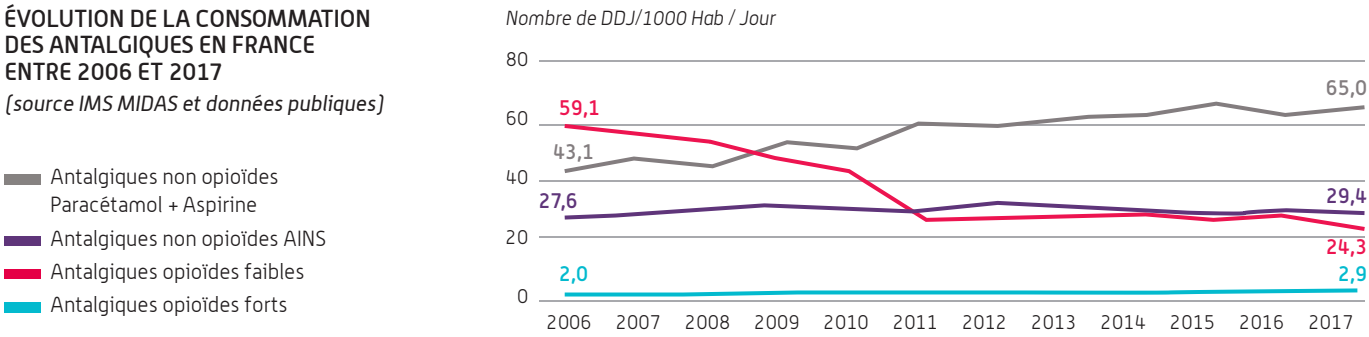
L'évolution des consommations depuis 12 ans (2006-2017)

En France, les antalgiques non opioïdes sont les plus consommés depuis 12 ans. Leur part n'a cessé d'augmenter passant de 54 % en 2006 à 78 % en 2017. Cette croissance est plus marquée en 2011, année du retrait du marché de l'association dextropropoxyphène/paracétamol[2]. L'ANSM avait alors recommandé son remplacement par du paracétamol en première intention pour les douleurs faibles à modérées et par des opiacés faibles à forts pour les douleurs plus intenses.

En parallèle, sur cette même période, la consommation des opioïdes faibles a diminué de 59 %, en ville comme à l'hôpital, avec une chute plus marquée en 2011. Toutefois, malgré cette diminution globale, la consommation de chacun des opioïdes faibles restants sur le marché augmente (tramadol, codéine, poudre d'opium).

Enfin, même si elle reste bien plus faible que celle des autres antalgiques, la consommation des opioïdes forts a augmenté de 45 %, entre 2006 et 2017.

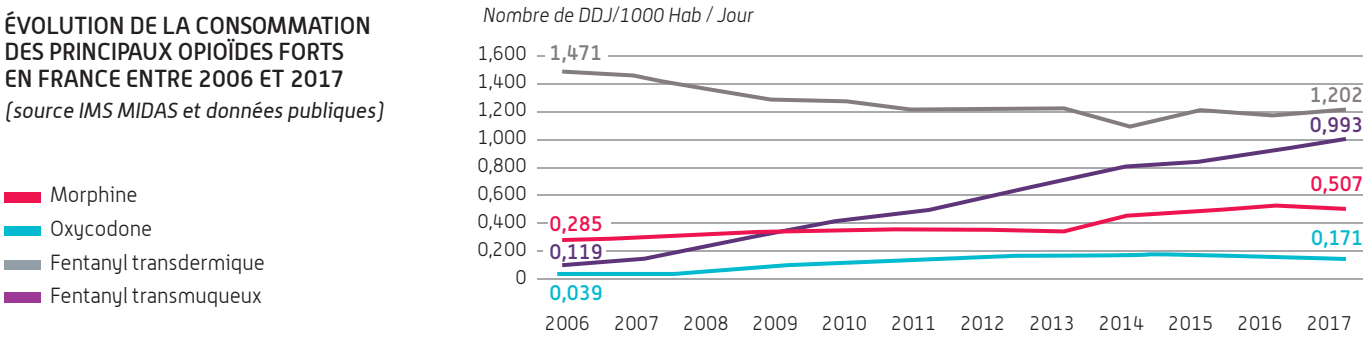
ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES ANTALGIQUES EN FRANCE ENTRE 2006 ET 2017
(source IMS MIDAS et données publiques)



ÉVOLUTION DES CONSOMMATIONS PAR SUBSTANCE

- La consommation du **tramadol** seul ou en association a fortement augmenté (+ 68 % entre 2006 et 2017), mais exclusivement en ville, et tend à se stabiliser depuis 2013 ; ces données devront être confirmées au cours des prochaines années.
- La **codéine** en association voit également sa consommation augmenter en ville de 2006 à 2014 (+ 84 %) puis chuter de 30 % entre 2016 et 2017, suite à la mesure réglementaire de juillet 2017 rendant sa prescription obligatoire (voir focus sur l'usage détourné de médicaments contenant de la codéine chez les adolescents et les jeunes adultes, chapitre 5.4.4.1). À l'hôpital, la codéine ne représente que 13 % des antalgiques consommés en 2017.
- En 10 ans, l'association **opium-paracétamol** a doublé en ville, et presque triplé à l'hôpital.
- La **morphine** est le premier antalgique opioïde fort utilisé, malgré une diminution de sa consommation de 18 % entre 2006 et 2017. À l'hôpital, elle représente en 2017, 50 % de la consommation suivie de près par l'oxycodone (37 %).
- **La forte augmentation de la consommation d'oxycodone (+ 738 % entre 2006 et 2017)** lui fait atteindre une valeur proche de celle de la morphine. Le profil de progression de l'oxycodone est identique en ville et à l'hôpital.
- Le **fentanyl transmuqueux** a augmenté de manière plus significative (+ 339 %) que le **fentanyl transdermique** (+ 78 %) qui reste le moins utilisé en 2017 en ville et à l'hôpital (respectivement 25 % et 11 % des antalgiques opioïdes forts).

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES PRINCIPAUX OPIOÏDES FORTS EN FRANCE ENTRE 2006 ET 2017
(source IMS MIDAS et données publiques)



(2) Cette mesure fait suite à la décision de la Commission européenne du 14 juin 2010, demandant le retrait du marché européen de toutes les spécialités contenant du dextropropoxyphène dans un délai maximal de 15 mois. Cette décision suivait les conclusions du réexamen de l'ensemble des données d'efficacité et de sécurité disponibles par l'EMA (Agence européenne du médicament), qui a considéré que les preuves de la supériorité de l'association paracétamol-dextropropoxyphène par rapport au paracétamol seul étaient insuffisantes au regard du risque de décès en cas de surdosage accidentel ou volontaire.

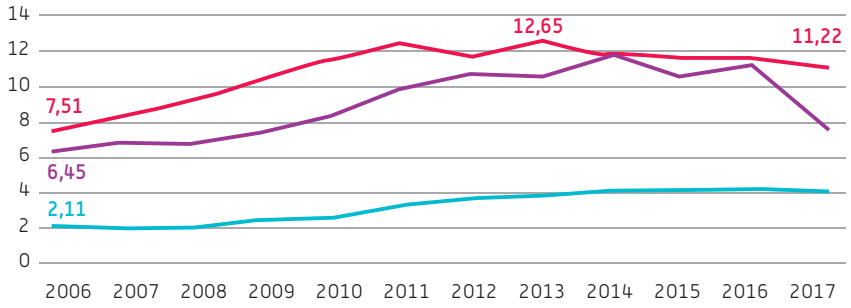
ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DES OPIOÏDES FAIBLES ET FORTS EN VILLE ET À L'HÔPITAL ENTRE 2006 ET 2017

(source IMS MIDAS et données publiques)

- Tramadol seul ou associé
- Codéïne en association
- Opium + Paracétamol

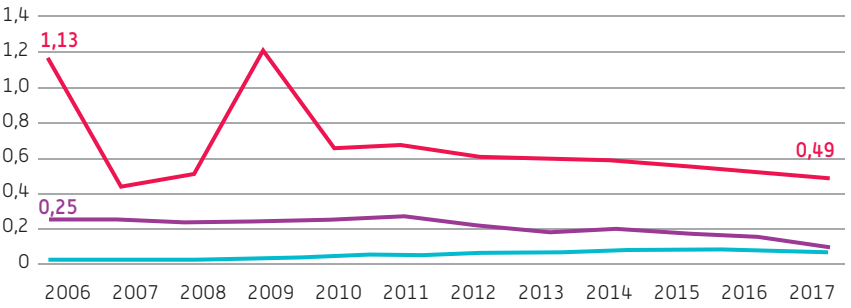
Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France

Nombre de DDJ/1000 Hab / Jour



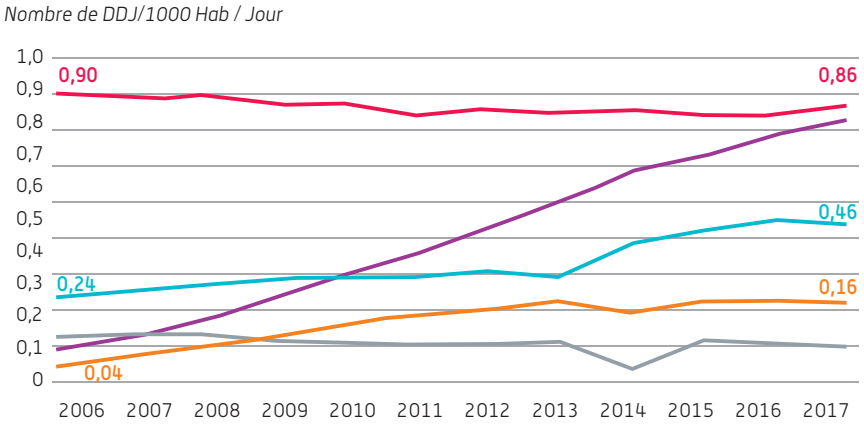
Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles à l'hôpital en France

Nombre de DDJ/1000 Hab / Jour

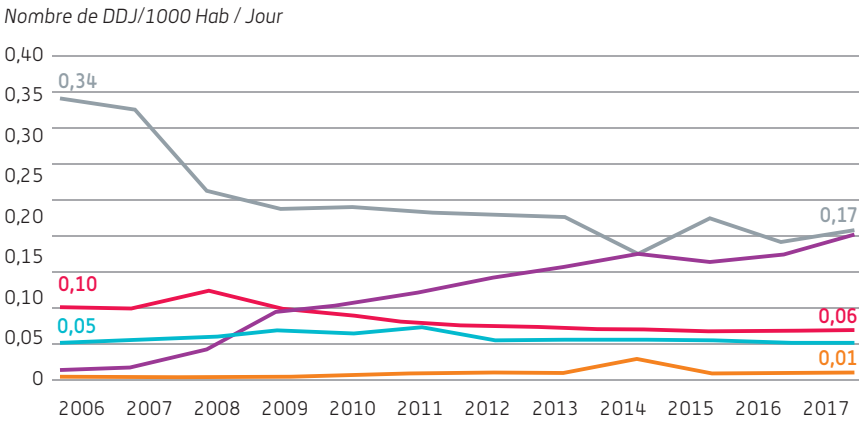


Morphine orale
Oxycodone
Fentanyl Transdermique
Fentanyl Transmuqueux
Morphine Injectable

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



Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts à l'hôpital en France

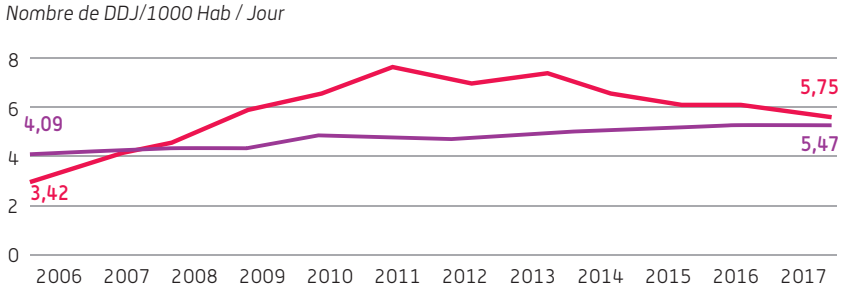


FOCUS SUR L'ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DU TRAMADOL EN VILLE

Même si la consommation globale du tramadol seul ou en association tend à se stabiliser depuis 2013, la part de la consommation en ville du tramadol seul est en constante augmentation alors que celle du tramadol en association diminue depuis 2013

ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION DU TRAMADOL ENTRE 2006 ET 2017 EN VILLE

Tramadol seul
Tramadol en association



3

DONNÉES DE CONSOMMATION NATIONALE

Données de l'Assurance maladie

- **Évolution des délivrances entre 2006 et 2015** ..... **p 17**
  - Données chez les sujets recevant au moins une délivrance d'antalgique au cours de l'année ..... p 17
  - Données concernant les sujets débutant un traitement antalgique ..... p 18
- **Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées** ..... **p 19**
- **Automédication par antalgiques** ..... **p 19**

En 2015, 17,1 % des français ont bénéficié du remboursement d'un antalgique opioïde ; ce qui permet d'estimer à **9 966 944, le nombre de patients ayant reçu un antalgique opioïde sur prescription** (Barreau, 2017).

Les données présentées sont issues de l'étude DANTE (une Décennie D'ANTalgiques En France), financée par l'ANSM et réalisée par le réseau d'addictovigilance sous la coordination du CEIP-A[1] de Bordeaux. Les premiers résultats disponibles portent sur l'évolution des délivrances dans la population adulte entre 2006 et 2015, d'après les données de remboursements de l'Assurance maladie (EGB[2]).

Des données de consommation nationale récemment publiées confortent les résultats de l'étude DANTE et apportent des données complémentaires sur les caractéristiques des prescriptions. Cette étude fait partie du projet POMA (Prescription opioids misuse assessment in chronic pain patients) financé par l'ANSM (Chenaf, 2018).

Deux autres sources complètent ces données avec d'une part une enquête du réseau d'addictovigilance sur les Antalgiques stupéfiants et les ordonnances sécurisées (ASOS) et, d'autre part, une étude sur l'automédication réalisée en pharmacie de ville dans le cadre de l'étude DANTE.

Évolution des délivrances entre 2006 et 2015

L'objectif principal de l'étude DANTE est de décrire l'utilisation des antalgiques et son évolution sur 10 ans, en présentant les caractéristiques des usagers, les médicaments utilisés et les modalités de leur prescription et de délivrance.

Une analyse des "délivrances remboursées", c'est-à-dire résultant d'une prescription médicale, a été réalisée d'une part chez les sujets recevant au moins une délivrance d'antalgique au cours de l'année, et d'autre part, chez les nouveaux sujets débutant un traitement. L'effectif de l'échantillon utilisé dans cette étude a augmenté de 8 % entre 2006 (392 985 sujets) et 2015 (424 559 sujets).

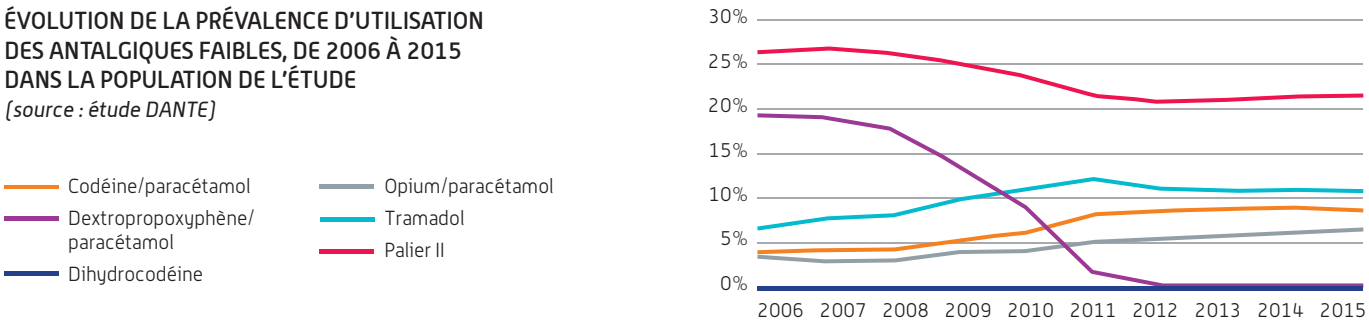
DONNÉES CHEZ LES SUJETS RECEVANT AU MOINS UNE DÉLIVRANCE D'ANTALGIQUE AU COURS DE L'ANNÉE

Les données de délivrances remboursées de l'Assurance maladie entre 2006 et 2015 issues de l'étude DANTE confortent celles des chiffres de vente (voir chapitre précédent) : la consommation de tous les antalgiques augmente et les antalgiques non opioïdes sont largement plus utilisés (prévalence[3] de 59,8 % en 2015) que les antalgiques opioïdes faibles (21,3 %) et forts (1,2 %) ; la consommation des antalgiques opioïdes faibles diminue en 2011 (- 18 %) puis se stabilise malgré une augmentation de tous les opioïdes faibles (à l'exception de la dihydrocodéine et du dextropropoxyphène) ; enfin, les antalgiques opioïdes forts marquent une forte augmentation entre 2006 et 2015 (+ 150 %).

Les produits consommés

- **Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus utilisé.** L'augmentation de sa consommation depuis 2006 (x 1,7) résulte de celle du tramadol seul ; l'association tramadol/paracétamol diminue depuis 2011.
- Le deuxième opioïde faible le plus consommé est la **codéine** en association avec le paracétamol qui marque la plus forte augmentation (x 2,3), suivie par **l'opium** en association avec le paracétamol (x 1,9).
- L'utilisation des antalgiques opioïdes forts sur la période 2006-2015 est très faible (< 1 %) par rapport aux antalgiques non opioïdes et aux opioïdes faibles.
- La **morphine** reste l'opioïde fort le plus consommé (prévalence de 0,6 %).
- **L'oxycodone est l'antalgique opioïde marquant la plus forte augmentation (x 8)** pour atteindre le même niveau que le fentanyl en 2015 (prévalence de 0,4 %). Si cette prévalence reste faible, il y a cependant 10 fois plus de patients en nombre brut, ayant eu une délivrance d'oxycodone dans l'EGB en 2015 qu'en 2006.
- Concernant l'utilisation du fentanyl, le **fentanyl** transdermique est très majoritairement consommé (93,1 % en 2015) malgré un doublement de la part de fentanyl à action rapide (transmuqueux) entre 2006 et 2015 (13,4 % en 2015) ; ainsi, le nombre brut de sujets ayant eu une délivrance de fentanyl transmuqueux a été multiplié par 3 dans l'EGB.

ÉVOLUTION DE LA PRÉVALENCE D'UTILISATION DES ANTALGIQUES FAIBLES, DE 2006 À 2015 DANS LA POPULATION DE L'ÉTUDE
(source : étude DANTE)



(1) CEIP-A : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance : au nombre de 13, ils forment le réseau d'addictovigilance de l'ANSM. L'addictovigilance a pour objet 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 (Article L. 5133-1 du Code de la santé publique modifié par Ordonnance n°2017-51 du 19/01/2017).

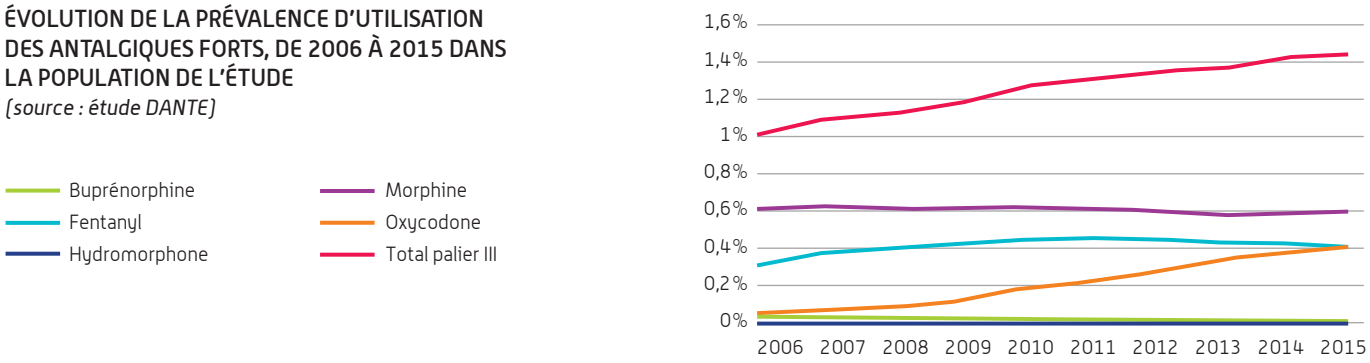
(2) Echantillon Généraliste de Bénéficiaires : échantillon permanent au 1/97ème représentatif de la population protégée par l'Assurance maladie.

(3) La prévalence est l'estimation du nombre de patients ayant eu au moins une délivrance d'antalgique au cours de l'année.

REPORT SUITE À L'ARRÊT DU DEXTROPROPOXYPHÈNE

Environ 74 % des patients traités par l'association dextropropoxyphène/ paracétamol ne recevaient plus d'antalgique pendant les 6 mois suivant l'arrêt. La majorité de ceux qui ont repris un antalgique par la suite, ont reçu un antalgique non opioïde ou un opioïde faible.

ÉVOLUTION DE LA PRÉVALENCE D'UTILISATION DES ANTALGIQUES FORTS, DE 2006 À 2015 DANS LA POPULATION DE L'ÉTUDE
(source : étude DANTE)



Le profil des consommateurs

En 2015, les utilisateurs d'antalgiques sont majoritairement des femmes que ce soit pour les opioïdes faibles (57,7 %) ou pour les opioïdes forts (60,5 %). Les utilisateurs d'opioïdes forts sont plus âgés que ceux d'opioïdes faibles (âge médian de 64 ans et 52 ans). La prescription intervient le plus fréquemment dans le cadre d'une affection longue durée (ALD) en cours (69,3 % et 34,5 %) ; les patients concernés ont été plus souvent hospitalisés dans l'année (57,6 % et 31 %) et ont consulté un médecin spécialiste (hors médecine générale) (79,4 % et 74,6 %).

La proportion d'utilisateurs chroniques d'antalgiques (définis par plus de 9 délivrances d'opioïdes faibles ou de 11 délivrances d'opioïdes forts dans l'année) est plus élevée pour les opioïdes forts (14,3 %) que pour les opioïdes faibles (6,6 %). Enfin, 0,39 % des utilisateurs d'opioïdes forts a eu au moins un acte de soins palliatifs contre 0,05 % des utilisateurs d'opioïdes faibles.

Une étude réalisée par l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) sur la période 2014 - 2017 d'après la même base de données de remboursement de l'Assurance maladie (EGB) montre qu'en 2017, le motif de prescription est une douleur aiguë pour la majorité des opioïdes faibles (71,1 % et 50,1 % pour les opioïdes forts) et une douleur chronique pour la majorité des opioïdes forts (42,9 % et 13,4 % pour les opioïdes faibles). La douleur dorsale et l'arthrose représentent respectivement 21,6 % et 7 % des prescriptions des opioïdes forts (8,1 % et 2,6 % des opioïdes faibles) (Chenaf, 2018).

Les prescripteurs d'antalgiques opioïdes sont en 2017 des médecins généralistes dans la grande majorité des cas (86,3 % des opioïdes faibles et 88,7 % des opioïdes forts), puis des dentistes (2,8 % et 0,3 %), des rhumatologues (2,2 % et 1,7 %) et des orthopédistes (1,9 % et 1,3 %).

DONNÉES CONCERNANT LES SUJETS DÉBUTANT UN TRAITEMENT ANTALGIQUE

En 2015, les données d'incidence[1] montrent que 22,9 % des patients inclus dans l'EGB ont débuté un traitement antalgique non opioïde dans l'année ; 13,6 % un traitement antalgique opioïde faible et 0,84 % un traitement opioïde fort. Une faible augmentation du taux de "nouveaux patients" est observée pour les opioïdes forts (0,77 % en 2013 et 0,84 % en 2015) ; ce taux augmente avec l'âge pour les opioïdes forts contrairement à ce qui est observé avec les antalgiques toutes classes confondues.

Les produits consommés

- Le tramadol reste le premier antalgique opioïde consommé (avec une tendance à l'augmentation du tramadol seul et une diminution du tramadol associé au paracétamol), suivi par la codéine associée au paracétamol.
- L'opium marque une légère augmentation entre 2013 et 2015.
- Viennent ensuite les opioïdes forts avec la morphine, l'oxycodone en augmentation, et le fentanyl.

Le profil des consommateurs

En 2015, les nouveaux utilisateurs d'opioïdes faibles et forts sont majoritairement des femmes (respectivement 55,1 % et 58,7 %). Le nouvel utilisateur d'opioïdes forts est plus âgé (âge médian de 63 ans) que celui d'opioïdes faibles (48 ans), par ailleurs 30,9 % des nouveaux utilisateurs d'opioïdes forts ont 75 ans et plus.

Le primo-prescripteur d'antalgique est un médecin généraliste pour 59,1 % des opioïdes faibles et 62,9 % des opioïdes forts, puis un médecin hospitalier pour 20,1 % des opioïdes faibles et 21 % des opioïdes forts.

(1) L'incidence est l'estimation du nombre de patients ayant eu au moins une délivrance d'antalgique au cours de l'année considérée et n'en ayant pas eu au cours des 12 mois précédant la date index.

Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées

ASOS (Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées) est une enquête du réseau d'addictovigilance coordonnée par le CEIP-A de Bordeaux. Il s'agit d'une étude transversale annuelle réalisée auprès de pharmacies de ville qui analyse les ordonnances où figurent des antalgiques stupéfiants.

Les résultats de cette étude sont en adéquation avec l'analyse des chiffres de vente et des données de l'Assurance maladie sur les antalgiques opioïdes forts. En 2017, sur 444 questionnaires recueillis, les antalgiques stupéfiants les plus cités sont la morphine (37,3 %), l'oxycodone (31,9 %), le fentanyl transdermique (26,5 %) et le fentanyl à action rapide (3,7 %).

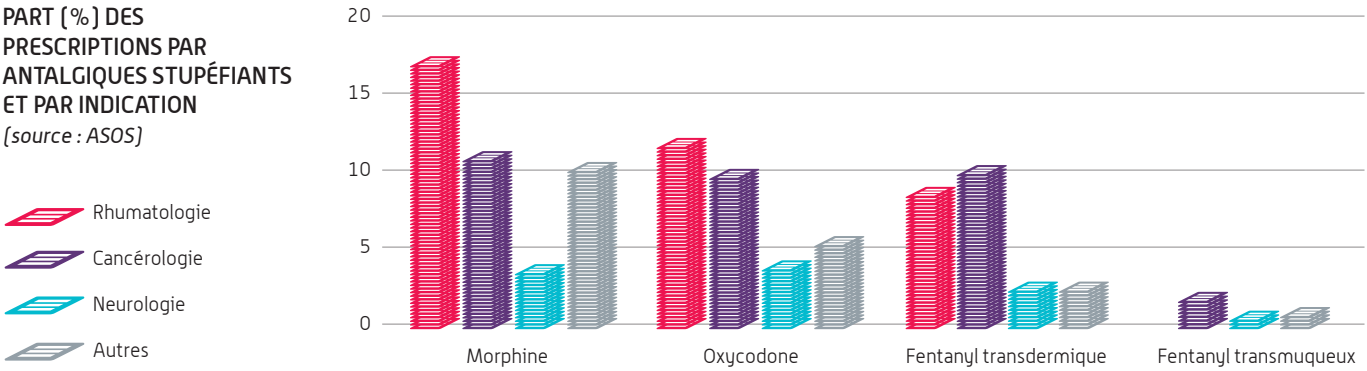
L'âge moyen des patients est de 65,9 ans, 33,5 % ont plus de 75 ans, et 58,6 % sont des femmes.

La douleur traitée est chronique (62,2 %), aiguë (21,6 %) ou les deux (1,8 %) (elle n'est pas connue du pharmacien dans les autres cas). Des soins locaux sont rapportés dans 8,6 % des cas.

L'indication est rhumatologique (36,5 %), cancérologique (30,3 %), autres (douleurs post-opératoires, amputation, plaies, ulcères) (19,9 %), neurologique (11,7 %), et substitution aux opioïdes (1,6 %).

Le prescripteur est majoritairement un médecin généraliste (81,3 %), puis un cancérologue (5,4 %), un rhumatologue (2 %), un pneumologue (1,4 %), un chirurgien (1,1 %) et un anesthésiste (1,1 %).

PART (%) DES PRESCRIPTIONS PAR ANTALGIQUES STUPÉFIANTS ET PAR INDICATION
(source : ASOS)



Automédication par antalgiques

En 2016, quatre antalgiques étaient disponibles en prescription médicale facultative (PMF) permettant l'automédication (emploi de médicament sans prescription médicale) : le paracétamol, l'aspirine, l'ibuprofène et la codéine (l'arrêté mettant fin aux doses d'exonération de la codéine est paru en juillet 2017). Lors d'une étude nationale du réseau d'addictovigilance, impliquant des pharmacies de ville, un auto-questionnaire anonyme a été remis aux patients majeurs se présentant à l'officine pour une demande spontanée d'un antalgique précis afin de soulager une douleur actuelle. Cette étude s'est déroulée sur une semaine en octobre 2016.

Deux-cent-cinquante-et-un (251) questionnaires "paracétamol" ont été renseignés, 239 "aspirine" et 237 "ibuprofène".

La codéine a fait l'objet de 222 questionnaires dont 220 (99,1 %) pour l'association codéine/paracétamol. La moyenne d'âge est de 45,6 ± 13,4 ans (de 18 à 90 ans) et 67,6 % sont des femmes.

Cent soixante-cinq patients (74,3 %) ont déclaré que la codéine est le traitement qu'ils utilisent le plus fréquemment en cas de douleur.

Les principaux motifs d'achat de codéine déclarés par les patients sont les céphalées/migraines (46,4 %), les dorsalgies (21,2 %) et les douleurs dentaires (11,7 %).

Pour le même épisode douloureux, 60,8 % des patients ont pris au moins un autre médicament antalgique avant la codéine.

Parmi ceux ayant répondu à la question sur le début de leur consommation (188), 35,6 % consomment de la codéine depuis plus de 3 ans et 29,7 % entre 3 mois et 3 ans.

Parmi les 194 patients ayant répondu à la question sur la fréquence des prises, 21,6 % ont déclaré prendre de la codéine tous les jours, 27,3 % plusieurs fois par semaine et 51 % moins d'une fois par semaine.

Soixante-quatre pour-cent (64 %) des patients prennent 40 mg de codéine par prise et 22,8 %, 20 mg/prise (données renseignées pour 114 patients). À noter que 14 patients (12,3 %) prennent 50 mg ou plus par prise.

En tenant compte des posologies de chaque spécialité de codéine, 26 patients consomment une dose totale supérieure à celle recommandée soit en prenant une dose plus forte, soit un nombre de prise plus élevé, soit des prises trop rapprochées. **Ainsi, en 2016, 13,3 % des patients en automédication avec de la codéine et ayant répondu aux questions sont en surdosage.**

4

PLACE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

dans la prise en charge de la douleur

- Puissance des antalgiques opioïdes ..... p 21
- Conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes ..... p 21
- Les types de douleurs indiquées ..... p 22
- Les antalgiques opioïdes utilisés chez l'enfant ..... p 22
- Principales recommandations récentes sur le bon usage des antalgiques opioïdes en France ..... p 25

Puissance des antalgiques opioïdes

La morphine est l'un des alcaloïdes constitutifs de l'opium, produit extrait d'une plante, le pavot. Dans l'organisme, la codéine, la pholcodine, la codéthyline et l'héroïne sont transformées en morphine. De nombreuses substances sont synthétisées chimiquement et ressemblent à la morphine soit par leur structure, soit par leur activité. Toutes ces molécules sont regroupées sous le terme "opioïde" ; le terme "opiacé" étant théoriquement réservé aux seuls dérivés naturels de l'opium.

Les opioïdes miment les effets des opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines). Plusieurs récepteurs aux opioïdes, périphériques et centraux, sont identifiés. Chaque opioïde peut interférer différemment sur ces récepteurs avec des propriétés d'agonistes complets ou partiels et d'antagonistes.

Les opioïdes ont un effet antalgique utilisé dans le traitement symptomatique de la douleur.

Selon une différence de puissance pharmacologique et l'intensité de la douleur évaluée, une distinction a été faite entre les opioïdes dits "faibles" et les opioïdes dits "forts". Toutefois, les principaux effets indésirables sont les mêmes : constipation, nausées, vomissement, dépression respiratoire, troubles de la vigilance, tolérance, dépendance.

Par ailleurs, il est important de rappeler qu'après conversion des doses avec les facteurs d'équianalgésie, leurs effets et notamment indésirables peuvent être comparables. À titre d'exemple 400 mg de tramadol/jour = 80 mg de morphine/jour.

Par conséquent, le risque de surdosage et de dépression respiratoire lors d'une prise aiguë, ainsi que de dépendance lors d'une prise au long cours, est commun à tous les opioïdes, qu'ils soient faibles ou forts.

Les opioïdes dits "faibles" sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses et les opioïdes dits "forts" sur la liste des substances classées comme stupéfiants.

Conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes

En France, les antalgiques opioïdes disponibles en ville nécessitent tous une prescription médicale. La prescription sur ordonnance sécurisée s'applique aux stupéfiants mais également à la buprénorphine, opioïde sur liste I et soumis en partie à la réglementation des stupéfiants en raison de son usage détourné (ordonnances falsifiées, abus, dépendance). Par ailleurs, la durée maximale de prescription peut être limitée, et la délivrance fractionnée.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES AU 1ER SEPTEMBRE 2018

ORDONNANCE	Prescription médicale obligatoire (Liste I)	◆ Codéine en association ◆ Dihydrocodéine ◆ Nalbuphine ◆ Opium (poudre d') ◆ Tramadol seul et en association voie orale ◆ Nalbuphine	Prescription maximale de 28 jours - renouvellement possible
	Prescription médicale obligatoire (Liste I) et prescription restreinte	◆ Tramadol voie injectable	Prescription initiale hospitalière semestrielle - Réservé à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du code de la santé publique
ORDONNANCE SECURISÉE	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (Liste I soumise en partie à la réglementation des stupéfiants)	◆ Buprénorphine	Prescription maximale de 28 jours - renouvellement possible
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (Stupéfiant)	◆ Hydromorphone ◆ Morphine (sulfate de) orale ◆ Oxycodone orale ◆ Tapentadol	Prescription maximale de 28 jours – renouvellement interdit
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant) et prescription restreinte	◆ Morphine (sulfate et chlorhydrate de) injectable ◆ Oxycodone injectable	Prescription limitée à 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion - renouvellement interdit
		◆ Péthidine	Prescription limitée à 7 jours - renouvellement interdit
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant) et délivrance restreinte	◆ Fentanyl à action prolongée	Délivrance fractionnée de 14 jours
		◆ Fentanyl à action rapide	Délivrance fractionnée de 7 jours

Les types de douleurs indiquées

Les **antalgiques opioïdes faibles** sont indiqués dans les douleurs aiguës modérées à intenses **soit après échec des antalgiques non opioïdes, soit si la douleur nécessite une prise en charge par un opioïde.** Certains peuvent également être utilisés dans le traitement de douleurs chroniques (dihydrocodéine et tramadol).

Les **antalgiques opioïdes forts** sont indiqués dans les douleurs plus intenses et préférentiellement **après échec des antalgiques opioïdes faibles.** Certains sont indiqués uniquement dans les douleurs aiguës (péthidine et tapentadol) et d'autres dans les douleurs aiguës et chroniques (morphine et oxycodone).

Compte-tenu de sa présentation en "patch", le fentanyl à action prolongée est réservé à la prise en charge de la douleur chronique sévère nécessitant une administration continue.

Deux opioïdes sont **réservés aux douleurs d'origine cancéreuse :** l'hydromorphone et le fentanyl à action rapide ou transmuqueux (Abstral, Actiq, Breakyl, Effentora, Instanyl, Pecfent et Recivit). Ce dernier ne peut être utilisé que dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse par ailleurs contrôlées par un traitement de fond opioïde.

Bien que le type de douleur ne soit pas toujours précisé dans les indications, la Haute Autorité de Santé (HAS) a estimé sur la base des données disponibles, que le service médical rendu (SMR) de la buprénorphine, du fentanyl à action prolongée, de la morphine et de l'oxycodone était important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles d'origine cancéreuse, neuropathique ou post-opératoire et rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique **comme traitement de dernier recours après échec des autres mesures médicamenteuses et physiques.**

En revanche, **le SMR est insuffisant dans les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite.** (Tous les avis de la Commission de la Transparence sont consultables sur le site internet de la HAS[1]).

Les antalgiques opioïdes utilisés chez l'enfant

Peu d'antalgiques opioïdes disposent d'une présentation en solution buvable adaptée à une administration par voie orale et en fonction du poids chez l'enfant.

- La morphine présentée en solution buvable (flacons multi- et unidoses) peut être utilisée chez le nourrisson à partir de 6 mois. Toutefois, seule la présentation multidoses (Oramorph 20 mg/1ml) permet une adaptation posologique en fonction du poids de l'enfant ; les autres solutions buvables sont présentées en récipient unidose de 10 mg, 30 mg et 100 mg, chacune pour 5 ml de solution. L'ANSM a rencontré le laboratoire afin de discuter de la mise à disposition de présentations unidoses à faible dosage (1 et 2 mg) permettant une utilisation pédiatrique plus adaptée.

  Après avoir été ouvertes, les gélules (Actiskénan libération immédiate et Skénan libération prolongée) peuvent être utilisées chez le nourrisson à partir de 6 mois en mélangeant leur contenu dans l'alimentation ; les microgranules des gélules de Skénan gardent la propriété d'une action prolongée. Les comprimés de morphine (Moscontin et Sevredol), sont quant à eux, à proscrire chez l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route.

- Le tramadol est présenté également en solution buvable en flacon compte-goutte (100 mg/ml) avec une utilisation possible chez l'enfant à partir de 3 ans et une posologie définie en fonction du poids. Compte-tenu du nombre important d'erreurs médicamenteuses rapportées avec le flacon compte-goutte, l'ANSM a demandé au laboratoire de développer une formulation moins concentrée et une présentation avec une pipette en mg pour un usage pédiatrique plus adapté.
- La buprénorphine, comprimé sublingual (Temgésic) et l'hydromorphone peuvent être utilisés de façon exceptionnelle chez l'enfant de 7 à 15 ans.
- La codéine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans depuis 2013.
- Concernant les formes injectables, **la morphine injectable est le seul antalgique opioïde pouvant être administré dès la naissance,** puis la péthidine à partir de 6 mois, et la nalbuphine à partir de 18 mois.
- Le fentanyl transdermique (patch 12 et 25 µg/h) peut être administré aux enfants âgés de plus de 2 ans et recevant déjà une dose équivalente à au moins 30 mg de morphine orale par jour.

(1) https://www.has-sante.fr

LES ANTALGIQUES OPIOÏDES POUVANT ÊTRE UTILISÉS CHEZ L'ENFANT

(Voir aussi le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la Base de données publique des médicaments - http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)

Forme orale	
Morphine	Enfant de plus de 6 mois pour les formes orales adaptées (solution buvable, gélule) Enfant de plus de 6 ans pour les formes orales non adaptées (comprimé)
Tramadol	À partir de 3 ans pour la solution buvable À partir de 12 ou 15 ans pour les autres formes orales
Buprénorphine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 7 ans De manière exceptionnelle entre 7 et 15 ans
Hydromorphone	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 7 ans De manière exceptionnelle entre 7 et 15 ans
Codéine	À partir de 12 ans et contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans
Dihydrocodéine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Opium	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Oxycodone	Réservé à l'adulte
Tapentadol	Réservé à l'adulte
Forme injectable	
Morphine	Dès la naissance
Péthidine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 mois
Nalbuphine	Pas de données suffisantes chez les enfants de moins de 18 mois
Buprénorphine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Tramadol	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Oxycodone	Réservé à l'adulte
Autres formes	
Fentanyl transdermique	À partir de 2 ans
Opium suppositoire (Lamaline)	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Fentanyl à action rapide	Réservé à l'adulte

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DE LA DOULEUR CHEZ L'ENFANT : ALTERNATIVE À LA CODÉINE (HAS, JANVIER 2016)

Suite à la survenue de décès et d'événements indésirables graves, principalement après ablation des amygdales, la codéine est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans depuis 2013.

La HAS a publié en 2016 des recommandations de bonne pratique sur "la Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternative à la codéine". Lorsqu'un antalgique opioïde est nécessaire chez l'enfant de moins de 12 ans, la molécule de choix en cas de douleurs intenses ou en cas d'échec d'antalgiques moins puissants, est la morphine.
De faibles doses doivent être proposées initialement (0,1 mg/kg/prise) chez les enfants de moins de un an où la surveillance sera renforcée. Le tramadol peut être proposé chez l'enfant de plus de 3 ans, mais son métabolisme suit en partie la même voie que la codéine et des évènements indésirables graves peuvent survenir.

SOLUTION BUVABLE DE TRAMADOL CHEZ L'ENFANT : ATTENTION AUX ERREURS MÉDICAMENTEUSES (ANSM, JUIN 2016)

Chez l'enfant, des cas d'erreurs d'administration pouvant être fatales, ont été rapportés. Ces erreurs sont essentiellement liées à des difficultés de compréhension par les patients ou leur entourage de la posologie prescrite par le médecin et ont pu conduire à des surdosages importants en tramadol.

En 2016, l'ANSM a souhaité rappeler aux professionnels de santé l'importance d'une posologie claire, et aux parents l'importance du respect strict de la prescription du médecin, en demandant :

- **aux médecins prescripteurs :**
  - de rédiger la posologie en **nombre de gouttes par prise** et en **nombre de prises par jour,**
  - d'informer les parents de la nécessité de respecter strictement les posologies prescrites,
  - de rappeler aux parents la nécessité de tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants,
  - d'informer les parents des signes de surdosage, et de la nécessité de consulter immédiatement un médecin ou un service d'urgences en cas d'apparition de tels signes, notamment lors de la 1ère administration chez l'enfant.
- **aux pharmaciens :**
  - de s'assurer que la **posologie prescrite** est exprimée en **nombre de gouttes par prise,**
  - d'informer les parents de la nécessité de respecter la posologie prescrite,
  - **d'inscrire sur la boîte ou sur le flacon le nombre de gouttes à administrer par prise,**
  - de rappeler aux parents le fonctionnement d'un flacon compte-goutte,
  - d'informer les parents de la nécessité de consulter immédiatement un médecin ou un service d'urgences en cas de signes de surdosage.
- **aux parents :**
  - de respecter la prescription du médecin,
  - de demander l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien en cas de doute sur la prescription ou le fonctionnement du flacon compte-goutte,
  - de maintenir le médicament hors de la vue et de la portée des enfants,
  - de consulter immédiatement un médecin ou un service d'urgences en cas d'apparition de signes de surdosage (vomissements, troubles de la conscience, difficultés respiratoires…).

Principales recommandations récentes sur le bon usage des antalgiques opioïdes en France

Deux recommandations de sociétés savantes françaises sur le bon usage des antalgiques opioïdes ont été récemment publiées. Il s'agit des recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) de la Société Française d'Étude et de Traitement de la Douleur (SFETD, janvier 2016) et une réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR, 2017) (Voir Annexes 1 et 2).

La SFEDT rapporte une efficacité modérée des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses (arthrose des membres inférieurs, lombalgies chroniques, hernie discale…) et dans les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Elle recommande de ne pas poursuivre un opioïde fort au-delà de 3 mois en l'absence de soulagement de la douleur ou d'amélioration de la fonction ou de la qualité de vie, et de ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine par jour sans l'avis d'un spécialiste.

Par ailleurs, elle recommande de ne pas utiliser les opioïdes forts dans les fibromyalgies et dans le traitement des céphalées primaires et de la migraine, et de ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux à libération rapide dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses.

Sur l'utilisation des opioïdes en périopératoire, la SFAR recommande de prescrire un opioïde 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.

La HAS a également publié une fiche de Bon usage du médicament : les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer (HAS, juillet 2014[1]).

Aucune recommandation récente n'est disponible sur le bon usage des antalgiques opioïdes faibles ou dans la prise en charge de la douleur aiguë. Toutefois, des recommandations après le retrait du dextropropoxyphène ont été publiées par la SFR, la SFETD et l'Afssaps en 2011, sur la prise en charge des douleurs modérées à intenses de l'adulte. Il y est rappelé que l'antalgique de choix est le paracétamol lors de douleur aiguë nociceptive légère à modérée, un AINS ou un antalgique opioïde faible lors de douleur modérée à intense, et un opioïde faible ou fort dans les douleurs très intenses, selon le contexte clinique et l'urgence à obtenir un soulagement.

Très récemment, l'Académie nationale de médecine a publié un rapport sur "les douleurs chroniques en France. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour une meilleure prise en charge des malades" (Queneau, octobre 2018[2]).

(1) https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/fbum_adp_maj_juillet2014.pdf
(2) http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/10/apr%C3%A8s-vote-Rapport-Douleurs-chroniques-12-10-2018-2.pdf

5

LES RISQUES LIÉS À L'USAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

- **Les effets indésirables et les risques les plus importants** ..... **p 27**
- **Les intoxications et décès par antalgiques opioïdes dans la BNPV** ..... **p 28**
- **Les hospitalisations et décès liés à l'usage des antalgiques opioïdes en France** ..... **p 29**
  - Données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) ..... p 29
  - Données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDC) ..... p 29
  - Enquête Décès Toxiques par Antalgiques ..... p 29
  - Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substance ..... p 30
- **L'usage problématique des antalgiques opioïdes** ..... **p 31**
  - Ordonnances suspectes - indicateurs d'abus possible ..... p 31
  - Consommation des antalgiques opioïdes par les usagers de drogues fréquentant les centres de soins spécialisés ..... p 32
  - Nomadisme médical, indicateur de mésusage ..... p 32
  - Tendance par substance ..... p 33
    - Usage problématique de la codéine ..... p 33
    - Usage problématique du tramadol seul et associé au paracétamol ..... p 34
    - Usage problématique de la poudre d'opium ..... p 35
    - Usage problématique de l'oxycodone ..... p 35
    - Usage problématique du fentanyl à action prolongée / patch transdermique ..... p 36
    - Usage problématique du fentanyl à action rapide / transmuqueux ..... p 36
    - Usage problématique du sulfate de morphine ..... p 37

Les effets indésirables et les risques les plus importants

LES EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS

Les effets indésirables liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes sont listés dans les Résumé des Caractéristiques des Produits disponibles sur la base de données publique des médicaments[1]. Les plus fréquents sont une constipation, une somnolence, des nausées et des vomissements, des difficultés respiratoires, des maux de tête, une confusion, des effets dysphoriques, une sécheresse buccale.

À titre d'exemple, lors de l'étude DANTE (une Décennie D'ANTalgiques En France), 222 questionnaires sur la codéine ont été analysés (voir aussi Chapitre 3.). Il était demandé aux patients qui prenaient de la codéine tous les jours ou plusieurs fois par semaine (95 patients sur 222), s'ils ressentaient des effets indésirables. Plus du tiers d'entre eux (n=33) ont répondu "oui". Les effets indésirables cités sont la somnolence (n=10), les nausées (n=5), la constipation (n=5) et les douleurs abdominales (n=5). Neuf patients ont cité d'autres effets indésirables dont trois des effets psychoactifs (dépendance, accoutumance ou manque).

RISQUE DE SURDOSAGE

Une dose trop élevée d'opioïde se manifeste par une dépression du système nerveux central (somnolence, coma), une dépression respiratoire (diminution de la fréquence respiratoire) et un myosis (contraction de la pupille). Ce surdosage peut entraîner le décès du patient. Ce risque est majoré lors de la prise concomitante d'alcool et de médicaments sédatifs (les benzodiazépines, les neuroleptiques, les antidépresseurs sédatifs, les anti-histaminiques, les anti-hypertenseurs centraux, le baclofène, le thalidomide, les antitussifs morphiniques, les médicaments de substitution aux opioïdes)[2].

La prise en charge médicamenteuse d'un surdosage aux opioïdes consiste à administrer l'antidote, la naloxone, antagoniste des récepteurs mu opioïdes, permettant de renverser l'effet des opioïdes.

RISQUE D'USAGE PROBLÉMATIQUE, D'ABUS ET DE PHARMACODÉPENDANCE

La consommation des opioïdes expose à un risque d'abus[3] et de dépendance, que les antalgiques opioïdes soient faibles ou forts, que le patient soit naïf ou non de traitement opioïde, avec des antécédents de trouble de l'usage de substance ou non, et quelle que soit la durée du traitement. Par conséquent, toute prescription d'antalgique opioïde doit faire l'objet d'une surveillance renforcée de ces risques spécifiques.

ANTALGIQUES OPIOÏDES ET CONDUITE AUTOMOBILE

En France, une classification des substances actives susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule, a été mise en place en 2005 et réactualisée en 2013 puis en 2017, sous forme d'un pictogramme indiquant le niveau de risque apposé sur le conditionnement externe des médicaments[4]. Tous les médicaments antalgiques opioïdes relèvent d'un niveau de risque 2 **"Soyez très prudent.** Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé".

LES RISQUES PARTICULIERS

Fentanyl patch : risques d'erreurs médicamenteuses

En raison de cas rapportés d'exposition ou de surexposition accidentelle au fentanyl transdermique, en particulier chez des enfants, un changement de couleur des patchs de Durogesic a été réalisé afin d'améliorer leur visibilité sur la peau des patients, de mieux distinguer les dosages et limiter ainsi ces risques. (Point d'information ANSM du 15/12/2016).

Fentanyl d'action rapide : risques d'intoxications pédiatriques

Les fentanyl transmuqueux sont disponibles sous diverses présentations pouvant être attractives pour les enfants. Une enquête de toxicovigilance rapporte 13 expositions accidentelles d'enfants âgés de moins de 12 ans dont 10 expositions aux dispositifs transmuqueux. Une prise en charge rapide a permis une évolution favorable. Les dispositifs transmuqueux sont présentés dans des conditionnements sécurisés pour les enfants. Toutefois, en raison du risque mortel pour l'enfant, ces dispositifs ne doivent pas être utilisés devant les enfants ni laissés à leur portée (source : réseau des Centres antipoison - toxicovigilance).

(1) http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/
(2) Thésaurus : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf
(3) L'abus est l'usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives (Art R. 5121 - 152 modifié par Décret n°2013-923 du 16/10/2013).
(4) Arrêté du 8 août 2008, pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du Code de la santé publique, qui donne la liste complète de toutes les substances actives possédant des effets sur les capacités à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Poudre d'opium, tramadol et codéine associés au paracétamol : risques liés au paracétamol

Lors d'intoxications volontaires ou involontaires aux spécialités associant la codéine, le tramadol ou la poudre d'opium au paracétamol, une prise en charge médicale avec administration de N-acétylcystéine a été nécessaire dans certains cas en raison de la toxicité propre du paracétamol, en particulier la toxicité hépatique.

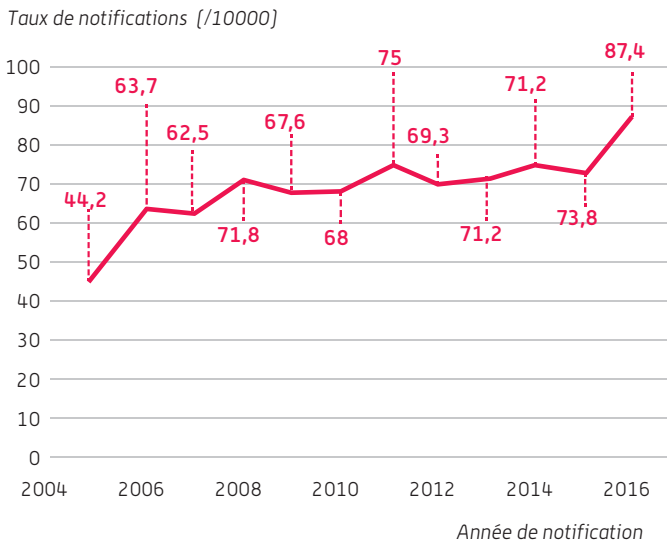
L'ANSM souhaite renforcer les informations présentes sur les boîtes de médicaments à base de paracétamol afin de sensibiliser les patients et les professionnels de santé sur les risques hépatiques liés également au mésusage de ces médicaments opioïdes associés à du paracétamol. À cet effet, l'ANSM a lancé le 20 août 2018, une consultation publique qui porte sur un message d'alerte à faire figurer sur les boîtes et sur l'harmonisation des mentions visant à prévenir ce risque hépatique dont les conclusions devraient bientôt être publiées.

Les intoxications et décès par antalgiques opioïdes dans la BNPV

Les notifications de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) concernant les intoxications accidentelles par des antalgiques opioïdes entre 2005 et 2016 ont été analysées. Les substances étudiées sont : morphine, fentanyl, oxycodone, hydromorphone, buprénorphine (faible dose), tramadol, codéine, poudre d'opium et dihydrocodéine. Ont été exclus les intoxications intentionnelles, les cas concernant les médicaments de substitution aux opioïdes ainsi que ceux imputés à des opioïdes utilisés spécifiquement en per-opératoire hospitalier.

Le taux de notifications d'intoxication par antalgiques opioïdes, calculé par rapport au nombre total annuel de notifications, a significativement augmenté entre 2005 et 2016 passant de 44 pour 10 000 à 87 pour 10 000 des notifications.

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



- **2762 intoxications par des antalgiques opioïdes sont rapportées dans la BNPV entre 2005 et 2016 :**

  49 % concernent des opioïdes faibles, 47% des opioïdes forts et 4 % une association des deux.

  Parmi ces intoxications, 78% sont considérées comme graves (91% pour les opioïdes forts et 68% pour les opioïdes faibles). L'âge médian des sujets concernés est de 73 ans (51 - 83 ans) et 67% sont des femmes. Dans 43,3 % des cas, une douleur est rapportée et dans 15,7% des cas, un cancer.

  Les taux de notifications par substance sont stables pour la codéine, la morphine et le fentanyl. En revanche, une augmentation significative des taux de notifications pour intoxication accidentelle est observée pour le tramadol (+139 %), la poudre d'opium (+757 %) et l'oxycodone (+1229 %).

  En 2016, les trois substances les plus impliquées dans ces intoxications sont le tramadol, la morphine puis l'oxycodone.

- **304 décès par intoxication par un antalgique opioïde sont identifiés dans la BNPV.**

  Parmi ces décès, 63,5 % sont imputés à des antalgiques opioïdes forts, 29 % à des antalgiques opioïdes faibles et 7,5 % à l'association de deux opioïdes faible et fort. Les sujets concernés ont un âge médian de 68 ans [49 - 82 ans]. Il s'agit majoritairement d'hommes (53 %). En revanche, dans le groupe des cas imputés aux opioïdes faibles, les femmes sont majoritaires (53 %). L'évolution globale des taux de notifications de ces décès est stable avec une tendance à la diminution pour la morphine. Le tramadol et la morphine sont les deux substances les plus impliquées dans ces décès par overdose accidentelle.

Les hospitalisations et décès liés à l'usage des antalgiques opioïdes en France

DONNÉES DU PROGRAMME DE MÉDICALISATION DES SYSTÈMES D'INFORMATION (PMSI)

Le PMSI ou programme de médicalisation des systèmes d'information est un outil de description et de mesure médico-économique de l'activité hospitalière. L'exploitation de cet outil par l'OFMA a permis d'extraire le nombre d'hospitalisations en lien avec une intoxication accidentelle aux antalgiques opioïdes (Chenaf, 2018).

Entre 2000 et 2017, le nombre d'hospitalisations liées à la prescription d'antalgiques opioïdes a augmenté de 167 % passant de 15 (n = 881) à 40 hospitalisations (n=2586) pour un million d'habitants.

DONNÉES DU CENTRE D'ÉPIDÉMIOLOGIE SUR LES CAUSES MÉDICALES DE DÉCÈS (CÉPIDC)

Le CépiDc ou Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès, est un laboratoire de l'Inserm. Une des missions du CépiDc est la production annuelle de la statistique des causes médicales de décès en France (540 000 décès par an), via une base de données hospitalières nationales et exhaustives.

L'analyse des données du CépiDC entre 2000 et 2015 a été réalisée par l'OFMA sur les décès liés à la consommation d'opioïdes (Chenaf, 2018).

Les décès liés à la consommation d'opioïdes ont augmenté de 146 % passant de 1,3 (n = 76) à 3,2 décès (n = 204) pour un million d'habitants, soit au moins 4 décès par semaine. Le nombre de décès par surdosage non intentionnel d'antalgique opioïde a triplé entre 2000 et 2015, représentant sur cette période de 8,5 % à 15 % de la totalité des overdoses mortelles.

Les résultats montrent aussi que l'usage de doses élevées (> 150 mg équivalent morphine) ou un comportement de "doctor shopping" (nomadisme médical et pharmaceutique, voir aussi chapitre 5.4.3) sont associés à un risque trois fois plus élevé de décès (toutes causes).

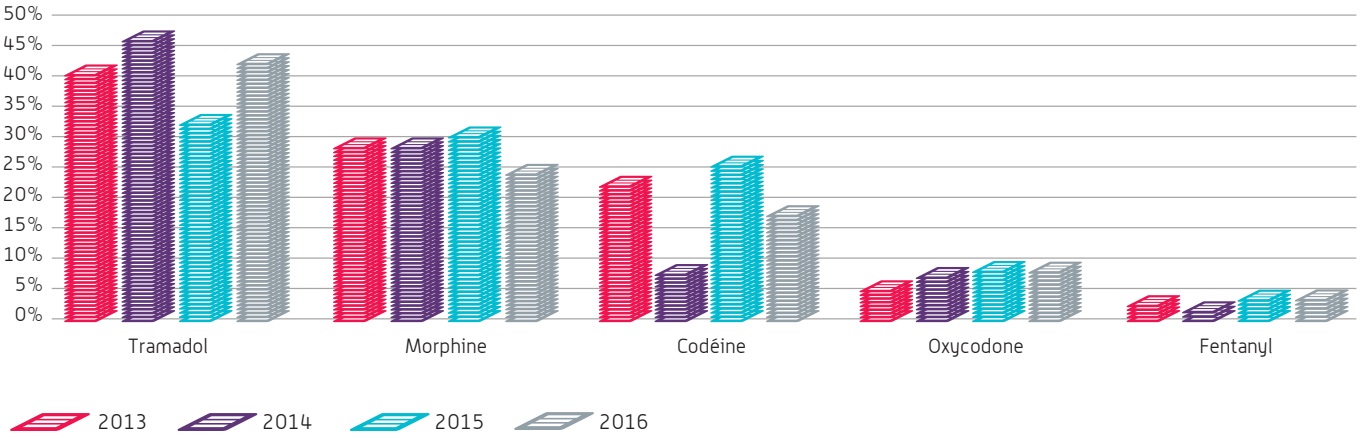
ENQUÊTE DÉCÈS TOXIQUES PAR ANTALGIQUES

Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) est une enquête annuelle du réseau d'addictovigilance, mise en place en 2013 et coordonnée par le CEIP-A de Grenoble. Cette enquête recueille les décès dont l'analyse toxicologique a mis en évidence l'implication d'un médicament antalgique.

Le recueil se fait auprès d'un réseau national d'experts toxicologues analystes volontaires. Cette enquête est récente et le taux de recueil de données est encore faible (94 dossiers en 2016 dont 84 décès directement liés au produit et 10 décès indirectement liés au produit), pouvant sous-estimer le nombre de décès. Toutefois, les résultats sont suffisamment reproductibles d'une année sur l'autre, pour en extraire une tendance.

Depuis 4 ans, le premier antalgique directement impliqué dans les décès est le tramadol (37 décès en 2016) suivi par la morphine (22 décès), la codéine (16 décès) et l'oxycodone (8 décès). En 2016, à la 5ème et 6ème position viennent le paracétamol, premier antalgique non opioïde (5 décès) et le fentanyl (4 décès) (Voir tableau complet en Annexe 3).

PART DES PRINCIPAUX ANTALGIQUES OPIOÏDES DANS LES DÉCÈS DIRECTS *(source DTA)*



L'analyse démographique et clinique montre, qu'en 2016, les décès concernent 53 % d'hommes et que l'âge moyen est de 50,5 ans.

Une pathologie est associée dans 63 % des décès, dont une maladie psychiatrique (51 %) (dépression, schizophrénie, trouble bipolaire etc), une douleur (32 %) ou une maladie grave (12 %) (cancer, épilepsie etc).

Parmi ceux directement liés au produit, les décès sont d'origine toxique sans autre précision (75 %) ou surviennent dans un contexte suicidaire (24 %) (inconnu dans un cas).

DÉCÈS EN RELATION AVEC L'ABUS DE MÉDICAMENTS ET DE SUBSTANCES

Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances (DRAMES) est une enquête annuelle du réseau d'addictovigilance, mise en place en 2010 et coordonnée par le CEIP-A de Grenoble. Cette enquête recueille les décès survenant chez les usagers de drogues auprès d'un réseau d'experts toxicologues analystes volontaires. Bien que non exhaustives, les données issues de cette étude sont devenues une référence au niveau national mais aussi lors d'évaluations européennes, notamment par l'EMCDDA (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies), et internationales.

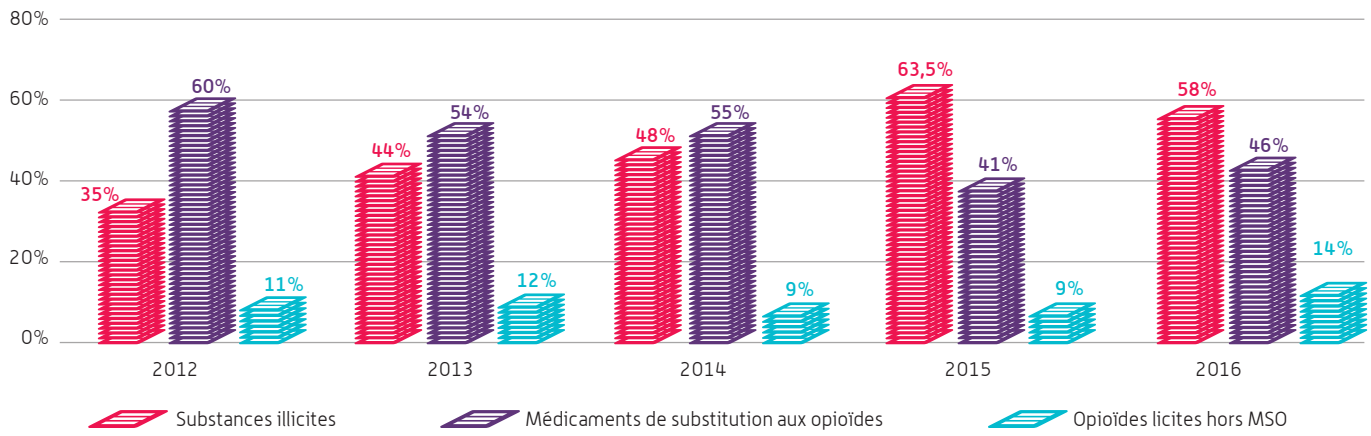
Les décès directs (directement liés au produit consommé) sont majoritairement liés aux médicaments de substitutions aux opioïdes (MSO) jusqu'en 2014 alors que, dans les enquêtes 2015 et 2016, les substances illicites (opioïdes et non opioïdes) sont devenues les premières substances impliquées (plusieurs substances pouvant être impliquées dans le même décès).

En 2016, les décès directs (406 décès) sont liés à l'abus de médicaments opioïdes licites hors MSO dans 14 % des cas (58 décès). Ce taux est en augmentation par rapport à 2014 et 2015 ; cette évolution devra être confirmée en 2017 et 2018.

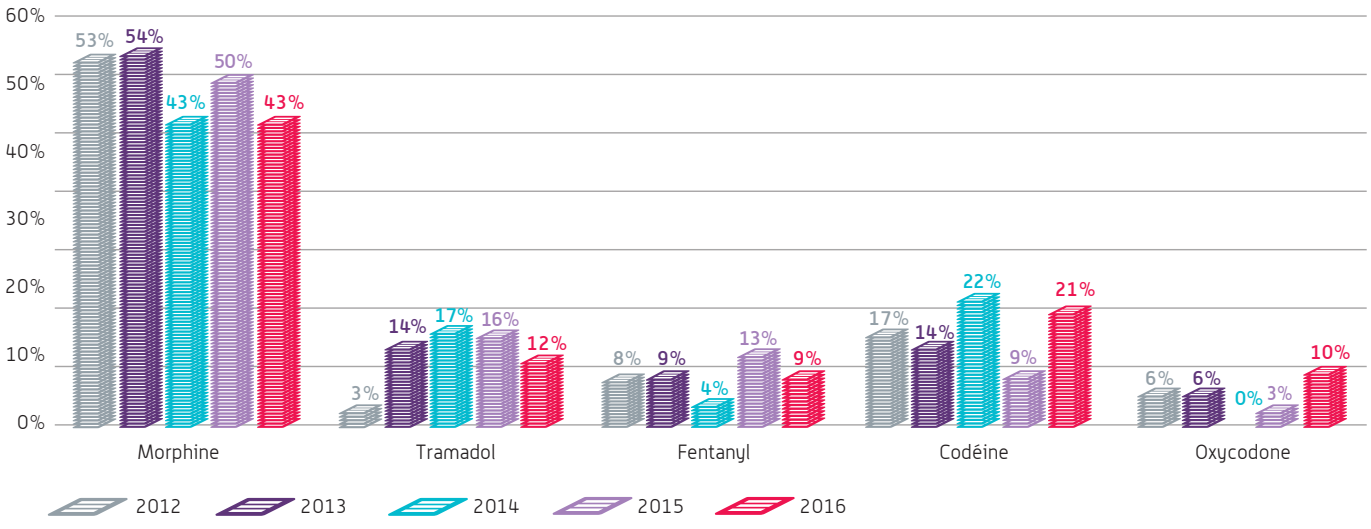
La morphine est l'antalgique opioïde le plus impliqué dans les décès directs depuis plusieurs années (25 décès en 2016). Cela peut s'expliquer par son fort usage détourné par les usagers de drogues (Voir Chapitre 5.4.4.7). À noter, l'augmentation en 2016 des décès liés à l'abus de codéine (12 décès) et d'oxycodone (6 décès), tendance à surveiller les prochaines années.

L'analyse démographique et clinique des données de cette étude, montre, qu'en 2016, les décès concernent majoritairement des hommes (86 %), d'âge moyen de 37,4 ans et avec des antécédents de troubles de l'usage de substance dans 51 % des cas ; la population est plus masculine et plus jeune que celle de l'enquête DTA.

PART (%) DES SUBSTANCES IMPLIQUÉES DANS LES DÉCÈS DIRECTS *(source DRAMES)*



PART (%) DES ANTALGIQUES OPIOÏDES DANS LES DÉCÈS DIRECTS LIÉS À L'USAGE D'OPIOÏDES LICITES *(source DRAMES)*



L'usage problématique des antalgiques opioïdes

Les antalgiques opioïdes les plus consommés (codéine, tramadol, poudre d'opium, sulfate de morphine, oxycodone, fentanyl transmuqueux et fentanyl transdermique), font l'objet d'une surveillance par les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance (CEIP-A), réseau d'addictovigilance de l'ANSM.

Les données analysées par le réseau d'addictovigilance proviennent de différentes sources :

- Les notifications spontanées (NotS) de cas d'abus, de dépendance, d'usage détourné et de mésusage rapportées par les professionnels de santé,
- Les enquêtes annuelles du réseau :
  - Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) qui recueille les modalités de consommation des substances psychoactives par les usagers fréquentant les structures spécialisées de soins des usagers de drogues,
  - Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire (OPEMA) qui recueille les modalités de consommation des substances psychoactives par les usagers auprès d'un réseau de médecins généralistes,
  - Ordonnances Suspectes - Indicateurs d'Abus Possible (OSIAP) réalisée auprès d'un réseau de pharmacies de ville sentinelles,
  - Soumission Chimique qui recueille les cas d'administration à des fins criminelles ou délictuelles de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace auprès d'un réseau d'experts toxicologues analystes.

En plus de ces études, s'ajoutent les enquêtes DRAMES, DTA et ASOS[1] dont les résultats sont présentés précédemment dans ce rapport.

Les antalgiques opioïdes apparaissent peu dans l'enquête Soumission Chimique qui n'est pas présentée dans ce rapport. Les résultats annuels de cette enquête sont consultables en ligne, ainsi que ceux de toutes les autres enquêtes du réseau d'addictovigilance[2].

Ainsi, l'analyse clinique des notifications spontanées croisée aux résultats des différentes enquêtes du réseau d'addictovigilance, permet de mettre en évidence plusieurs usages problématiques des antalgiques opioïdes pouvant être différents d'une substance à l'autre.

ORDONNANCES SUSPECTES - INDICATEURS D'ABUS POSSIBLE

OSIAP (Ordonnances suspectes - indicateurs d'abus possible) permet de recueillir et analyser les ordonnances suspectes présentées auprès d'un réseau de pharmacies de ville sentinelles.

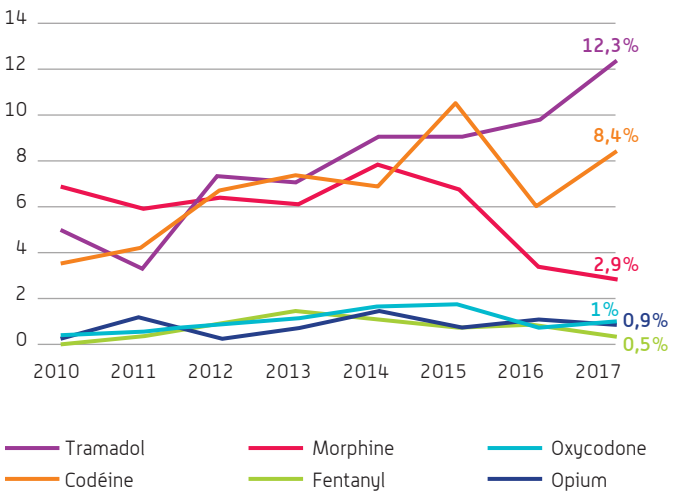
Les indicateurs d'abus possible sont un vol d'ordonnance, une falsification (photocopie, fabriquée sur ordinateur, scannée), une prescription non conforme à la législation, une écriture suspecte, une incohérence, une ordonnance de complaisance, un rajout de médicament, une faute d'orthographe, une posologie anormale, une modification (de posologie, du nombre de boîtes, de la durée de traitement), un chevauchement d'ordonnances ou un contexte ayant conduit le pharmacien à douter de l'ordonnance (par exemple refus de présenter la carte vitale).

Sur la période 2010 - 2017, les antalgiques opioïdes pour lesquels une ordonnance suspecte a été déclarée étaient le tramadol (616 cas), la codéine (504 cas), la morphine (397 cas), l'oxycodone (77 cas), l'opium (65 cas) et le fentanyl (60 cas).

- **Le taux de déclarations pour le tramadol est en constante augmentation depuis 2011 ; il est le premier antalgique opioïde cité dans l'enquête en 2016 (9,7 %) et 2017 (12,3 %),**
- La codéine est le deuxième antalgique opioïde cité bien que certaines spécialités étaient encore en prescription médicale facultative avant juillet 2017,
- Le taux de déclarations pour la morphine diminue depuis 2014 pour atteindre en 2017 son niveau le plus faible (2,9 %),
- Après une augmentation constante, le taux de déclarations pour l'oxycodone a diminué en 2016 (0,8 %) et reste faible en 2017 (1 %),
- Le taux de déclarations pour l'opium reste stable autour de 1 % depuis 2015,
- Malgré une augmentation en 2013, le taux de déclarations pour le fentanyl reste globalement faible (0,5 % en 2017).

ÉVOLUTION DU TAUX DE CITATION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES LES PLUS FRÉQUEMMENT CITÉS DANS OSIAP DEPUIS 2010

(source OSIAP)



(1) Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances, Décès Toxiques par Antalgiques et Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées.
(2) http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5#sp

Entre 2010 et 2017, les ordonnances suspectes ont été présentées majoritairement par des femmes pour la codéine (44,4 % et 39,9 % d'hommes) et la poudre d'opium (55,4 % et 27,7 % d'hommes). En revanche, les hommes sont majoritairement représentés pour la morphine (58,2 % et 22,6 % de femmes), l'oxycodone (56,9 % et 29,3 % de femmes) et le fentanyl (45 % et 21,6 % de femmes). Concernant le tramadol, la différence entre les hommes et les femmes est moins nette (42,4 % de femmes et 44,6 % d'hommes)[1].

L'âge moyen des demandeurs par ordre croissant est de 35,3 ans pour la morphine, 39,7 ans pour l'oxycodone, 39,9 ans pour le tramadol, 44,1 ans pour la codéine, 46,5 ans pour le fentanyl et 51,7 ans pour la poudre d'opium.

Les résultats OSIAP 2017 par substance sont consultables en Annexe 5. (Voir aussi une étude sur les ordonnances falsifiées dans plusieurs pays européens réalisée sur 2006-2007 [Lapeyre-Mestre, 2014]).

CONSOMMATION DES ANTALGIQUES OPIOÏDES PAR LES USAGERS DE DROGUES FRÉQUENTANT LES CENTRES DE SOINS SPÉCIALISÉS

OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) est une étude annuelle réalisée auprès d'usagers de drogues fréquentant des structures de soins spécialisées en addictologie. Cette étude apporte notamment des informations sur les modalités pratiques d'utilisation des substances (produit, dose, fréquence, obtention, souffrance à l'arrêt, prise concomitante d'alcool, usage simple-abus-dépendance, voie d'administration).

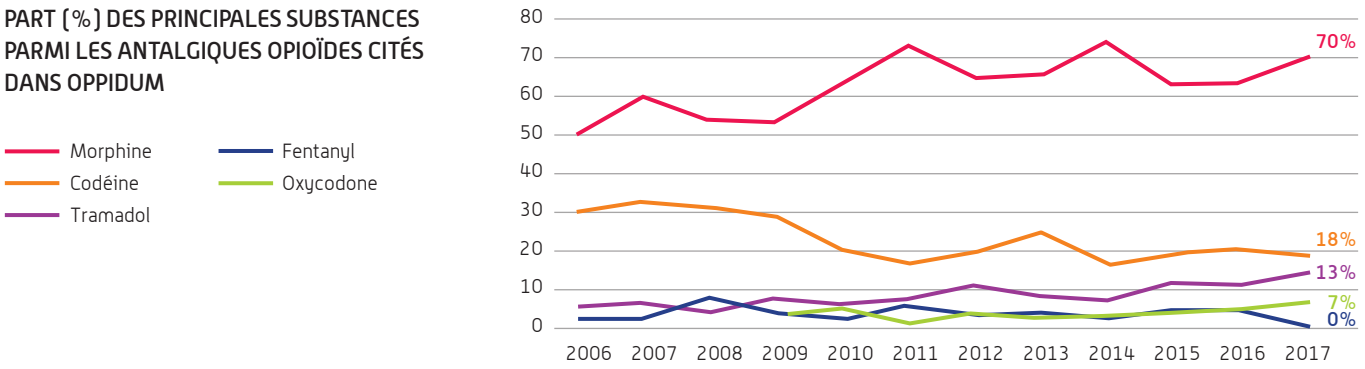
Les usagers de cette étude sont en majorité dépendants aux opioïdes. Par conséquent, les premiers produits cités sont des médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) (55,5 % en 2016 avec 5997 citations), puis des substances illicites (37,9 % en 2016) et des médicaments autres que MSO (6,6 % avec 717 citations).

Depuis 2006, les différentes enquêtes OPPIDUM mettent en évidence l'augmentation de la part des citations de consommation d'antalgiques opioïdes passant de 2,8 % en 2006 à 4,6 % (246 sujets) en 2017.

La morphine est l'antalgique opioïde le plus cité dans OPPIDUM, ce qui est cohérent avec la population d'usagers de drogues incluse dans cette étude. Le deuxième antalgique opioïde cité est la codéine, puis le tramadol en constante augmentation, l'oxycodone qui tend également à augmenter depuis plusieurs années, et enfin le fentanyl dont la part reste faible.

Les modalités d'usage de ces médicaments opioïdes se caractérisent par une augmentation de la prise concomitante d'alcool (12 % en 2006 et 29,3 % en 2016), de la souffrance à l'arrêt de l'antalgique (62,9 % et 64,9 %) et de l'obtention illégale (33,3 % et 46 %).

PART (%) DES PRINCIPALES SUBSTANCES PARMI LES ANTALGIQUES OPIOÏDES CITÉS DANS OPPIDUM



NOMADISME MÉDICAL, INDICATEUR DE MÉSUSAGE

L'indicateur de nomadisme médical (ou Doctor Shopping Quantity DSQ), correspond à la part de médicaments obtenus avec des prescriptions qui se chevauchent et proviennent de médecins différents. Cet indicateur est calculé d'après les données de l'Assurance maladie (SNIIRAM). Un indice égal ou supérieur à 1 suggère un mésusage du médicament.

L'analyse réalisée sur les remboursements de 2013 montre que les opioïdes avec les indicateurs les plus élevés sont la morphine (4 %), l'oxycodone (1,7 %) et le fentanyl (1,5 %). La dose a une influence sur l'indicateur qui augmente à 8,4 % pour la morphine 200 mg et à 3,3 % pour l'oxycodone 80 mg, ainsi que la formulation avec 3,3 % pour le fentanyl transmuqueux et 4,1 % avec la morphine à libération prolongée (Ponté, 2018).

Une analyse similaire réalisée dans une cohorte de patient présentant une douleur chronique non cancéreuse sur la période 2005-2013 rapporte un indicateur de 1,0 % avec le tramadol. Un risque de nomadisme médical est observé lorsque la prescription de tramadol est associée à un début de traitement récent (risque x 8,5), un âge de 40 ans ou moins (x 7,4) et l'utilisation antérieure d'opioïdes forts (x 5,7) (Chenaf (b), 2016).

La même étude sur la période 2004-2014 a rapporté un indicateur de 4,03 % avec la codéine. Les facteurs de risques associés à ce nomadisme médical étaient un âge égal ou moins de 40 ans (risque x 7,29), l'utilisation concomitante de benzodiazépines (x 3,12), l'utilisation antérieure d'opioïdes forts (x 2,94) et un trouble mental (x 2,25) (Chenaf (a), 2016).

Compte-tenu de l'augmentation de la consommation des antalgiques opioïdes depuis 2013, en particulier du tramadol et de l'oxycodone, ces résultats ont probablement évolué.

(1) La part restante correspond aux données manquantes.

TENDANCE PAR SUBSTANCE

Par rapport au nombre total de notifications spontanées (NotS) rapportées au réseau d'addictovigilance, la part des cas d'usage problématique des antalgiques opioïdes est en augmentation et atteint 9,2 % en 2015 (323 notifications en 2015) (Figure 16). Ce phénomène est observé avec chacun des antalgiques opioïdes.

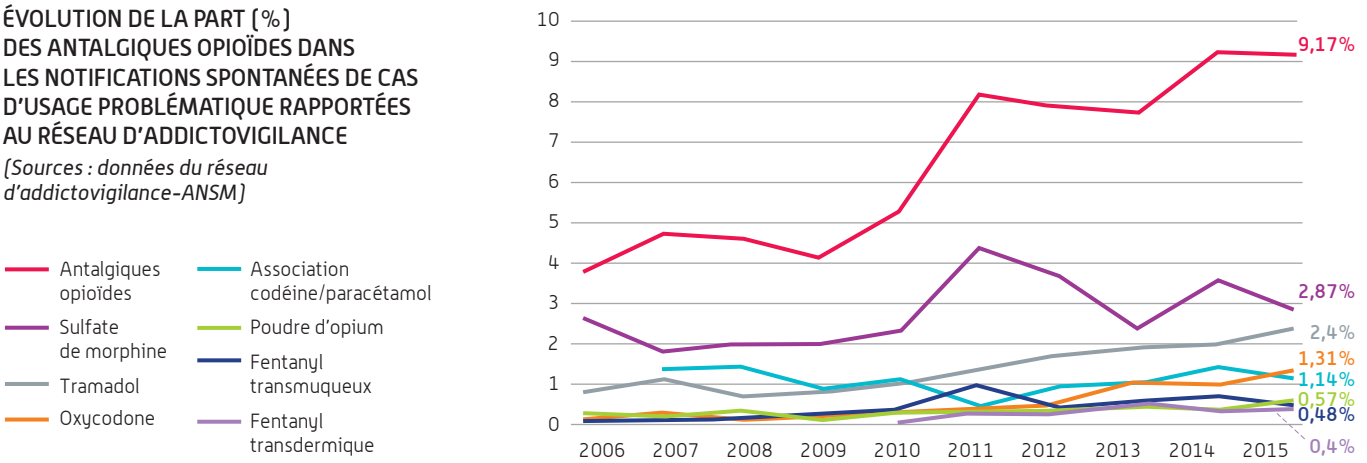
En 2015, **la substance la plus représentée est le sulfate de morphine (2,9 %), suivie du tramadol (2,4 %) en constante augmentation depuis 2008,** de l'oxycodone (1,3 %) en forte augmentation depuis 2012, de l'association paracétamol/codéine (1,1 %), de la poudre d'opium (0,6 %), du fentanyl transmuqueux (0,5 %) et du fentanyl transdermique (0,4 %).

En raison de la sous-notification importante des cas, ces données ne sont pas exhaustives mais leur analyse sur plusieurs années permet de mettre en évidence des tendances, des risques ou des signalements, reproductibles ou émergeants, et sont à croiser avec les autres sources de données.

Par ailleurs, elles doivent être rapportées aux nombres de patients traités. À titre d'exemple, les taux de notifications spontanées impliquant le fentanyl transmuqueux et transdermique sont proches, toutefois le nombre de patients traités par un fentanyl transmuqueux est bien plus faible que celui des patients traités par un fentanyl transdermique.

ÉVOLUTION DE LA PART (%) DES ANTALGIQUES OPIOÏDES DANS LES NOTIFICATIONS SPONTANÉES DE CAS D'USAGE PROBLÉMATIQUE RAPPORTÉES AU RÉSEAU D'ADDICTOVIGILANCE

(Sources : données du réseau d'addictovigilance-ANSM)



Usage problématique de la codéine

La codéine en association est le deuxième antalgique opioïde le plus consommé en France.

L'analyse des notifications rapportées au réseau d'addictovigilance entre 2007 et 2016 montre que le trouble de l'usage de la codéine touche une population plutôt féminine (58 %) et l'âge moyen est de 40 ans.

Le motif initial de consommation est le traitement de la douleur (82 %) puis l'usage récréatif (7 %), les troubles anxiodépressifs (6 %) et une dépendance aux opioïdes (3 %) (voir aussi Roussin, 2013).

Parmi ces cas d'usages problématiques rapportés au réseau, l'obtention de la codéine se fait majoritairement sur prescription médicale (53 %), bien que non obligatoire avant juillet 2017, et par vente libre (42 %). La falsification d'ordonnance et le vol sont plutôt rarement rapportés dans les notifications spontanées (respectivement 3 % et 1 %), alors que dans l'enquête OSIAP, la codéine est le 2ème antalgique opioïde cité (voir chapitre 5.4.1).

La durée de consommation est parfois très variable : elle peut être ponctuelle ou atteindre jusqu'à 40 ans (médiane : 4 ans).

Dans une moindre mesure, un autre usage problématique de la codéine est son usage récréatif chez les jeunes. La codéine est ainsi mélangée avec d'autres médicaments et du soda pour obtenir la boisson communément appelée "purple drank" ou "lean" (voir encadré ci-après).

Malgré les mesures d'information prises, cet usage a progressé rapidement, et début 2017, deux adolescents sont décédés. Cela a conduit à rendre obligatoire la prescription de toutes les spécialités à base de codéine par arrêté ministériel en juillet 2017. Cette mesure réglementaire concerne également le dextrométhorphane, l'éthylmorphine et la noscapine.

Une mise à jour de l'enquête d'addictovigilance est en cours afin de mesurer l'impact de cette mesure. Il semblerait qu'elle ait permis de diminuer l'usage détourné des médicaments codéinés et qu'elle ait aussi permis une entrée dans le circuit de soins d'une population dépendante à la codéine jusqu'ici non prise en charge.

Etude sur l'automédication par antalgiques de prescription médicale facultative

L'étude DANTE (une Décennie D'ANTalgiques En France, voir Chapitre 3) a analysé 222 questionnaires "codéine" sur l'automédication par antalgiques de prescription médicale facultative dont 95 correspondent à des consommateurs réguliers (tous les jours ou plusieurs fois par semaine). Sur ces 95 patients, les troubles liés à l'usage de la codéine suivants ont été rapportés :

- une tolérance (41 %),
- un besoin d'augmenter la dose pour soulager la douleur (32,6 %),
- une consommation de codéine alors qu'ils n'avaient plus ou pas de douleur (21 %),
- une tentative ou un désir d'arrêt (60 %),
- la codéine considérée comme une source de difficulté par le patient (18 %),
- la poursuite de la prise malgré les conséquences néfastes sur la santé (35 %),
- au moins 3 critères Trouble de l'Usage d'une Substance du DSM-V [1] positifs (38,9 %),
- une envie importante ou compulsive de consommer la codéine ou "craving" (15 %),
- une consommation pour un motif autre qu'une douleur (14,7 %) ; 11 recherchaient un effet psychoactif positif : dépendance/pour éviter les signes de manque sans autre précision (5 cas), anxiolyse/relaxation (2 cas), pour le bien-être (2 cas), "amélioration du moral" (1 cas), "être plus opérationnel" (1 cas) ; 3 n'ont pas spécifié l'effet recherché.

USAGE DÉTOURNÉ DE MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA CODÉINE CHEZ LES ADOLESCENTS ET LES JEUNES ADULTES

Le "purple drank" ou "lean" est une boisson composée à l'origine de sirop à base de codéine, de prométhazine et de soda dont la consommation a émergé aux États-Unis à la fin des années 1990.

En France, les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance en 2013. Les symptômes liés à cette consommation sont des troubles de la vigilance (somnolence) et du comportement (agitation, syndrome confusionnel ou délirant), des crises convulsives généralisées ainsi qu'une dépendance.

Compte-tenu de l'augmentation rapide des signalements de l'usage détourné de ces médicaments par une population particulièrement vulnérable, l'ANSM a diffusé en 2016 une mise en garde aux pharmaciens, médecins généralistes, addictologues, urgentistes, pédiatres, médecins exerçant en centres de planning familial et en centres de protection maternelle et infantile (PMI), services de médecine scolaire et universitaire ainsi qu'aux professionnels exerçant dans les associations de prévention d'usage de drogues et de prise en charge pour les jeunes.

Toutefois, face à la persistance de ces cas graves d'abus et d'usage détourné de ces médicaments, à l'origine de deux décès d'adolescent, tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine ont été inscrits sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance, par arrêté en date du 12 juillet 2017.

Voir aussi :

- le point d'information du 10 mars 2016 sur le site de l'ANSM (https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information)
- le point d'information du 17 juillet 2017 sur la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine (https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphane-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information)

Usage problématique du tramadol seul et associé au paracétamol

Le tramadol seul ou associé au paracétamol est le premier antalgique opioïde consommé en France. Depuis quelques années, le nombre de notifications spontanées de cas d'addictovigilance rapportées au réseau des CEIP-A augmente régulièrement, passant de 14 en 2006 à 132 en 2016 (140 en 2017), malgré une consommation qui semble se stabiliser depuis 2013. Ainsi, la part des notifications "tramadol" sur le total de notifications rapportées au réseau a plus que triplé entre 2006 (0,8 %) et 2016 (3 %).

En 2016, ces notifications concernent autant de femmes que d'hommes (66/65) et l'âge moyen est de 38,7 ans. À noter, que depuis 2014, la moyenne d'âge des sujets se situe en dessous de 40 ans alors qu'elle était supérieure ou égale à 40 ans dans les enquêtes précédentes. Neuf notifications ont concerné des sujets mineurs (2 en 2014 et 1 en 2015).

(1) Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.

Le motif initial de la consommation du tramadol est une prise en charge de la douleur (87 % des cas renseignés), de céphalées (2 cas en 2013, 3 cas en 2014, 4 cas en 2015 et 3 cas en 2016), d'une dépendance aux opioïdes (3 cas en 2015 et 1 cas en 2016).

Le mode d'obtention du tramadol, renseigné dans 72 cas/132, est sur prescription médicale (71 %).

Le tramadol est consommé à des fins autres qu'antalgiques dans 51 cas (38,6 %) ; l'usage détourné du tramadol dans un contexte de polytoxicomanie avec recherche d'effets psychoactifs est en augmentation avec 40 cas en 2016 (26 en 2015).

La proportion de cas pour lesquels la durée de consommation dépasse 2 ans (rapportée aux nombres de cas où la durée est précisée) a doublé depuis 2013 : 38 % en 2013, 50 % en 2014 et 2015 et 77 % en 2016.

En 2016, dans 49 % des cas pour lesquels l'information est connue, la quantité consommée est supérieure à celle recommandée dans l'autorisation de mise sur le marché (45 % en 2014 et 52 % en 2015) ; 8 % des sujets consomment des quantités supérieures à 3 g/jour.

En 2016, 35/132 (27 %) des cas signalent un syndrome de sevrage.

L'usage problématique du tramadol est également observé dans les différentes enquêtes du réseau d'addictovigilance, en particulier dans les enquêtes DTA et OSIAP dans lesquelles il est le premier antalgique opioïde impliqué (voir chapitres 5.2.1.2 et 5.3.2).

Malgré des échantillons faibles de population issus des différentes sources de données disponibles (notifications spontanées, DTA, DRAMES, OPPIDUM, OSIAP), l'ensemble des informations converge vers le même constat qui est l'émergence d'un usage problématique du tramadol non négligeable en population générale dans le cadre d'une prise en charge de la douleur, mais également chez les usagers de drogues.

(Voir aussi Roussin, 2015 et Chenaf, 2016).

TRAMADOL ET SEVRAGE : DONNÉES DU RÉSEAU D'ADDICTOVIGILANCE

Plus de 50 % des syndromes (ou signes) de sevrage au tramadol concernent des prises à doses thérapeutiques, parfois pendant une période très courte (inférieure à une semaine). Depuis la première période des enquêtes OPPIDUM comme OPEMA, les sujets consommant uniquement du tramadol sont des usagers dépendants de cette substance consommée quotidiennement à dose thérapeutique. Par ailleurs, plus de la moitié des sujets consommant du tramadol inclus dans les enquêtes OPPIDUM et OPEMA déclarent ressentir une souffrance à l'arrêt.

L'analyse des signes de sevrage décrits dans les déclarations spontanées du réseau d'addictovigilance sur une période de 6 ans (226 citations de signes de sevrage), fait apparaitre que les signes "psychologiques et psychiques» (principalement troubles et symptômes de l'anxiété) sont plus fréquemment retrouvés que les signes "physiques" (essentiellement douleurs et sueurs). Les signes de sevrage "psychologiques et psychiques" peuvent être à l'origine d'une prise persistante du tramadol comme cela est d'ailleurs parfois clairement précisé.

Usage problématique de la poudre d'opium

Les alcaloïdes de l'opium sont rapidement métabolisés par l'organisme principalement en morphine et en morphine-6-glucuronide, environ 50 fois plus actif que le composé parent.

Le taux de notifications impliquant la poudre d'opium est faible mais en augmentation passant de 0,25 % en 2012 à 0,51 % en 2015.

Parmi les cas de la dernière période de l'enquête d'addictovigilance (2012-juin 2016), les femmes sont très majoritairement représentées (75 %) et l'âge moyen est de 51 ans.

Lorsqu'il est renseigné, l'effet recherché est uniquement antalgique dans 83 % des cas, "autre" dans 8 % et les deux dans 8 % des cas.

La forme galénique utilisée est principalement la gélule (59 %) avec 5 cas de détournement de la voie d'administration.

Des antécédents psychiatriques sont associés dans 31 % des cas, le plus fréquent étant des troubles anxio-dépressifs. Des antécédents d'abus ou des prises excessives concomitantes d'autres psychotropes (principalement médicamenteux) sont associés dans 59 % des cas.

Les 5 cas de détournement de la voie d'administration concernent 4 hommes et 1 femme d'âge inférieur à l'âge moyen, à visée récréative connue pour 3 d'entre eux.

Un nomadisme médical et/ou une falsification d'ordonnance est rapporté dans environ 9 % des notifications spontanées et une automédication dans 14 %.

Des signes de sevrage, principalement des troubles neuropsychiques sont rapportés dans 20 % des cas et une tentative de sevrage ou de diminution de dose dans 46 % des cas, dont environ la moitié est réalisée à l'hôpital.

Un décès dans un contexte de surdosage à visée antalgique est également rapporté.

Usage problématique de l'oxycodone

Entre 2006 et 2017, l'oxycodone est l'antalgique opioïde dont la consommation a le plus fortement augmenté (+ 738 %). En 2017, il est le deuxième antalgique opioïde fort consommé, très proche de la morphine, mais reste loin derrière le tramadol et la codéine.

En parallèle, entre 2006 et 2015, la part des notifications impliquant l'oxycodone rapportées au réseau d'addictovigilance est en constante augmentation avec une accentuation du phénomène en 2013.

Au cours de la période 2013-2015, les notifications impliquent majoritairement des hommes (60 %), d'âge moyen 40-45 ans. Une comorbidité psychiatrique est présente dans 36 % des cas, principalement des troubles anxieux et/ou dépressifs et des antécédents de trouble d'usage de substance dans 41,2 % des cas.

L'origine de la consommation est le traitement d'une douleur dans 84 cas (73,7 %). Il s'agit de douleurs mixtes (39,3 %), de douleurs neuropathiques (36,9 %), de fibromyalgies (7,1 %), de douleurs cancéreuses (4,7 %), de douleurs par "excès de nociception" (4,8 %) et de syndromes douloureux diffus (2,4 %) (non précisé dans les autres cas).

L'obtention de l'oxycodone est illégale dans 18,4 % des notifications renseignées.

Dans 31,6 % des notifications, une hospitalisation pour sevrage en oxycodone suite à une réévaluation du traitement contre une douleur chronique est rapportée (à l'exception d'un cas suite à un usage récréatif). Parmi ces hospitalisations pour sevrage, l'oxycodone est le seul opioïde consommé dans 83 % des cas. La durée de consommation varie entre un an et huit ans (médiane de 3 ans).

Un usage récréatif hors contexte douloureux est rapporté dans 32 cas (7 %) impliquant des hommes plus jeunes (âge médian de 27 ans) et une utilisation hors AMM de l'oxycodone en tant que médicament de substitution aux opioïdes dans 1,7 % des cas.

Usage problématique du fentanyl à action prolongée / patch transdermique

Entre 2010 et 2015, le taux de cas de trouble de l'usage du fentanyl transdermique (patch) a été multiplié par 10. Cependant, il reste l'antalgique opioïde le moins cité (0,4 %).

L'analyse de ces cas met en évidence deux profils de consommation :

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

Le mode d'obtention quand il est renseigné est la prescription médicale (64 %), une ordonnance falsifiée (10 %), un vol/marché noir/don (7 %), une autoprescription (2 %), non prescrit mais sans autre information (2 %).

Concernant le fentanyl obtenu par prescription médicale, l'indication lorsqu'elle est connue, est une douleur chronique (89,6 %) et une douleur aiguë en hors AMM (10,4 %). Parmi les douleurs chroniques sont mentionnées les douleurs lombaires et neuropathiques (65,2 %), "autres" notamment fibromyalgie (18,8 %) et cancéreuses (8,7 %).

Un détournement de la voie d'administration est rapporté dans 13 % des cas.

Un sevrage hospitalier est mentionné dans 40 % des notifications et une intoxication dans 27 cas (18 %) dont 25 graves (hypotension artérielle, coma, dépression respiratoire, etc…). Huit décès issus des notifications spontanées sont rapportés en plus de ceux des enquêtes DRAMES et DTA.

Usage problématique du fentanyl à action rapide / transmuqueux

L'analyse des notifications d'abus et de dépendance rapportées au réseau d'addictovigilance entre 2013 et 2015 met en évidence une prescription du fentanyl à action rapide dans des indications et/ou des conditions non autorisées par l'AMM. En d'autres termes, des cas d'abus et de dépendance sont rapportés chez des patients qui n'auraient pas dû être exposés au fentanyl à action rapide[1].

Les fentanyl à action rapide sont ainsi utilisés hors AMM dans des douleurs chroniques et/ou non cancéreuses (52 %), avec un traitement de fond opioïde inexistant ou insuffisant (24 %) ou à des doses excessives (26 %). Cet usage hors AMM était déjà observé lors des enquêtes précédentes (Gibaja et coll, 2015).

Les notifications impliquent autant de femmes que d'hommes et l'âge médian est de 47,5 ans. Des antécédents psychiatriques sont rapportés dans 28 % des cas, et des antécédents d'abus, antérieurs ou concomitants, ne sont présents que dans 24 % des cas. La notion de nomadisme médical et/ou falsification d'ordonnances est observée dans 18 % des cas.

Dans un peu plus de la moitié des cas rapportés, il est fait état d'un sevrage ou d'une diminution de doses dont 43 % réalisés en milieu hospitalier.

Dans l'étude DANTE (voir chapitre 3.), le nombre de sujets n'ayant pas toutes leurs prescriptions de fentanyl à action rapide associées à un antalgique fort d'action longue (à plus ou moins 30 jours) est passé de 21,9 % des sujets ayant eu au moins une délivrance de fentanyl transmuqueux en 2006 à 24 % en 2015. Ces résultats confortent ceux du réseau d'addictovigilance qui rapportent une utilisation hors cadre de l'AMM.

(1) Pour rappel, les spécialités à action rapide de fentanyl transmuqueux sont indiquées dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, chez les patients adultes recevant déjà un traitement de fond opioïde pour les douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

Usage problématique du sulfate de morphine

Le sulfate de morphine est l'antalgique opioïde fort le plus consommé en ville et ayant le taux de notifications le plus important ; en particulier la spécialité Skénan qui représente 81 % des notifications.

Deux populations sont représentées dans les notifications.

La première comprend des sujets ayant développé une dépendance primaire à la suite de la prescription de sulfate de morphine comme antalgique. Dans la dernière mise à jour de l'enquête (2013-2016) cette population représente 16,2 % des notifications (7,2 % lors de l'enquête 1996-2013). Ces sujets sont âgés en moyenne de 43,7 ans. La voie d'administration n'est pas détournée.

La deuxième comprend des usagers de drogues consommant du sulfate de morphine soit en usage récréatif, soit en tant que médicament de substitution aux opioïdes. Il s'agit principalement d'hommes (70 %) plus jeunes (âge médian entre 35 et 38 ans). Dans plus de la moitié des cas, la voie d'administration est détournée par voie injectable et de fortes doses sont consommées. Le sulfate de morphine est obtenu par deal ou achat dans la rue dans 53,6 % des cas et par prescription médicale dans 46,2 %. Une polyconsommation de substances psychoactives et un nomadisme médical sont fréquemment associés. Les complications rapportées sont infectieuses, neurologiques et vasculaires (voir aussi Peyrière, 2016, 2013).

La prescription de morphine aux usagers d'opioïdes est ancienne et précède à la mise sur le marché des médicaments de substitution aux opioïdes (méthadone et buprénorphine haut dosage) au milieu des années 1990. Ce qui explique, entre autre, la plus forte proportion d'usage de morphine par les usagers de drogues, par rapport aux autres antalgiques opioïdes.

ANALYSE DES SERINGUES USAGÉES

Une étude réalisée en 2014 par le CEIP-A de Marseille a analysé le contenu de 254 seringues collectées dans 9 points différents (automates, rues et centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues [CAARUD]). En moyenne, une à 3 substances par seringue ont été retrouvées. Les principales substances étaient la cocaïne, la buprénorphine, le méthylphénidate et les cathinones (respectivement 57 %, 56 %, 39 % et 19 % des seringues). La morphine a été détectée dans 9 % des seringues et l'héroïne dans 1 % des seringues (Nordmann, 2015).

Tout cas d'usage problématique d'un antalgique opioïde doit faire l'objet d'une notification auprès du CEIP-A de votre région **http://www.addictovigilance.fr/centres**

6

LES ACTIONS EN PLACE POUR FAVORISER LE BON USAGE ET RÉDUIRE LES RISQUES

- **Maintenir une surveillance sanitaire** **39**
- **Renforcer l'information sur les médicaments, adapter leur disponibilité et leur encadrement** **39**
- **Mise à disposition de la naloxone, antidote des surdoses aux opioïdes, pour les patients et leur entourage** **40**
- **Renforcer la communication** **40**

Maintenir une surveillance sanitaire

- L'ANSM surveille de manière renforcée les antalgiques opioïdes les plus consommés : la codéine, la poudre d'opium, le tramadol, l'oxycodone, le sulfate de morphine, le fentanyl transdermique et le fentanyl à action rapide. Un bilan des suivis est régulièrement effectué et présenté à l'ANSM (Comités techniques de pharmacovigilance et d'addictovigilance).
- Les antalgiques opioïdes font en plus l'objet d'un focus dans chaque enquête annuelle du réseau d'addictovigilance (DRAMES, OPPIDUM, OSIAP, Soumission chimique), en plus de celles qui leur sont spécifiques (DTA et ASOS)[1].
- L'ANSM a financé une étude sur l'utilisation des antalgiques en France et son évolution au cours des dix dernières années. Il s'agit de l'étude DANTE (une Décennie D'ANTalgiques En France) réalisée par le réseau d'addictovigilance sous la coordination du CEIP-A de Bordeaux. Cette étude comporte quatre parties : un état des lieux de la consommation des antalgiques en France de 2006 à 2015 (voir résultats chapitre 3.1), une étude observationnelle sur l'automédication par antalgiques de prescription médicale facultative (voir résultats chapitre 3.3), l'analyse des données de consommation des antalgiques à partir des ventes et des données de délivrance (en cours), et une analyse du mésusage des antalgiques d'après les données de l'assurance maladie (en cours).
- L'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) a été créé en novembre 2017 à partir de travaux financés par l'ANSM. Il a pour missions principales de participer à la pharmacosurveillance et de promouvoir le bon usage des médicaments antalgiques en France[2].
- L'ANSM surveille, analyse les erreurs médicamenteuses et propose le cas échéant, en concertation avec les laboratoires, des solutions pour réduire ces risques (exemple des patchs de fentanyl et du tramadol chez l'enfant).

Renforcer l'information sur les médicaments, adapter leur disponibilité et leur encadrement

- L'information des résumés des caractéristiques, notice et étiquetage des médicaments est mise à jour en fonction des nouvelles données.
- Les documents d'information sur les médicaments diffusés par les laboratoires pharmaceutiques auprès des professionnels de santé sont systématiquement validés par l'ANSM en amont. La publicité auprès du grand public des médicaments sur prescription médicale est interdite en France.
- L'ANSM rencontre les laboratoires afin qu'ils développent et mettent à disposition des présentations plus sûres et mieux adaptées aux patients cibles :
  - Durogésic®, dispositif transdermique : changement de l'aspect visuel des patchs pour améliorer leur visibilité et réduire le risque d'erreur médicamenteuse (modification de l'étiquetage le 15/12/2016).
  - Oramorphe® : développement de présentation unidose à faible dosage (1 et 2 mg) permettant une utilisation pédiatrique plus adaptée (en cours).
  - Tramadol® : développement d'une formulation moins concentrée avec une pipette en mg permettant une utilisation pédiatrique plus adaptée (en cours).
  - Oxynorm® 10 mg/ml, solution buvable : modification de la seringue orale qui était graduée en ml et qui passe en mg permettant une correspondance directe entre la posologie en mg et l'administration du médicament (en cours).
- Des dispositions réglementaires peuvent également être prises pour réduire les risques les plus graves et assurer l'usage sécurisé des antalgiques opioïdes : face à la persistance des cas graves d'abus et d'usage détournés des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine, par des adolescents et jeunes adultes, ces médicaments ont été inscrits sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance (arrêté du 12 juillet 2017).

(1) ASOS (Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées), DTA (Décès Toxiques par Antalgiques), DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)
(2) http://www.ofma.fr/

Mise à disposition de la naloxone, antidote des surdoses aux opioïdes, pour les patients et leur entourage

- La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a rendu dès 2015 (12 février) un avis favorable à la mise à disposition de la naloxone, forme nasale et injectable, accompagnée d'une formation des usagers, de leur entourage et des professionnels de santé. Cette mise à disposition, prévue initialement pour les usagers de drogues doit également permettre un accès large pour les patients traités par opioïdes.
- L'ANSM a permis la mise à disposition de la naloxone prête à l'emploi pouvant être utilisée hors structure de soins et en l'absence de professionnel de santé :
  - Mise à disposition précoce de la spécialité Nalscue, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose par l'octroi d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation de cohorte (ATUc) (26/07/2016).
  - Octroi de plusieurs autorisations de mise sur le marché : Nalscue, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (28/07/2017), Nyxoïd 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (11/11/2017), Naloxone Adapt 1,8 mg et 3,6 mg, solution pour spray nasal (27/03/2018), Prenoxad, 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie (08/08/2018), Ventizolve 1,4 mg/dose, solution pour spray nasal (08/10/2018).
  - Exonération de la prescription médicale obligatoire pour ces spécialités afin qu'elles puissent être délivrées sans ordonnance dans les pharmacies.
  - Validation de documents de formation et d'information à l'attention des professionnels de santé, des patients et de leur entourage sur le bon usage de ces spécialités.
- Mise en ligne de plusieurs points d'information (27/07/2016, 23/12/2016, 28/07/2017, 08/01/2018).

Renforcer la communication

- L'ANSM publie des points d'information sur les risques liés aux médicaments dont les antalgiques opioïdes, lorsque la surveillance sanitaire met en avant l'apparition ou la persistance d'un risque. Ces points d'information sont également diffusés à un réseau de professionnels de santé. Exemples de point d'information sur les antalgiques opioïdes :
  - Génériques de dispositifs transdermiques contenant du fentanyl (10/12/2008).
  - Médicaments contenant du dextropropoxyphène :
    - Fin de la réévaluation européenne - Retrait progressif de l'association dextropropoxyphène / paracétamol (25/06/2009).
    - Nouvelles données américaines concernant le risque cardiaque chez des volontaires sains (22/11/2010).
    - Retrait progressif de l'AMM (20/07/2010).
    - Retrait du marché le 1er mars 2011 (13/02/2011).
    - Retrait du produit (01/03/2011).
  - Fentanyl transmuqueux : rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications (25/09/2013).
  - Fentanyl Dispositifs Transdermiques : risque d'exposition accidentelle pouvant mettre en jeu le pronostic vital (25/06/2014).
  - Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone (30/10/2014).
  - Solution buvable de tramadol chez l'enfant : attention aux erreurs médicamenteuses (16/06/2016).
  - Durogesic® (fentanyl) : changement de couleur du patch pour limiter les risques d'erreur médicamenteuse (15/12/2016).
  - Publication de la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphane, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance (17/07/2017).
  - Mise en ligne des fiches sur le bon usage des antalgiques élaborées par OFMA en partenariat avec l'ANSM dans le cadre de la semaine de sécurité des patients du 26 au 30 novembre 2018 (Annexe 6).
  - Tramadol : augmentation du nombre de décès, des cas d'abus et de dépendance (à venir).
- Le 11 mai 2017, l'ANSM a organisé une journée d'échange partenarial sur l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France, en réunissant des instances de santé (ANSM, DGS, MILDECA, CNAMTS, HAS, INCa, Anses), des sociétés savantes (SFAR, SFEDT, SFAP), des associations de patients (LCC, AFPric, AFVD), ainsi que l'OFDT et ELSA France. Cette journée a permis de faire un état des lieux des données disponibles en présence de toutes les parties prenantes. Le compte-rendu de cette journée est consultable en ligne sur le site internet de l'ANSM[1].

(1) https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7eeb7817c7212668cafbac08023063c8.pdf

7

LES ACTIONS À METTRE EN PLACE POUR AMÉLIORER LE BON USAGE ET RÉDUIRE LES RISQUES

Mesures ayant émergé lors de la journée d'échange partenarial du 11 mai 2017 ..... **p 42**

- Renforcer la formation des professionnels de santé sur la prescription et la délivrance des antalgiques opioïdes ..... p 42
- Améliorer le parcours de soins ..... p 42
- Améliorer la diffusion de l'information auprès des professionnels de santé ..... p 42
- Améliorer la diffusion de l'information auprès du grand public ..... p 42
- Améliorer les connaissances ..... p 42

Mesures ayant émergé lors de la journée d'échange partenarial de l'ANSM du 11 mai 2017

RENFORCER LA FORMATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ SUR LA PRESCRIPTION ET LA DÉLIVRANCE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

- Formation des professionnels de santé (médecins généralistes, médecins de la douleur, oncologues, radiothérapeutes, chirurgiens-dentistes, médecins addictologues, médecine d'urgence, médecins du travail, pharmaciens hospitaliers et officine, infirmiers hospitaliers et libéraux, étudiants en médecine, pharmacie et dentaire) et des étudiants.
- Formation sur les différents types de douleurs, les traitements, les risques, les recommandations, l'objectif de prise en charge globale, la nécessité d'interdisciplinarité, la sémiologie de l'abus / la dépendance / le mésusage et les stratégies de dépistage.

AMÉLIORER LE PARCOURS DE SOINS

- Prise en charge globale de la douleur et de la souffrance :
  - Prendre en compte la douleur physique et psychologique.
  - Faciliter la prise en charge non médicamenteuse (psychothérapie, hypnothérapie, kinésithérapie, acupuncture, soutien psychologique, sophrologie, méditation…).
  - Préciser les critères les plus pertinents d'évaluation de la douleur chronique et donc de l'efficacité d'un traitement antalgique.
  - Prendre en compte le risque de mésusage, d'abus et de dépendance dans l'évaluation globale.
  - Réévaluer le traitement au bout de 3 mois au maximum dans la douleur chronique et envisager son arrêt en cas d'inefficacité.
- Développer les échanges interdisciplinaires entre professionnels de santé (pharmacien/médecin généraliste-médecine d'urgence-spécialistes-médecin du travail / addictologue).
- Anticiper les conséquences du développement des hospitalisations à domicile (HAD) et de la prise en charge en ambulatoire avec par exemple des ordonnances de sortie "protocolisées".
- Superviser la gestion de la douleur à domicile : les médecins généralistes et les infirmiers libéraux peuvent évaluer la douleur et le traitement en faisant le lien avec le primoprescripteur et faire des recommandations de bon usage auprès des patients.

AMÉLIORER LA DIFFUSION DE L'INFORMATION AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

- Relayer les recommandations des sociétés savantes par les agences de santé et les Comité de Lutte contre la Douleur (CLUD et inter-CLUD) qui sont des relais hospitaliers importants d'information sur la douleur et les antalgiques.
- Diffuser l'information via :
  - Le logiciel d'aide à la prescription.
  - Les délégués ou les médecins conseils de l'Assurance maladie.
  - La mise en place d'interfaces mutualisées avec les médecins, les structures douleur chronique, les médecins addictologues et les agences de santé pour que l'information soit facile d'accès et regroupée.

AMÉLIORER LA DIFFUSION DE L'INFORMATION AUPRÈS DU GRAND PUBLIC

- Informer les patients sur les différents types de douleurs, de traitements, de recommandations et de parcours de soins.
- Faire connaître les structures et consultations de prise en charge de la douleur et les centres d'addictologie.
- Mieux informer sur les idées reçues et les craintes autour de ces traitements.

AMÉLIORER LES CONNAISSANCES

- Élaboration de recommandations sur le bon usage des opioïdes faibles et dans les douleurs aiguës.
- Promouvoir la recherche et les essais cliniques sur les antalgiques pour élargir l'arsenal thérapeutique.
- Identifier les populations à risque de mésusage et d'intoxication.
- Identifier la part de l'automédication familiale et améliorer les connaissances des usagers pour réduire les risques.
- Élargir l'accès à la naloxone aux patients douloureux traités par antalgiques opioïdes.
- Prendre en compte le risque d'abus, de dépendance et de mésusage dans l'évaluation du service médical rendu (SMR) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- **Académie nationale de médecine :**

  Rapport sur les douleurs chroniques en France. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour une meilleure prise en charge des malades.
  http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/10/apr%C3%A8s-vote-Rapport-Douleurs-chroniques-12-10-2018-2.pdf

- **Barreau, Chenaf, Kabore, Bertin, Delorme, Riquelme-Arbre, Eschalier, Ardid, Delage, Authier.**

  Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. La lettre du pharmacologue. Vol.31-n°4, 2017 : 110-112.

- **Califf, Woodcock, Ostroff.**

  A Proactive Response to Prescription Opioid Abuse. N Engl J Med 2016; 374:1480-1485

- **Chenaf, Kabore, Delorme, Pereira, Mulliez, Roche, Eschalier, Delage, Authier.**

  Codeine Shopping Behavior in a Retrospective Cohort of Chronic Noncancer Pain Patients: Incidence and Risk Factors. The Journal of Pain, Vol 17, No 12 (December), 2016: pp 1291-1301

- **Chenaf (a), Kabore, Delorme, Pereira, Mulliez, Roche, Eschalier, Delage, Authier.**

  Codein shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non cancer pain patients: incidence and risk factors. The journal of pain, Vol17,No12,2016:1291-1301

- **Chenaf (b), Kabore, Delorme, Pereira, Mulliez, Roche, Eschalier, Delage, Authier.**

  Incidence of tramadol shopping behavior in a retrospective cohort of chronic non-cancer pain patients in France. Pharmacoepidemiology and drug safety 2016b; 25: 1088–1098

- **Chenaf, Kabore, Delorme, Pereira, Mulliez, Zenut, Delage, Ardid, Eschalier, Authier.**

  Prescription opioid analgesic use in France: Trends and impact on morbidity-mortality. European Journal of Pain. 2018 Jul 27

- **Gibaja, Tournebize, Javot, Daveluy, Kahn.**

  Mésusage du fentanyl à libération immédiate : quand la dépendance s'installe. Le courrier des addictions (17) n°3-juillet- août-septembre 2015

- **Hider-Mlynarz, Cavalié, Maison.**

  Trends in Analgesic Consumption in France Over the last 10 Years and Comparison of Patterns Across Europe. Br J Clin Pharmacol. 2018 Mar 7.

- **Lapeyre-Mestre, Gony, Carvajal, Macias, Conforti, D'Incau, Heerdink, Van der Stichele, Bergman.**

  A European Community Pharmacy-Based Survey to Investigate Patterns of Prescription Fraud through Identification of Falsified Prescriptions. Eur Addict Res 2014;20:174–182

- **Morley, Ferris, Winstock, Lynskey.**

  Polysubstance use and misuse or abuse of prescription opioid analgesics: a multi-level analysis of international data. Pain. 2017 Jun;158(6):1138-1144

- **Nordmann, Nefau, Micallef, Duplessy, Catusse, Elisabeth Frauger.**

  Analyse des seringues usagées : un reflet de la consommation de substances psychoactives par les usagers de drogues par voie intraveineuse ? Thérapie, 2016.

- **Pauly, Lapeyre-Mestre, Braunstein, Rueter, Thirion, Jouanjus, Micallef.**

  Detection of signals of abuse and dependence applying disproportionality analysis. Eur J Clin Pharmacol (2015) 71:229–236

- **Peyriere, Eiden, Micallef, Lapeyre-Mestre, Faillie, Blayac.**

  Slow-Release Oral Morphine Sulfate Abuse: Results of the Postmarketing Surveillance Systems for Psychoactive Prescription Drug Abuse in France. Eur Addict Res 2013; 19:235–244

- **Peyriere, Nogue, Eiden, Frauger, Charra, Picot.**

  Evidence of slow-release morphine sulfate abuse and diversion: epidemiological approaches in a French administrative area. Fundamental & Clinical Pharmacology 30 (2016) 466-475

- **Ponté, Lepelley, Boucherie, Mallaret, Lapeyre-Mestre, Pradel, Micallef.**

  Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries.
  Drug and Alcohol Dependence 187 (2018) 88–94

- **Roussin, Bouyssi, Pouché, Pourcel, Lapeyre-Mestre.**

  Misuse and Dependence on Non-Prescription Codeine Analgesics or Sedative H1 Antihistamines by Adults: A Cross-Sectional Investigation in France. PLoS One. 2013 Oct 3;8(10)

- **Roussin, Doazan-d'Ouince, Géniaux, Halberer.**

  Evaluation of Abuse and Dependence in Addiction Monitoring Systems: Tramadol as an example. Thérapie 2015 Mars-Avril; 70 (2): 213-221

- **SFAR :**

  Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire
  http://sfar.org/wp-content/uploads/2016/08/2-Reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire.pdf

- **SFEDT :**

  Recommandations sur l'utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse
  http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/recos_opioides_forts_sfetd_version_longue.compressed.pdf

ANNEXE 1

Résumé des recommandations de bonne pratique clinique de la Société Française d'Évaluation et de Traitement de la Douleur (SFEDT) de janvier 2016 sur l'Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse (DCNC) chez l'adulte.

RECO 1 : LES OPIOÏDES FORTS ONT MONTRÉ UNE EFFICACITÉ MODÉRÉE DANS LE SOULAGEMENT DES DCNC DANS LES ÉTIOLOGIES SUIVANTES :

- les douleurs arthrosiques des membres inférieurs ;
- les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) ;
- les 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.

RECO 2 : IL EST RECOMMANDÉ D'INTRODUIRE LES OPIOÏDES FORTS UNIQUEMENT APRÈS :

1. Un diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques.
2. Echec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées (voir tableau 4).
3. Prise en charge globale du patient comprenant au minimum une prise en charge psychologique chez les patients présentant une comorbidité dépressive ou anxieuse, une prise en charge sociale, professionnelle et rééducative pour les douleurs arthrosiques et les lombalgies chroniques.
4. Décision et objectifs partagés avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des évènements indésirables encourus devant s'intégrer dans un contrat de soin entre le médecin prescripteur et le patient.

RECO 3 : IL EST RECOMMANDÉ DE NE PAS UTILISER D'OPIOÏDES FORTS DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES DITES DYSFONCTIONNELLES ET NOTAMMENT DANS LA FIBROMYALGIE.

RECO 4 : IL EST RECOMMANDÉ DE NE PAS UTILISER D'OPIOÏDES FORTS DANS LE TRAITEMENT DES CÉPHALÉES PRIMAIRES ET NOTAMMENT DE LA MIGRAINE.

RECO 5 : 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

À titre indicatif, le seuil de 30 % d'amélioration ou une réduction de 2 points sur une échelle de 10 points sont considérés comme une amélioration modérée, mais cliniquement significative.

RECO 6 : IL EST RECOMMANDÉ DE NE PAS DÉPASSER 150 MG D'ÉQUIVALENT MORPHINE/J. UN AVIS SPÉCIALISÉ EST RECOMMANDÉ AU-DELÀ DE 150 MG.

RECO 7 : TOUS LES OPIOÏDES FORTS SEMBLENT SIMILAIRES EN TERMES D'EFFICACITÉ, QUELLE QUE SOIT L'INDICATION. A CE JOUR, IL N'EST PAS RECOMMANDÉ D'UTILISER UN OPIOÏDE FORT PLUS QU'UN AUTRE.

Toutefois le choix doit prendre en considération :

- La facilité de titration
- Le coût (Tableau 7)
- Les effets indésirables présentés par le patient
- Les données actuelles de la science
- Les AMM
- Le remboursement du traitement

RECO 8 : Les effets indésirables digestifs sont fréquents sous opioïdes forts. L'arrêt de traitement par opioïdes forts pour effets indésirables est plus fréquent que l'arrêt pour inefficacité. Il est fortement recommandé de prévenir les effets indésirables les plus fréquents (constipations, nausées, vomissements) par un traitement symptomatique anticipé, systématiquement proposé sur l'ordonnance.

RECO 9 : IL EST FORTEMENT RECOMMANDÉ DE RECHERCHER DES FACTEURS DE RISQUE DE MÉSUSAGE DES OPIOÏDES AVANT TOUTE PRESCRIPTION D'OPIOÏDES FORTS.

Les facteurs de risque de mésusage sont connus. L'outil "Opioid Risk Tool" est un outil de dépistage simple et rapide qui permet de dépister le risque potentiel d'addiction. L'existence de facteurs de risque n'interdit pas la prescription, mais justifie une attention et un suivi renforcés.

RECO 10 : 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.

RECO 11 : FACE À UNE ADDICTION OU MÉSUSAGE PROBABLES D'UN OPIOÏDE FORT, IL EST RECOMMANDÉ DE DEMANDER UN AVIS SPÉCIALISÉ.

À titre indicatif, il peut s'agir d'un addictologue, d'un centre d'évaluation et de traitement de la douleur ou d'un psychiatre.

RECO 12 : Chez les patients traités par opioïdes forts pour une DCNC, il est recommandé de prendre un avis spécialisé dans les situations suivantes :

- **Avant la prescription :**
  1. En l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques.
  2. En cas de comorbidité psychiatrique associée.
  3. Devant la présence de facteurs de risque de mésusage.
- **Pendant la prescription :**
  4. Face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde.
  5. Au-delà de 3 mois de traitement.
  6. Au-delà de 150 mg d'équivalent morphine Accord fort

RECO 13 : 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.

RECO 14 : Il est recommandé de ne pas utiliser les formes de fentanyl transmuqueux (libération rapide) dans la prise en charge des DCNC.

RECO 15 : Il est recommandé d'évaluer à chaque renouvellement d'ordonnance les bénéfices et les risques de la poursuite du traitement par opioïdes forts. Cette évaluation conditionnera la poursuite du traitement. Cela a été spécifié au patient lors de l'initiation du traitement par opioïdes forts.

Version complète avec méthodologie : http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/recommandations/recos_opioides_forts_sfetd_version_longue.compressed.pdf

ANNEXE 2

Mise au point - Prise en charge des douleurs de l'adulte modérées à intenses. Recommandations après le retrait des associations dextropropoxyphène/paracétamol et dextropropoxyphène/paracétamol/caféine - SFR, SFEDT et Afssaps.

MESSAGES-CLÉS

- L'évaluation globale de la douleur ressentie par le patient ainsi que le bilan des traitements pris, qu'ils soient prescrits ou l'objet d'une automédication, sont les démarches préalables indispensables à la prise en charge de la douleur.
- Le choix du traitement des douleurs nociceptives est guidé par l'intensité de la douleur et le caractère aigu ou chronique de celle-ci. Il prend en compte l'efficacité et le profil de risque du traitement antalgique au regard du terrain, de l'âge du patient et des traitements concomitants, afin d'anticiper et de prévenir les risques d'effets indésirables.
- **Douleurs aiguës nociceptives :**
  - Douleur légère à modérée :
    - Paracétamol à dose optimale (dose minimale efficace).
  - Douleur modérée à intense :
    - Anti-inflammatoire non stéroïdien à dose antalgique en cure courte, en l'absence de contre-indication

    OU
    - Traitement antalgique de palier II.
  - Douleur intense :

    Traitement antalgique de palier II, ou de palier III dans les douleurs très intenses, selon l'urgence à obtenir un soulagement et le contexte clinique.
- **Douleurs chroniques avec composante nociceptive :**
  - L'arrêt du traitement par l'association dextropropoxyphène/paracétamol (DXP/P) ou dextropropoxyphène/paracétamol/caféine (DXP/P/C) doit être l'opportunité de réévaluer la douleur, les attentes du patient et la prise en charge médicamenteuse.
  - Douleur contrôlée avec 2 et 4 gélules par jour de DXP/P ou DXP/P/C :
    - Paracétamol à dose optimale (dose minimale efficace).
    - En cas d'efficacité insuffisante : Traitement antalgique de palier II à dose faible et titration progressive.
  - Douleur contrôlée avec une posologie supérieure à 4 gélules par jour DXP/P ou DXP/P/C :

  Traitement antalgique de palier II à dose moyenne, avec ou sans complément de paracétamol sans dépasser une dose totale de 3 ou 4 g de paracétamol par jour.

  Le traitement doit être réévalué après une semaine : la dose du traitement antalgique de palier II peut être augmentée progressivement et la dose du complément de paracétamol diminuée en conséquence.
- Il est indispensable de rappeler au patient de se conformer à la prescription médicale et de ne pas prendre d'autres antalgiques sans avis médical, pour éviter notamment le risque de surdosage lorsqu'une même substance active, telle que le paracétamol, le tramadol, la codéine ou un anti-inflammatoire non stéroïdien, est présente dans plusieurs spécialités.

ANNEXE 3

Rapport de l'Académie nationale de médecine : Les douleurs chroniques en France. Recommandations de l'Académie nationale de médecine pour une meilleure prise en charge des malades.

RÉSUMÉ

Près de 20 millions de français (environ 30 % de la population adulte) souffrent de douleurs chroniques rebelles aux traitements antalgiques conventionnels.

La France a été l'un des premiers pays déterminés à lutter contre la douleur chronique, en mettant en place plusieurs plans gouvernementaux.

Toutefois, l'état actuel fait apparaître de réelles menaces sur la prise en charge des malades douloureux chroniques, en raison :

- de départs prochains à la retraite de nombreux médecins spécialisés, qui avaient créé les "structures spécialisées douleur chronique" (SDC)
- et de grandes difficultés de recrutement de leurs successeurs.

L'Académie nationale de médecine émet les recommandations suivantes :

1. Consolider l'existence des 273 SDC pour les années à venir.
2. Désigner, au sein de chaque faculté de médecine, un "coordinateur universitaire douleur" rattaché à la sous-section "Thérapeutique-médecine de la douleur" du Conseil national des Universités ou à une des grandes disciplines universitaires concernant la douleur.
3. Veiller au renouvellement des équipes des SDC par :
   - des médecins ayant reçu une formation spécialisée transversale (FST) "Médecine de la douleur" , en plus de leur Diplôme d'études spécialisées (DES) d'origine,
   - d'autres soignants (infirmières, psychologues, physiothérapeutes…) ayant bénéficié d'une formation "douleur".
4. En plus de l'indispensable formation initiale de tous les médecins et soignants à la spécificité de la douleur chronique, faciliter l'accès à des formations complémentaires sur les nouvelles approches non médicamenteuses, technologiques et psycho-sociales.
5. Développer la recherche clinique et fondamentale translationnelle par la mise en place de choix stratégiques, politiques et organisationnels.

Version complète : http://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/10/apr%C3%A8s-vote-Rapport-Douleurs-chroniques-12-10-2018-2.pdf

ANNEXE 4

DTA : DÉCÈS TOXIQUES PAR ANTALGIQUES

Substances antalgiques décès directs (niveau 1 d'imputabilité (1.0 à 1.3)

Substances	2013 n = 76	2014 n = 67	2015 n = 82	2016 n = 84
tramadol	32 (42%)	32 (48%)	28 (34%)	**37** (44%)
morphine	23 (30%)	20 (30%)	26 (32%)	**22** (26%)
codéine	18 (24%)	6 (9%)	22 (27%)	**16** (19%)
oxycodone	5 (6,5%)	6 (9%)	8 (10%)	**8** (9,5%)
fentanyl	3	2	4	4
paracétamol	3	2	3	5
dihydrocodéine		1	2	1
prégabaline		2	1	1
dextropropoxyphène		1		1
kétamine				1
buprénorphine				1
Total[1]	**84**	**72**	**94**	**97**

DRAMES : DÉCÈS EN RELATION AVEC L'ABUS DE MÉDICAMENTS ET DE SUBSTANCES

Opioïdes Licites hors médicaments de substitution aux opioïdes décès directs 2012 à 2016 (niveau 1 d'imputabilité (1.0 à 1.3))

Substances	2012 n = 310	2013 n = 285	2014 n = 243	2015 n = 343	2016 n = 406
morphine	19	19	10[2]	16[2]	**25**[2]
tramadol	1	5	4	5	**7**
fentanyl	3	3	1	4	**5**
pholcodine	5	1	3	3	**2**
codéine	6	5	5	3	**12**
oxycodone	2	2		1	**6**
dextrométorphane					**1**
Total[1]	**36**	**35**	**23**	**32**	**58**

(1) Plusieurs substances peuvent être présentes dans le même cas
(2) Origine morphine connue dans 7 cas : 6 cas Skénan, 1 cas Actiskénan

ANNEXE 5

OSIAP : ORDONNANCES SUSPECTES – INDICATEURS D'ABUS POSSIBLE

Caractéristiques des ordonnances falsifiées d'antalgiques opioïdes sur la période 2010-2017

	Tramadol	Codéine	Sulfate de morphine	Oxycodone	Poudre d'opium	Fentanyl
Nombre de citations entre 2010 et 2017	616	504	397	77	65	60
Taux des OSIAP en 2017	12,3 %	8,4 %	2,9 %	1 %	0,9 %	0,5 %
Caractéristiques entre 2010 et 2017						
Taux H/F[4]	**44,6 %** / 42,4 %	39,9 % / **44,4 %**	**58,2 %** / 22,6 %	**56,9 %** / 29,3 %	27,7 % / **54,4 %**	**45 %** / 21,6 %
Age moyen	39,9 ans	44,1 ans	35,3 ans	39,7 ans	51,7 ans	46,5 ans
Type d'ordonnance :						
• Simple	**69,5 %**	**72,9 %**	11,5 %	16,7 %	**71,4 %**	9,5 %
• Bizone	11,2 %	11,2 %	24,7 %	21,4 %	16,7 %	21,4 %
• Hospitalière	11,2 %	8,8 %	15 %	16,7 %	0	16,7 %
• Sécurisée	8,0 %	7,2 %	**48,9 %**	**45,2 %**	11,9 %	**52,4 %**
Indicateurs de détournement :						
• Modification	7,6 %	6,1 %	3,3 %	4,1 %	**12,3 %**	6 %
• Rajout	4,7 %	4,3 %	3,3 %	4,1 %	4,9 %	4,5 %
• Quantité inadéquate	1,5 %	2,2 %	4,4 %	4,1 %	2,5 %	4,5 %
• Faute d'orthographe	3,6 %	2,7 %	2,4 %	4,1 %	1,2 %	6 %
• Ecriture	6,7 %	6,1 %	4 %	2,7 %	9,9 %	9 %
• Prescription non conforme	1,6 %	1,3 %	9 %	5,5 %	7,4 %	11,9 %
• Incohérence	1,1 %	0,9 %	2 %	2,7 %	1,2 %	1,5 %
• Vol	3,2 %	3,3 %	**16,5 %**	9,6 %	0	**16,4 %**
• Falsification	**50 %**	**49,6 %**	**35,4 %**	**28,8 %**	**43,2 %**	**28,4 %**
• Chevauchement	4,6 %	4,7 %	8,8 %	**15,1 %**	4,9 %	3 %
• Contexte	**14,2 %**	**18,8 %**	11 %	**19,2 %**	**12,3 %**	9 %
Principales Spécialités citées en 2017	• DCI (53 %) • Ixprim (25,8 %) • Topalgic (10,7 %)	• Dafalgan codéiné (41,3 %) • Codoliprane (21 %) • Klipal codéiné (20 %)	• Skénan (70 %)	• Oxynorm (54 %) • Oxycotin (31 %)	• Lamaline • Izalgi (1 citation)	• Durogesic (2 citations)

Pour toute ordonnance suspecte, merci de contacter le CEIP-A de Toulouse ou le CEIP-A de votre région.

(4) Reste "non renseigné"

ANNEXE 6

Je fais bon usage des médicaments
ANTIDOULEURS OPIOÏDES

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

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

Pour bien utiliser un antidouleur opioïde :

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

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

JE PRENDS DES MÉDICAMENTS ANTIDOULEURS À BON ESCIENT

semaine de la sécurité des patients

L'ESSENTIEL

pour assurer l'efficacité et limiter les risques

de mon traitement antidouleur

OFMA
OBSERVATOIRE FRANÇAIS DES MÉDICAMENTS ANTALGIQUES
www.ofma.fr

#BonUsageMédicamentsAntidouleurs

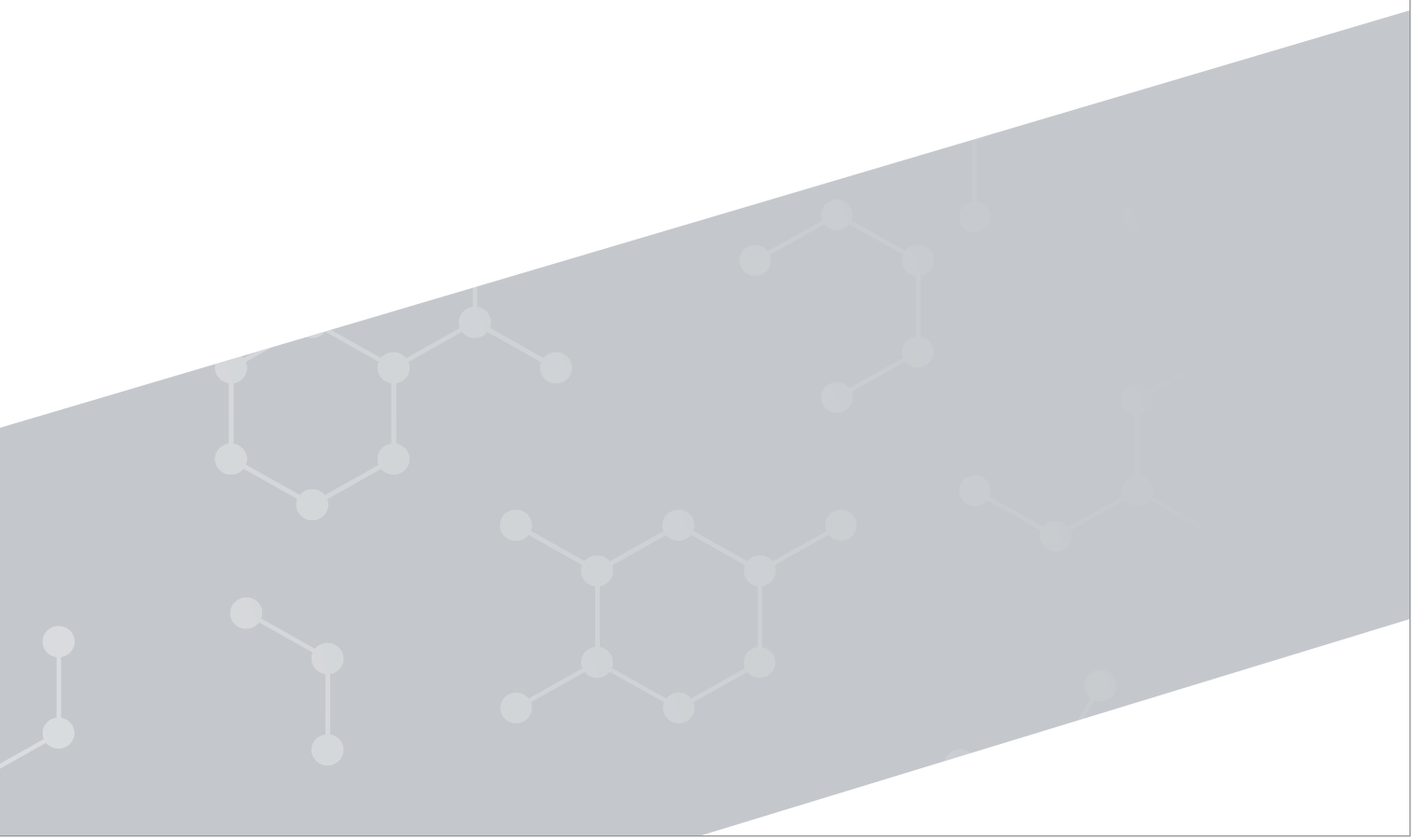
#BUMA

En partenariat avec : ansm, ARS, L'Assurance Maladie, SFETD, AFVD, SFSPO, Institut Analgesia

Je peux déclarer les effets indésirables des médicaments antidouleurs sur **signalement-sante.gouv.fr**

Je peux demander des renseignements sur mon traitement antidouleur à mon centre de pharmacovigilance ou d'addictovigilance sur **rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv** ou **addictovigilance.fr/centres**

Je peux consulter les notices et informations de référence des médicaments antidouleurs sur **base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr**



143/147, boulevard Anatole France
F-93285 Saint-Denis Cedex
Tél. : +33 (0) 1 55 87 30 00
@ansm

ansm.sante.fr

Conception : Dialogues Conseil - Impression : Bialec - Réf. : 1901466.