

MÉDICAMENTS ANTALGIQUES OPIOÏDES

Ce qu'il faut
SAVOIR

Ce qu'il faut
FAIRE

MÉDICAMENTS ANTALGIQUES OPIOÏDES : ce qu'il faut SAVOIR, ce qu'il faut FAIRE

.....
Directeur de publication : Nicolas Bonnet
Coordination : Nicolas Bonnet, Nicolas Authier
Secrétariat de rédaction : Maria Baraud
.....

Ont contribué à sa rédaction :

Nicolas Authier (OFMA, CHU Clermont-Ferrand), Anne Batisse (CEIP-A Paris), Célian Bertin (OFMA, CETD, Clermont-Ferrand), Nicolas Bonnet (RESPADD), Chouki Chenaf (OFMA, CHU Clermont-Ferrand), Amélie Daveluy (CEIP-A Bordeaux), Jessica Delorme (OFMA, CHU Clermont-Ferrand), Samira Djeddar (CEIP-A Paris), Catherine Duplessy (SAFE), Nathalie Fouilhé (CEIP-A Grenoble), Valérie Gibaja (CEIP-A Nancy), Adeline Giocanti (CEIP-A Marseille), Maryse Lapeyre Mestre (CEIP-A Toulouse), Michel Mallaret (CEIP-A Grenoble), Joëlle Micallef (CEIP-Addictovigilance de Marseille), Emma Pellin (RESPADD), Hélène Peyrière (CEIP-A Montpellier), Camille Ponté (CEIP-A Toulouse), Nathalie Richard (ANSM), Anne Roussin (CEIP-A Toulouse), Juliana Tournebize (CEIP-A Nancy), Anne-Priscille Trouvin (CETD Ambroise Paré).

© Edition Respadd, 2018, www.respadd.org

► Pour commander ce guide ou poser une question :
contact@respadd.org

Couverture et mise en page : Bernard Artal Graphisme
Achevé d'imprimer en octobre 2018 – Imprimerie Peau, Berd'huis
Dépôt légal : octobre 2018
Exemplaire gratuit, ne peut être vendu
ISBN 978-2-9550677-2-7 / EAN 9782955067727

Sommaire

	Page	Onglet
Avant-propos RESPADD	2	
Avant-propos OFMA	3	
Avant-propos Réseau français d'addictovigilance	4	
Définitions/rappels de notions	5	
Pharmacoépidémiologie	6	1
Addictovigilance	8	2
Bon usage des antalgiques opioïdes	13	3
• Indications des antalgiques opioïdes	13	
• La titration par voie orale	14	
• Caractéristiques pharmacocinétiques	14	
• Posologies	14	
• Rotation des antalgiques opioïdes	15	
• Contre-indications des antalgiques opioïdes	16	
• Effets indésirables des antalgiques opioïdes	16	
• Prévention des effets indésirables digestifs	16	
• Antalgiques opioïdes, grossesse/allaitement	17	
• Surdosage/overdose en antalgiques opioïdes	17	
• Bon usage des antalgiques opioïdes les plus prescrits	20	
Mésusage, tolérance et pharmacodépendance aux antalgiques opioïdes	23	4
Échelles d'évaluation de bon usage des antalgiques opioïdes	24	5
Recommandations de bon usage des médicaments antalgiques opioïdes	27	6
Syndrome de sevrage	30	7
Surdose et naloxone	32	8
Sulfate de morphine : risques spécifiques à son mésusage et réduction des risques	35	9
Ressources utiles	38	10
Annexes	41	11



▶ Avant-propos

La prescription sans restriction de médicaments contre la douleur au cours des années 1990 aux USA a atteint son point culminant pendant la campagne de Purdue Pharma visant à commercialiser l'OxyContin. Combinée à la résurgence de l'héroïne, notamment de la *black tar*, ce sont 20 ans après, plus de 70 000 décès par overdoses annuels, soit un pour 4 500 habitants. Cette tragédie a donné lieu à l'envoi par les services de médecine légale de courriers aux médecins prescripteurs, leur annonçant que, statistiquement, un de leur patient à qui ils avaient déjà prescrit un opioïde était décédé l'année précédente d'une surdose de médicament. Confrontés à cette statistique les médecins ont réduit leur prescription d'opioïdes d'un peu moins de 10 % par rapport aux médecins qui n'avaient pas reçu de lettre...

Cette crise sanitaire illustre parfaitement l'importance de l'indépendance des soignants face à l'industrie du médicament et la nécessité d'intervenir sur les déterminants de santé individuels en renforçant les compétences et connaissances en santé tant du patient et de son entourage que de l'ensemble des professionnels de santé. Agir en promotion de la santé, condition *sine qua non* pour promouvoir des comportements vertueux en santé, en intervenant précocement sur les situations à risque, en favorisant l'autonomie et en permettant à tous des choix éclairés fondés sur les preuves.

C'est l'enjeu de cette nouvelle publication du RESPADD, proposant aux professionnels les informations nécessaires pour un bon usage des médicaments antalgiques opioïdes, sous un format facile d'accès, mettant en valeur les connaissances et les actions qui en découlent. Partager informations et connaissances, expériences et pratiques, outils de prévention et indicateurs, tels sont les engagements que nous portons.

Anne Borgne
Présidente du RESPADD



▶ Avant-propos

Les antalgiques opioïdes sont consommés par environ 12 millions de Français chaque année. Bien que l'exposition à cette classe de médicaments soit relativement stable depuis plus de dix ans, l'évolution des hospitalisations pour intoxication aux antalgiques opioïdes et celle des décès est significativement en hausse en France. Par ailleurs, le nombre de Français traités par des antalgiques opioïdes forts (morphine, fentanyl ou oxycodone) a aussi presque doublé depuis 10 ans et cela principalement pour des douleurs non liées au cancer. Ces médicaments sont indispensables à la prise en charge optimale de certaines douleurs aiguës et chroniques dites par excès de nociception et notamment les douleurs liées au cancer.

Il faut néanmoins trouver un équilibre subtil entre sécuriser leur usage et faciliter leur accès pour les patients douloureux. C'est le rôle de chaque acteur de santé de participer à leur bon usage et d'informer le système de pharmacovigilance français (pharmacovigilance et addictovigilance) des complications liées à ces médicaments dont les plus graves sont la dépendance ou l'overdose.

Ce livret s'attache à donner aux professionnels de santé des informations essentielles sur ces médicaments pour bien les prescrire et accompagner leur délivrance de conseils de bon usage. Savoir les prescrire implique aussi de penser et de savoir, les déprescrire en cas d'inefficacité ou d'effets indésirables. C'est un des outils qui participera à prévenir une potentielle crise des opioïdes en France tout en assurant aux patients un soulagement de leur douleur grâce à un accès large et sécurisé à ces médicaments.

Pr Nicolas Authier
*Directeur Observatoire français
des médicaments antalgiques*

▶ Avant-propos

C' est avec plaisir que le Réseau français d'addictovigilance via ses 13 centres en région, participe à ce livret, mettant en lumière les données nationales d'addictovigilance, sans équivalent sur les analgésiques opioïdes.

Sans équivalent car cette vigilance est intégrée dans le dispositif sanitaire en lien avec la pluridisciplinarité des acteurs impliqués (équipes des CSAPA, CAARUD, Elsa, CETD...médecins libéraux, pharmaciens, médecins hospitaliers, équipes pénitentiaires, toxicologues analystes...), les usagers, les patients...

Sans équivalent car l'addictovigilance est une vigilance pharmacologique et médicale dédiée à l'abus, la pharmacodépendance, le détournement des substances psychoactives, qu'elles soient médicamenteuses ou non, combinant des approches de pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, pharmacoépidémiologie et pharmacologie sociale.

Sans équivalent car la France est le seul pays européen à disposer d'un tel dispositif de surveillance en lien avec l'ANSM, mis en place en 1990 sur les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dispositif permettant d'observer depuis maintenant plus de 25 ans ces produits psychoactifs et notamment les analgésiques opioïdes.

Sans équivalent surtout car cette action de veille sanitaire dévolue aux produits permet de détecter, d'évaluer, d'analyser, d'informer, afin de relever ensemble ce défi d'être encore plus réactif et de sécuriser encore davantage l'usage des médicaments pour améliorer le service rendu aux patients, aux usagers, aux professionnels de Santé, au plus grand bénéfice de la Santé Publique.

Excellente lecture à tous.

Pr Joëlle Micallef
Présidente de l'Association des CEIP-Addictovigilance
www.addictovigilance.fr



► Définitions /rappel de notions

Un « **trouble lié à l'usage de substances** » est défini par la présence d'au moins deux des critères suivants, à un moment quelconque sur une période de douze mois.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (5th ed.)

Critère	Description appliquée aux opioïdes
Tolérance	Présence d'au moins un des deux critères : <ul style="list-style-type: none">• besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ;• effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes.
Signes de sevrage	Présence d'au moins un des deux critères : <ul style="list-style-type: none">• syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé (cf. diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes) ;• les opioïdes (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
Incapacité à respecter les limites de prise (dose et temps)	Prises d'opioïdes en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue.
Difficultés d'arrêt ou de diminution	Désir persistant ou efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes.
Aspect envahissant de la consommation	Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets.
Impact social des consommations	Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes.
Incapacité à arrêter ou à réduire en dépit de conséquences médicales	Utilisation d'opioïdes poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance.
Incapacité à arrêter ou de réduire en dépit de conséquences sociales	Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
Consommation régulière entraînant une incapacité à assumer ses obligations professionnelles	Activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation d'opioïdes.
Consommation régulière entraînant des comportements de mise en danger	Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
Craving	Envie intense de consommer des opioïdes.

Une mesure de la sévérité du trouble peut s'obtenir par la simple addition du nombre de critères présents : trouble "léger" (2 ou 3 critères), "modéré" (4 ou 5 critères), ou "sévère" (plus de 5 critères).

↳ **PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE** Dispositif permettant de renforcer l'efficacité, la sécurité et le bon usage des médicaments. Discipline qui évalue les bénéfices et les risques des médicaments utilisés dans la population à l'analyse des résultats des traitements médicamenteux.

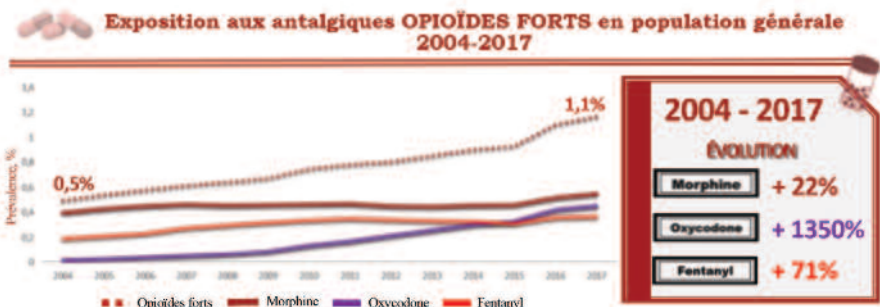
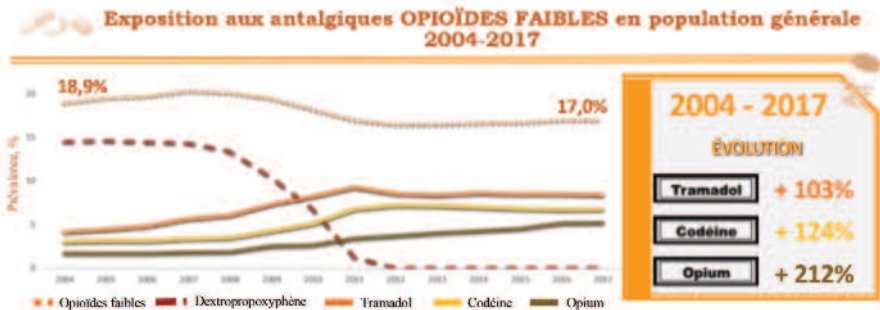
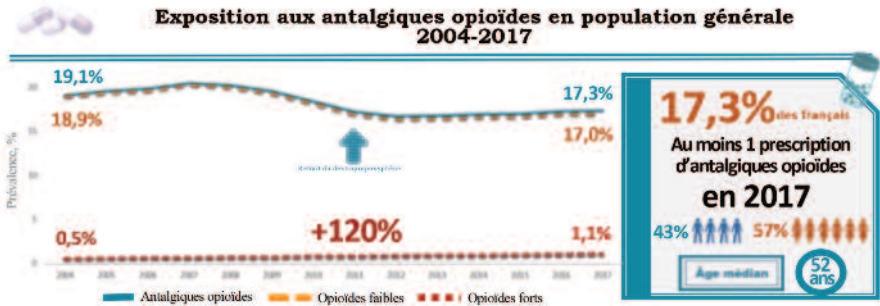
↳ **ADDICTOVIGILANCE** Il s'agit de la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

↳ **OPIOÏDES** On appelle opioïde toute substance d'origine naturelle (morphine, codéine), semi-synthétique (oxycodone) ou synthétique (fentanyl) activant les récepteurs opioïdiques (μ , κ , δ).

► Pharmacoépidémiologie

Source: Chenaf et coll, European Journal of Pain, 2018

LES ANTALGÉIQUES OPIOÏDES EN FRANCE : DONNÉES PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIQUES



MÉDICAMENTS ANTALGÉIQUES OPIOÏDES : ce qu'il faut SAVOIR, ce qu'il faut FAIRE

► 1/Pharmacoépidémiologie



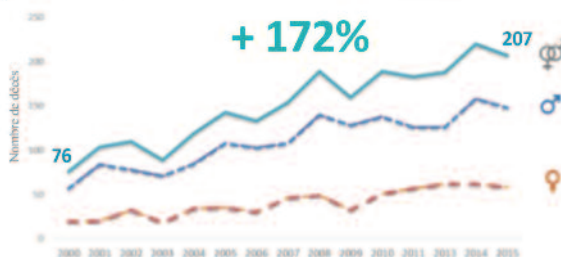
Hospitalisations en lien avec une intoxication accidentelle aux opioïdes 1997-2017



7 
Hospitalisations/jour
en 2017



Décès en lien avec une intoxication accidentelle aux opioïdes 2000-2015



4 
Décès/semaine
en 2015

Caractéristiques des patients décédés en 2015

SEXE	
HOMME	71% 
FEMME	29% 

CLASSES D'ÂGE (ans)				
1-14	15-34	35-54	55-74	≥ 75
0,5%	25,5%	33,5%	15,5%	25,0%



Méthodologie



Les données de consommation médicamenteuse ont été extraites à partir de l'Échantillon Généraliste des Bénéficiaires (SNIIRAM, données du régime général) entre 2004 et 2017. Chaque molécule antalgique opioïde a été identifiée par son code ATC spécifique (racine N02A et N02BE71).



Les données d'hospitalisation en lien avec une intoxication accidentelle aux opioïdes proviennent du site <http://www.scansante.fr>, réalisé par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Les requêtes ont été réalisées à partir de l'interrogation du diagnostic principal du séjour. Les codes CIM-10 suivants ont été utilisés : T400, T401, T402, T403, T404, T406.



Les données de mortalité entre 2000 et 2015 sont issues du site www.cenide.inserm.fr, publication du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc-Inserm). Les codes CIM-10 utilisés sont X42 et F11.



► Addictovigilance

Le Réseau français d'addictovigilance, piloté par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a pour but de surveiller les cas d'abus et de pharmacodépendance, de détecter le signal, d'évaluer, de caractériser, de gérer et de prévenir le risque de pharmacodépendance aux substances psychoactives chez l'homme à un niveau individuel et populationnel. (Cf. présentation du Réseau français d'addictovigilance en annexe).

Ce qu'il faut SAVOIR

- Le Réseau français d'addictovigilance a pour mission de surveiller et d'évaluer les problématiques d'abus et de pharmacodépendance aux substances psychoactives chez l'homme, en dehors de l'alcool et du tabac.
- Les connaissances apportées par le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) contribuent avec celles d'autres dispositifs et acteurs (OFDT, ARS, etc.) à une approche globale afin d'améliorer le service rendu aux usagers, patients et professionnels de santé, au plus grand bénéfice de la santé publique.
- Selon les dernières données d'addictovigilance, l'abus et le mésusage des antalgiques opioïdes sont des phénomènes en évolution en France, sans atteindre la situation problématique nord-américaine.
- En 10 ans, le nombre de cas déclarés en lien avec cette problématique a été multiplié par 6.
- Les programmes de surveillance menés par le Réseau français d'addictovigilance auprès des pharmaciens d'officine, des patients, des usagers, et les données de décès confirment cette tendance.
- Les abus et pharmacodépendances concernent autant les antalgiques opioïdes faibles que les opioïdes forts, c'est-à-dire la codéine, le tramadol, la poudre d'opium, le fentanyl (transcutané et transmuqueux), l'oxycodone, le sulfate de morphine.
- **Les profils de mésusage se caractérisent par :**
 - l'utilisation abusive dans le cadre de douleurs non cancéreuses,
 - des dépendances primaires (suite à une prescription à visée antalgique),
 - des dépendances secondaires,
 - des comportements de « doctor-shopping »⁽¹⁾ ou nomadisme médical.

(1) « Doctor-shopping » : défini comme l'obtention par un patient d'ordonnances simultanées de plusieurs médecins pour le même médicament (notion de chevauchement d'ordonnances).



Ce qu'il faut FAIRE

- → Optimiser la prise en charge médicamenteuse de la douleur : bonne prescription et bon usage vont de pair aussi pour les médicaments antalgiques opioïdes.
- → Expliquer comment utiliser un médicament antalgique en fonction de la douleur (pas de prescription standard) et surveiller en terme de doses, de durée (capacité à arrêter et/ou changer de stratégie). Expliquer que c'est un traitement personnel non adapté à d'autres personnes spontanément.
- → Ne pas banaliser le recours à ces médicaments, y compris pour des opioïdes dits faibles.
- → Informer sur le risque léthal pour les enfants et sur la nécessité de ranger hors de portée des enfants.
- → Réévaluer tant leur bénéfice que l'identification des troubles de l'usage de ces substances.
- → Se mobiliser pour caractériser, d'un point de vue clinique et pharmacologique, ces troubles en lien étroit avec le centre régional d'addictovigilance.

Synthèse et évolution des données d'addictovigilance sur les antalgiques opioïdes

► Principales tendances

En France, l'abus et le mésusage des antalgiques opioïdes est un phénomène en évolution. **En 10 ans (de 2006 à 2016), le nombre de cas déclarés (NOTS - déclarations spontanées par les professionnels de santé ou patients) en addictovigilance a été multiplié par 6.**

D'après le dispositif OSIAP⁽²⁾ des ordonnances falsifiées, il y a eu 1800 ordonnances falsifiées d'antalgiques opioïdes en 15 ans, dont 72 % ont été reportées sur une période récente (2010-2016) et concernant principalement le tramadol, la codéine et la morphine.

Parmi les antalgiques opioïdes, l'évolution du tramadol est particulièrement marquante, avec une nette augmentation des cas depuis 2011.

Le programme OPPIDUM⁽³⁾ mené auprès des patients dépendants, abuseurs ou sous médicaments de substitution aux opiacés, pris en charge dans les structures spécialisées en addictologie, a montré que, le nombre de consommateurs d'antalgiques opioïdes est passé de 2,8 % en 2006 à 5 % en 2016, soit un facteur multiplicatif de 2,7. Cette augmentation de la consommation s'est aussi accompagnée d'une modification des modalités

(2) OSIAP : ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible.

(3) OPPIDUM : observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse.



d'usage de ces médicaments opioïdes avec une augmentation de la prise concomitante d'alcool, de la souffrance à l'arrêt de l'antalgique et de son obtention illégale. La morphine (le sulfate de morphine), la codéine, le tramadol et l'oxycodone sont les principaux analgésiques opioïdes cités dans le dispositif. L'évolution constante du tramadol et de l'oxycodone (dans une moindre mesure) est également à souligner, avec des modalités d'usage problématique.

Les données de l'enquête DRAMES (décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) correspondent à des cas de décès (répondant à la définition A de l'OEDT⁽⁴⁾) liés à un abus ou à une dépendance à une substance, liés à une psychose induite ou à une intoxication accidentelle non suicidaire (si antécédents d'abus).

Ces données proviennent des analyses toxicologiques réalisées dans un cadre médico-légal à la demande de la justice et de la police. Elles ne sont pas exhaustives et ne permettent pas de quantifier le nombre de décès mais permettent d'identifier les substances en cause dans les décès. 513 dossiers ont été reçus en 2016. Dans ce contexte, il n'est pas étonnant que les TSO⁽⁵⁾ (méthadone, buprénorphine) et l'héroïne soient les principales substances associées aux décès (il n'est pas possible d'identifier dans cette enquête l'usage hors autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces TSO comme antalgiques).

La morphine est l'antalgique opioïde licite le plus souvent associé à un décès : 25 en 2016 (nombre total de décès inclus dans DRAMES, directement liés à une substance : 406) ; au cours des 5 dernières années, ces décès sont stables et concernent, quand l'information est disponible, le Skénan®. Les décès associés au tramadol (dans un contexte d'abus) sont stables (entre 5 et 7 décès par an) ; de même que pour le fentanyl. En revanche, les décès associés à la codéine (12 en 2016) et à l'oxycodone (6 en 2016) ont doublé entre 2012 et 2016. Un suivi plus long permettra de confirmer ces tendances. Pour toutes ces substances, il faut insister sur le rôle délétère des psychoactifs associés (benzodiazépines, par exemple) qui participent à la dépression respiratoire. Malgré l'absence d'exhaustivité de ces données, on peut déterminer des différences départementales et régionales qui peuvent donner lieu à des mesures ciblées de prévention.

L'étude DTA (décès toxiques par antalgiques) recueille les cas de décès dans un contexte de prise d'antalgique (en dehors d'un contexte d'abus et de dépendance) et pour lesquels une analyse toxicologique a été demandée (majoritairement par la justice) afin d'établir la cause du décès (le contexte suicidaire n'est pas une cause d'exclusion). En 2016, 103 cas ont été enregistrés (dont 84 directement liés à la substance) mais ce chiffre est certainement inférieur à la réalité française. Cette étude a néanmoins l'intérêt d'évaluer ces cas avec des données autopsiques, anatomo-pathologiques et toxicologiques précises.

La substance la plus souvent impliquée est le tramadol (44 % des cas en 2016) ; suivi par la morphine (26 %), la codéine dans 16 cas (19 %) et le fentanyl (5 %). Pour toutes ces substances, les données sont relativement stables depuis 2013. L'augmentation, certes modérée, de la mortalité associée à l'oxycodone (9,5 % des décès en 2016 contre 6,5 % en 2013) doit être surveillée de près en raison de l'augmentation actuelle des ventes et du risque majoré de dépression respiratoire induite par cette substance. Dans cette étude, les psychoactifs associés participent à la dépression respiratoire mortelle.

(4) OEDT : observatoire européen des drogues et des toxicomanies.

(5) TSO : traitements de substitution aux opiacés.

► Profil de mésusage, abus et dépendance

→ TRAMADOL

Le suivi national d'addictovigilance des spécialités contenant du tramadol a débuté dès 2010, en raison de l'augmentation des signalements des cas d'abus, de dépendance et de mésusage au Réseau français d'addictovigilance.

Plusieurs types de populations sont concernés par un usage problématique :

- les usagers de tramadol pour le traitement des migraines/céphalées pouvant conduire à des céphalées quotidiennes chroniques ;
- les personnes dépendantes avec des signes survenant lors du sevrage et dans l'impossibilité d'arrêter leur traitement ;
- les personnes qui en consomment des doses élevées : des crises convulsives et même des décès ont été observés parmi les sujets abuseurs ;
- les sportifs utilisant le tramadol dans le cadre de conduites dopantes.

→ FENTANYL TRANSMUQUEUX

La problématique mise en avant est celle de patients présentant un abus et/ou une dépendance, très majoritairement primaire, suite à un traitement par fentanyl transmuqueux qui, pour 72 % d'entre eux, n'est pas conforme aux indications de l'AMM⁽⁶⁾. Par ailleurs l'absence ou l'insuffisance d'un traitement de fond opiacé (17 % des cas d'abus/dépendance), condition indispensable, peut conduire à des prises excessives pour combattre la douleur. Cette problématique de la prescription hors AMM et de l'abus persiste, depuis le début du suivi, malgré une communication de l'ANSM en 2013 sur les risques du fentanyl transmuqueux et la nécessité du respect de l'AMM.

→ FENTANYL TRANSCUTANÉ

2 profils de consommation se distinguent :

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

Certains usagers utilisent le fentanyl transcutané comme médicament de substitution aux opiacés, en le détournant de sa voie d'administration ou en l'obtenant par le biais du marché noir. Il est important de rappeler la forte toxicité des patchs de fentanyl avec la survenue de 17 cas de décès en France entre 2010 et 2015.

(6) AMM : autorisation de mise sur le marché.

→ OXYCODONE

Son évolution est récente dans les données d'addictovigilance (absence de données dans les outils des CEIP-A avant 2007) avec une augmentation constante du nombre de notifications, et dorénavant sa mention dans tous les dispositifs de surveillance d'addictovigilance.

Deux types de profils se distinguent :

- un abus et une dépendance dans le cadre d'une douleur chronique (non cancéreuse essentiellement) : 70 à 80 % des cas, 60 % d'hommes, moyenne d'âge 40-45 ans ;
- des sujets consommant pour la première fois l'oxycodone pour un usage détourné sont des hommes jeunes (médiane à 27 ans), une recherche d'effet positif récréatif, des notions d'administration intraveineuse, parfois quotidiennement.

→ POUDRE D'OPIUM

Deux profils se distinguent :

- majoritairement des patientes algiques, 50-60 ans, consommatrices de médicaments psychotropes, développant une dépendance primaire à leur traitement au long cours ;
- quelques patientes, de moins de 50 ans, aux antécédents fréquents de consommation de substances illicites, recherchant un effet récréatif.

→ CODÉINE

Les déclarations d'addictovigilance concernant les spécialités associant codéine et paracétamol ont été multipliées par 2,5 de 2007 à 2016. Le principal profil est celui d'une dépendance primaire s'installant chez des patients exposés initialement à ce produit pour leur douleur (majoritairement d'origine rhumatismale, puis pour leurs céphalées). Des utilisations à visée récréative de la codéine sont également rapportées, (cocktail avec du soda dénommé « purple drank ») chez des jeunes, pouvant conduire à des conséquences sanitaires graves voire fatales et des décès.

→ SULFATE DE MORPHINE

Depuis plusieurs années, le sulfate de morphine et particulièrement le Skénan® sont détournés de leur usage. Il s'agit d'une dépendance secondaire au sulfate de morphine chez des usagers de drogues, majoritairement masculins, d'une trentaine d'années, injecteurs, l'utilisant à visée récréative ou comme médicament de substitution aux opiacés (auto-substitution) et qui en utilisent de fortes doses (jusqu'à 2 000 mg/j). Plus récemment (depuis 2013), une population de sujets ayant développé un abus/une addiction suite à la prescription de sulfate de morphine comme antalgique émerge (dépendance primaire).



► Bon usage des antalgiques opioïdes

Ce qu'il faut SAVOIR

- La morphine est connue depuis longtemps pour soulager la majorité des douleurs par excès de nociception avec une efficacité importante.
- Les antalgiques opioïdes sont des substances naturelles, semi-synthétiques ou synthétiques qui se fixent sur les récepteurs opioïdes (μ , κ , δ). Ils agissent sur le contrôle de la transmission du message nociceptif aussi bien au niveau central que médullaire.
- Ces médicaments antalgiques opioïdes sont à choisir en fonction de l'intensité et de la durée de la douleur. Il est également important d'être vigilant quant au rapport bénéfice/risque d'une telle prescription afin de ne pas utiliser un médicament dont l'efficacité pourrait être discutable en provoquant des effets indésirables, dont un état de dépendance physique et/ou psychique. Le dépistage des facteurs de risque de développer une dépendance doit être systématique avant et pendant une prescription de ces médicaments.

► Indications des antalgiques opioïdes

Il existe deux types d'antalgiques opioïdes, les antalgiques opioïdes faibles et les antalgiques opioïdes forts.

- **Les antalgiques opioïdes faibles sont indiqués dans le traitement symptomatique :**
 - des douleurs modérées à intenses d'emblée ;
 - des douleurs ne répondant pas à l'utilisation des antalgiques non opioïdes ;
 - des douleurs aiguës sur une courte période (< 3 mois) avec évaluation fréquente de la douleur et passage à un antalgique opioïde fort en cas d'inefficacité ;
 - des douleurs chroniques, en traitement des poussées douloureuses ou en traitement de fond. Associés à des antalgiques non-opioïdes (paracétamol, anti-inflammatoires, coanalgésiques).
- **Les antalgiques opioïdes forts sont indiqués dans :**
 - **LES DOULEURS CANCÉREUSES** intenses ou réfractaires aux antalgiques opioïdes faibles (morphine, fentanyl transdermique, fentanyl transmuqueux, oxycodone, hydromorphone).
 - **LES DOULEURS NON CANCÉREUSES** intenses et réfractaires aux autres antalgiques (morphine, fentanyl transdermique, oxycodone) à l'exception des douleurs fonctionnelles/nociplastiques et des céphalées.

► La titration par voie orale

Instauration d'un traitement par antalgique opioïde fort en médecine ambulatoire

→ Avec une forme à libération immédiate (LI)

- Dose initiale : 10 mg d'équivalent morphine + 10 mg au maximum toutes les heures jusqu'à soulagement de la douleur (EVA⁽⁷⁾ < 3) ;
- Après 24 h : continuer avec la dose qui soulage la douleur en prise à libération immédiate toutes les 6 heures ;
- Après 48-72 h maximum de stabilisation à dose efficace : convertir en forme à libération prolongée en prise toutes les 12 heures.



PAS DE TRAITEMENT DE FOND AU LONG COURS AVEC DES FORMES INJECTABLES OU À LIBÉRATION IMMÉDIATE

→ Avec une forme à libération prolongée (LP)

- Dose initiale : 30 mg d'équivalent de morphine toutes les 12 heures ;
- Interdoses à libération immédiate : 5 ou 10 mg, une toutes les 4 heures ;
- Après 24 heures : dès stabilisation à dose efficace, convertir les interdoses à libération immédiate en forme à libération prolongée en prise toutes les 12 heures.

► Caractéristiques pharmacocinétiques

Les durées d'action sont variables :

→ Formes à libérations immédiates (LI)

- En moyenne 4 à 6 heures (codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone) ;
- 1 à 2 heures pour les formes transmuqueuses à LI de fentanyl.

→ Formes à libérations prolongées (LP)

- 12 heures (morphine, tramadol, hydromorphone) ;
- 72 heures (fentanyl en patch).

► Posologies

La plus faible dose efficace doit toujours être recherchée, pour la durée la plus courte possible. Si après adaptation de la posologie, la douleur n'est pas soulagée, le traitement devra être arrêté progressivement pour éviter un syndrome de sevrage.

Les posologies maximales, à ajuster selon le poids et à ne pas dépasser, sont précisées dans le Résumé des caractéristiques du produit :

- codéine : 240 mg/24 h
- tramadol : 400 mg/24 h
- poudre d'opium : 100 mg/24 h (soit 10 mg de morphine/jour).
- morphine, oxycodone et fentanyl patch : chez l'adulte, il n'y a pas de limite supérieure tant que les effets indésirables sont contrôlés. Au-delà de 150 mg d'équivalent morphine/24 h par voie orale, il est recommandé de demander l'avis d'un médecin de la douleur.
- fentanyl transmuqueux : 800 µg à 1 600/24 h (au maximum en 4 prises), selon la forme pharmaceutique et la voie d'administration.

(7) EVA : échelle visuelle analogique d'évaluation de la douleur.



De manière générale, réaliser une analgésie multimodale avec des coadministrations d'autres antalgiques (paracétamol, néfopam, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), etc.) ou co-antalgiques voire des stratégies non pharmacologiques, permet de diminuer la posologie des antalgiques opioïdes et de leurs effets indésirables, tout en conservant ou en augmentant les effets antalgiques.

► Rotation des antalgiques opioïdes

Cela reste un concept pharmacologique discuté pour améliorer le bénéfice-risque d'un traitement par antalgique opioïde.

Les indications d'une rotation des opioïdes sont :

- inefficacité ou efficacité partielle de l'antalgique opioïde en cours ;
- effets indésirables non contrôlés ;
- usage de modalités d'administration plus confortables pour le patient.

Les risques lors d'une rotation d'antalgiques opioïdes sont soit d'induire un surdosage soit un sous-dosage (recrudescence de la douleur voire syndrome de sevrage).

Il n'existe pas d'équivalence formelle entre les doses d'opioïdes faibles et forts. Cela dépend du type de douleur et du patient. Des tables d'équianalgésies sont proposées (faire un choix avec une référence). Il est préférable de diminuer de 25 % les doses proposées par ces tables pour le nouvel antalgique opioïde.

Pour ce faire, il est possible de s'aider des facteurs d'équianalgésie.

Doses équianalgésiques à 10 mg de morphine orale

Molécules	Équivalences	Rapport
Morphine orale	10	1
Morphine IV	3,3	3
Morphine SC	5	2
Codéine	60	1/6
Tramadol	50	1/5
Oxycodone	5	2
Hydromorphone	1,33	7,5
Méthadone	1	10
Buprénorphine	0,33	30
Fentanyl transdermique	25 µg/60 mg	Environ 160

► Contre-indications des antalgiques opioïdes

Il est contre-indiqué de prescrire un traitement opioïde dans le cas de :

- insuffisance respiratoire décompensée, asthme grave ;
- insuffisance hépato-cellulaire sévère ;
- insuffisance rénale sévère ;
- association d'un antalgique opioïde avec la buprénorphine (agoniste partiel), la naltrexone et le nalméfène (antagonistes) : risque de syndrome de sevrage précipité.
- **spécifique aux antalgiques opioïdes forts** : traumatisme crânien et hypertension intracrânienne, intoxication alcoolique aiguë.

→ **PENSEZ AUX CONTRE-INDICATIONS DES MOLÉCULES ASSOCIÉES (PARACÉTAMOL, IBUPROFÈNE, KÉTOPROFÈNE, CAFÉINE)**

→ **PENSEZ À NE PAS ASSOCIER DEUX MÉDICAMENTS CONTENANT DU PARACÉTAMOL DU FAIT D'UN RISQUE DE TOXICITÉ POUR LE FOIE EN CAS DE SURDOSAGE.**

► Effets indésirables des antalgiques opioïdes

Communs à tous les antalgiques opioïdes faibles et forts :

- constipation (le plus fréquent) ;
- nausées, vomissements ;
- sédation, somnolences, vertiges ;
- bronchospasme, dépression respiratoire ;
- rétention urinaire ;
- prurit ;
- dépendance ;
- syndrome de sevrage.

Spécifiques au tramadol : crise convulsive, troubles visuels, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie, hypoglycémie.

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les sujets âgés et en cas d'insuffisance rénale. Dans ces situations, il faut instaurer le traitement à plus faible dose et augmenter, si nécessaire, plus lentement la posologie.

► Prévention des effets indésirables digestifs

→ **Constipation :**

- prévention (systématique) : mesures hygiéno-diététiques (hydratation, fibres alimentaires, activité physique) ;
- laxatifs par voie orale.

→ **Nausées, vomissements :**

- ils s'estompent normalement en 2 à 3 semaines ;
- il est conseillé de prescrire un anti-émétique (métoclopramide, métopimazine) pendant les 7 à 14 premiers jours de traitement.

▶ Antalgiques opioïdes, grossesse/allaitement

Pour plus d'informations : centre de référence sur les agents tératogènes
<https://lecrat.fr/>

→ Douleurs lors de la grossesse

- **Antalgiques non opiacés :**
 - on préfère le **paracétamol**, quel que soit le terme de la grossesse ;
 - l'**aspirine** peut être utilisée ponctuellement pendant les cinq premiers mois de grossesse. Au-delà l'aspirine est formellement contre-indiquée jusqu'à l'accouchement.
- **Antalgiques opioïdes faibles :**
 - l'utilisation de la **codéine** ou du **tramadol** est possible quel que soit le terme de la grossesse.
- **Antalgiques opioïdes mixtes ou forts :**
 - on préfère la **morphine**, quel que soit le terme de la grossesse.
- **Corticoïdes :**
 - les corticoïdes peuvent être utilisés chez la femme enceinte quels que soient leurs voies d'administration, leurs posologies et le terme de la grossesse.



L'UTILISATION PONCTUELLE OU CHRONIQUE DE TOUS LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON-STÉROÏDIENS (AINS) EST CONTRE-INDIQUÉE À PARTIR DU DÉBUT DU 6^{ème} MOIS DE GROSSESSE, QUELLE QUE SOIT LEUR VOIE D'ADMINISTRATION.

→ Allaitement

Selon la nature et l'intensité de la douleur, on choisit en première intention un antalgique non-opioïde ou un corticoïde avant d'envisager l'utilisation d'antalgiques opioïdes faibles ou forts. Selon l'antalgique opioïde choisi, la prise devra être limitée dans le temps. Si le traitement venait à durer, il faut suspendre l'allaitement. Informer la mère qui allaite de surveiller tout changement inhabituel qui pourrait survenir chez le bébé, particulièrement baisse d'attention ou de tonus musculaire, endormissement prolongé, sédation.

▶ Surdosage/overdose en antalgiques opioïdes

Les signes de surdosage aux antalgiques opioïdes sont :

- l'altération de la vigilance ;
- la dépression respiratoire (fréquence respiratoire < 10/minute) ;
- un myosis bilatéral.

Le risque est accru chez les patients :

- consommateurs d'autres substances dépressives du système nerveux central comme, par exemple, de l'alcool, des benzodiazépines, des gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine) ;
- insuffisants respiratoires.

Le surdosage en antalgiques opioïdes peut entraîner la mort.



L'ANTIDOTE D'UN SURDOSAGE AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES EST LA NALOXONE (cf. Onglet 8 « Surdose et naloxone »).

Ce qu'il faut FAIRE

• → Prescription d'opioïdes

Établissez un diagnostic et une évaluation régulière de la douleur

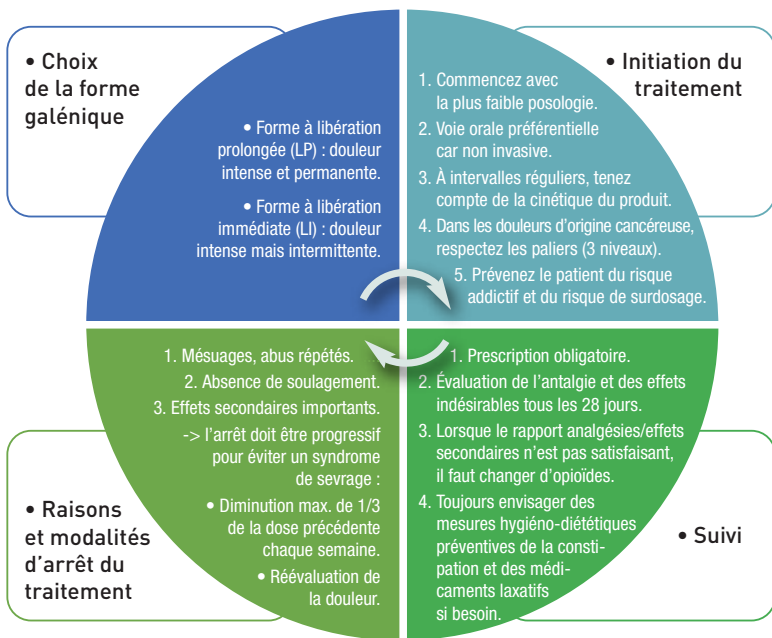
Traitement co-analgésique indispensable

Titration : déterminez la posologie : trouvez la dose efficace sans effet secondaire

Changez d'opioïde si le soulagement n'est pas efficace

Expliquez le traitement au malade et à sa personne de confiance. Rédigez des prescriptions claires, selon la législation.

• → **Initiation et suivi du traitement**



DURÉE DE PRESCRIPTION DES OPIOÏDES FORTS

Opioides forts les plus souvent utilisés pour la douleur chronique

Médicament	Durée maximale de prescription	Fractionnement de la dispensation*
Fentanyl transdermique	28 jours	14 jours
Fentanyl transmuqueux	28 jours	7 jours
Hydromorpnone et ses sels	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie orale LI et LP) (voie parentale par système actif de perfusion « pompes »)	28 jours	Non
Morphine et ses sels (voie parentale, voie discontinuée)	7 jours	Non
Oxycodone (voie orale LI ou LP)	28 jours	Non

* Cf. mention contraire du médecin

► Bon usage des antalgiques opioïdes les plus prescrits

Ce qu'il faut SAVOIR

Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments antalgiques : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

•→ CODÉINE/DIHYDROCODÉINE

Agoniste opioïde naturel métabolisé en morphine, dont l'effet antalgique passe par l'un de ses métabolites, la morphine.

Disponible en association avec du paracétamol dans des formes à libération immédiate avec une posologie quotidienne maximale de 200 mg de codéine/ 2,4 g paracétamol. Aussi disponible en association avec de l'ibuprofène.

La dihydrocodéine existe uniquement sous une forme à libération prolongée : 60 mg/12 h.

La codéine peut être utilisée chez la femme enceinte et est contre indiquée chez les enfants de moins de 12 ans.

Les médicaments antalgiques contenant de la codéine contiennent tous du paracétamol. Pour éviter un surdosage toxique pour le foie, ne pas les associer à du paracétamol seul.

•→ TRAMADOL

Agoniste opioïde synthétique et inhibiteur de recapture de noradrénaline et sérotonine.

La dose maximale pouvant être prescrite est de 400 mg/jour.

Disponible seul (en formes à libération immédiate ou prolongée) ou en association avec du paracétamol (libération immédiate ou retard) ou du kétoprofène.

Le tramadol peut être prescrit chez la femme enceinte et est contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.

Contre-indication spécifique :

- épilepsie non contrôlée ;

Effets indésirables spécifiques :

- crise convulsive, troubles visuels, syndrome sérotoninergique ;
hyponatrémie, hypoglycémie.

Interactions médicamenteuses :

- contre indiqué avec des antidépresseurs inhibiteurs de mono-amine oxydase (IMAO) ;
- déconseillé en association avec un triptan (agoniste sérotoninergique) ou un antidépresseur inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine (ISRS : fluoxétine, paroxétine, sertraline etc.).

Certains médicaments antalgiques à base de tramadol contiennent aussi du paracétamol (Ixprim, Zaldiar). Pour éviter un surdosage toxique pour le foie, ne pas les associer à du paracétamol seul ou des médicaments à base de codéine.

•→ **POUDRE D'OPIUM**

Mélange d'agonistes opioïdes naturels (codéine, morphine, etc.).

10 mg de poudre d'opium contient 1 mg de morphine.

Disponible en formes à libération immédiate en association avec le paracétamol avec ou sans caféine.

Elle est indiquée dans les douleurs aiguës modérées.

Pour éviter un surdosage toxique pour le foie, ne pas les associer à du paracétamol seul.

•→ **MORPHINE**

Agoniste opioïde naturel.

Existe en formes à libération immédiate pour l'instauration d'un traitement (titration), les situations d'urgence (en plus d'une forme injectable), accès douloureux et douleurs iatrogènes. En cas de traitement de fond, les formes à libération prolongées doivent être privilégiées.

•→ **OXYCODONE**

Agoniste opioïde semi-synthétique.

Biodisponibilité deux fois supérieure à la morphine.

Existe en formes à libération immédiate pour l'instauration d'un traitement (titration), les situations d'urgence (en plus d'une forme injectable), accès douloureux et douleurs iatrogènes. En cas de traitement de fond, les formes à libération prolongées doivent être privilégiées.

•→ **FENTANYL**

Agoniste opioïde synthétique, très liposoluble, 100 fois plus puissant que la morphine.

Prescription en relai d'un traitement par antalgique opioïde fort par voie orale après stabilisation de la posologie. Le patch sera posé immédiatement après la dernière prise *per os* d'opioïde du fait d'un délai d'action de 12 à 18 h. Il sera changé toutes les 72 h.

Indiqué uniquement dans les douleurs cancéreuses pour les formes transmuqueuses à action rapide (10-15 minutes) mais toujours en association avec un traitement de fond par un antalgique opioïde fort (fentanyl patch, morphine ou oxycodone LP). Ne pas dépasser 4 administrations par jour.

•→ **HYDROMORPHONE**

Agoniste opioïde semi-synthétique.

Uniquement en forme à libération prolongée.

Indiqué dans les douleurs cancéreuses en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres antalgiques opioïdes forts.

•→ **BUPRÉNORPHINE**

Agoniste partiel opioïde synthétique (non classé comme stupéfiant).

Indiqué notamment dans les douleurs intenses cancéreuses et post-opératoires.

Son association à d'autres antalgiques opioïdes n'est pas recommandée car elle peut soit en diminuer l'action soit induire un syndrome de sevrage.

•→ MÉTHADONE

Agoniste opioïde synthétique.

Elle fait l'objet d'une recommandation de bonnes pratiques dans les douleurs rebelles en situation palliative avancée (hors AMM).

Une autorisation de mise sur le marché (AMM) est en cours d'évaluation dans les douleurs cancéreuses sévères réfractaires aux autres antalgiques.

Ce qu'il faut FAIRE

•→ 1. Précautions

- **RISQUE DE DÉPENDANCE ET DE TOLÉRANCE** : les antalgiques opioïdes faibles ou forts peuvent provoquer, lorsqu'ils sont administrés de façon prolongée, un état de dépendance et de tolérance. Aussi, avant la mise en place de ces traitements, il est essentiel de repérer et d'évaluer les facteurs favorisant la survenue d'une dépendance/addiction (Cf. onglet Échelle d'évaluation de bon usage des antalgiques opioïdes).

- **DÉLIVRANCE** : ces médicaments nécessitent pour la plupart une prescription sur ordonnance sécurisée (sauf la codéine, le tramadol et la poudre d'opium).

- **AJUSTER** : il faut chercher, en augmentant progressivement la dose orale, la posologie individuelle antalgique sans la dépasser (de 2,5 mg toutes les 4 heures à 5, 10, 20, 30, 45, 60... mg par prise), en se rappelant que la biodisponibilité de la morphine, son efficacité et la douleur elle-même sont très variables d'une personne à l'autre. Puis, éventuellement, passer aux formes à libération prolongée, en répartissant alors la posologie totale de la journée sur une ou deux prises, selon la spécialité choisie.

- **SURVEILLER** : il faut surveiller l'apparition d'une dépression respiratoire (tout à fait exceptionnelle par voie orale si la plus faible dose efficace a été recherchée).

- **SURDOSAGE** : l'utilisation d'antalgiques opioïdes peut être à l'origine d'un surdosage. La naloxone peut être utilisée comme antidote en cas de dépression respiratoire.

•→ 2. Évaluer la douleur au départ et réévaluer régulièrement

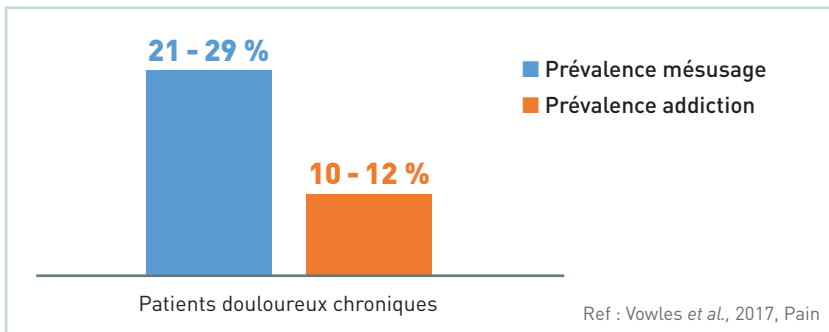
L'évaluation des effets des antalgiques opioïdes consiste en une mesure de l'effet analgésique correspondant à une répétition de la mesure de l'intensité de la douleur avant et après traitement.

Classiquement, cette mesure se fait par des échelles verbales (EVS) ou visuelles (EVA). (Cf. Annexes).

► Mésusage, tolérance et pharmacodépendance aux antalgiques opioïdes

Le **mésusage** désigne un comportement d'utilisation inappropriée du médicament antalgique, en dehors des conditions de son autorisation de mise sur le marché. Ce comportement peut exister seul, être régulier ou épisodique, et évoluer vers une addiction en cas de mésusage prolongé.

La **tolérance** désigne un processus aboutissant à une perte progressive d'effet ou la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets. Avec secondairement des signes de sevrage en cas d'arrêt ou de réduction trop rapide de la substance. Cette situation peut exister en dehors d'une addiction ou d'un mésusage dans un contexte de traitement prolongé à un antalgique opioïde faible ou fort.



FACTEURS DE RISQUE DE MÉSUSAGE (Pergolizzi et al., 2012)

- Avoir une prescription d'antalgiques opioïdes
- Antécédent de prescription d'opioïdes faibles avant opioïdes forts
- Sujets jeunes
- Antécédents de comorbidités psychiatriques
- Antécédents d'usage problématique de substances psycho-actives (héroïne, alcool, cocaïne etc.)
- Antécédents familiaux d'usage problématique de substances psycho-actives
- Antalgie inadéquate

► Échelles d'évaluation de bon usage des antalgiques opioïdes

► Échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index)

Référence : Knisely JS et coll. 2008. Prescription Opioid Misuse Index: A Brief Questionnaire to Assess Misuse. Journal of Substance Abuse Treatment 35 (4): 380-386.

Cette échelle est utile au dépistage des comportements de mésusage d'un antalgique opioïde en cours de traitement. Elle participe à la réévaluation du bénéfice-risque en cours de traitement.

DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone	Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Score	

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



Lors de l'entretien clinique d'un patient traité par un antalgique opioïde faible ou fort, il semble pertinent de lui poser régulièrement les questions suivantes au sujet de ses modalités d'usage du médicament.

Avez-vous déjà ressenti une ENVIE NON CONTROLABLE de consommer ce/ces médicament(s) anti-douleur dans un contexte NON DOULOUREUX ?

Oui Non

Cela dans l'objectif d'identifier l'instauration d'un craving (envie irréprensible de consommer) signant l'installation d'une dépendance psychologique.

Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur pour les raisons suivantes ? (plusieurs réponses possibles)

- Être moins anxieux Se tranquilliser/S'apaiser
 Améliorer votre moral/Être moins triste
 Se stimuler/Se réveiller
 Se détendre Dormir/S'endormir
 Euphorie/Plaisir

Cela pour identifier des finalités d'usage différentes du soulagement de la douleur et pouvant traduire l'existence d'une comorbidité notamment psychique mal prise en charge, voire non diagnostiquée.

Avez-vous déjà PRIS PLUS de ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que votre douleur n'était pas assez soulagée ?

Oui Non

Cela dans l'objectif de mieux adapter la posologie du traitement antalgique en cours et limiter des comportements d'automédication.

► Échelle ORT « Opioid Risk Tool »

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

ÉVALUATION DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE

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

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

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

► Recommandations de bon usage des médicaments antalgiques opioïdes

Dans les années 1990, des travaux de recherche soulignent la sous-utilisation des morphiniques ainsi qu'une prise en charge insuffisante des douleurs. Suite à cela, la prescription d'antalgiques opioïdes s'est étendue. Initialement limités aux douleurs cancéreuses, les opioïdes ont ensuite été plus largement prescrits pour les douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC). Cette nouvelle prescription a engendré plusieurs problèmes de santé publique, liés aux mésusages, aux abus ou aux décès dus aux médicaments antalgiques opioïdes.

Les recommandations de Limoges⁽⁸⁾ portant sur l'usage des opioïdes dans la prise en charge des douleurs ostéo-articulaires ont été publiées en France en 1999. Ces recommandations ont été mises à jour en 2010⁽⁹⁾. La société française d'étude et traitement de la douleur (SFETD) a publié, en 2016, de nouvelles recommandations, plus vastes, sur l'ensemble des douleurs chroniques non-cancéreuses dont l'objectif est d'améliorer l'efficacité et la sécurité de la prise en charge des patients avec une prescription responsable et scientifiquement étayée.

L'objectif de la SFETD visait à établir des recommandations pour la prescription des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse de l'adulte, utilisables quel que soit le lieu ou le mode d'exercice.

Les recommandations avaient pour but de répondre aux deux questions suivantes :

- **Quels sont les bénéfices et les indications des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses ?**
- **Quels sont les risques et les précautions à prendre lors de l'utilisation des opioïdes forts dans les douleurs chroniques non cancéreuses ?**

La méthodologie des recommandations est inspirée de celle proposée par la Haute autorité de santé pour les recommandations par consensus formalisé.

Les recommandations sont les suivantes :

1 Les opioïdes forts ont montré une efficacité modérée dans le soulagement DCNC dans les étiologies suivantes : les douleurs arthrosiques des membres inférieurs, les lombalgies chroniques réfractaires (discopathie dégénérative, spondylolisthésis, hernie discale ou canal lombaire étroit) et les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

(8) Perrot S, Bannwarth B, Bertin P, *et al.* Utilisation de la morphine dans les douleurs rhumatologiques non cancéreuses : les recommandations de Limoges. *Rev Rhum* 1999; 66: 651-7.

(9) Vergne-Salle P, Laroche F, Bera-Louville A, Marty M, Javier RM, Perrot S. Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010 ». *Douleurs : Evaluation-Diagnostic-Traitement* 2012 ; 13: 259-75.

Il est recommandé de les envisager comme une possibilité thérapeutique dans ces trois situations, sous réserve impérative de respecter les recommandations suivantes.

2] Il est recommandé d'introduire les opioïdes forts uniquement après :

- diagnostic précis de l'étiologie des douleurs chroniques ;
- échec des traitements médicamenteux recommandés en première intention donnés aux doses maximum efficaces tolérées ;

Traitement de première intention à envisager avant l'introduction d'opioïdes forts

Douleur neuropathique	Lombalgie chronique	Arthrose des membres inférieurs
Antidépresseur tricyclique et/ou antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine et de la noradrénaline et/ou antiépileptiques de la classe des gabapentinoïdes utilisés seuls ou en association ⁽¹⁰⁾ Patch de lidocaïne et/ou capsaïcine haute concentration dans les douleurs neuropathiques périphériques localisées	Antalgique non-opioïde Antalgique opioïde AINS ⁽¹¹⁾ Traitements locaux Exercices physiques TCC ⁽¹²⁾ Rééducation	Antalgique non-opioïde Antalgique opioïde AINS Traitements locaux Exercices physiques Rééducation Avis chirurgical pour arthroplastie

- 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 ;
- le patient doit s'intégrer dans un contrat de soin avec son médecin prescripteur. Cela favorise les prises de décisions et le partage des objectifs avec le patient qui est informé des bénéfices attendus et des évènements indésirables encourus.

3] Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des maladies dites dysfonctionnelles et notamment dans la fibromyalgie.

4] Il est recommandé de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans le traitement des céphalées primaires et notamment de la migraine.

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 et de la qualité de vie.

(10) Ces traitements doivent être prescrits progressivement selon la tolérance et l'efficacité. L'échec du traitement de première intention est défini par l'absence d'efficacité des traitements aux doses maximales ou l'intolérance des traitements entrepris.

(11) AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens.

(12) TCC : thérapie cognitivo-comportementale.

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.

6] Il est recommandé de ne pas dépasser 150 mg d'équivalent morphine/j. Un avis spécialisé est recommandé au-delà de 150 mg.

7] Tous les opioïdes forts semblent similaires en terme d'efficacité, quelle que soit l'indication. À 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, les effets indésirables présentés par le patient, les données actuelles de la science, les autorisations de mise sur le marché (AMM) et le remboursement du traitement.

8] 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.

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'échelle ORT⁽¹³⁾ 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.

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.

11] Face à une addiction ou un mésusage probable 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, (voir ressources douleur/addictologie).

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 :

- en l'absence d'étiologie précise expliquant les douleurs chroniques ;
- en cas de comorbidité psychiatrique associée ;
- devant la présence de facteurs de risque de mésusage.

Pendant la prescription :

- face à une douleur qui persiste malgré une augmentation de la consommation d'opioïde ;
- au-delà de 3 mois de traitement ;
- au-delà de 150 mg d'équivalent morphine.

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.

Ces recommandations s'adressent donc à tout prescripteur amené à prendre en charge des douleurs chroniques non cancéreuses. Il est à noter que ces recommandations sont très proches de celles émises pour l'*European federation of international chapter* (EFIC), société européenne de douleur, en 2017.

(13) Échelle ORT : évaluation du risque de mésusage avant prescription d'un antalgique opioïde.

► Syndrome de sevrage

► Quels médicaments sont concernés ?

Tous les médicaments antalgiques opioïdes (dits faibles ou forts) peuvent induire un syndrome de sevrage après une durée de traitement de quelques semaines à quelques mois.

► Sevrage aux opioïdes

Le sevrage des opioïdes est caractérisé par un ensemble de signes et de symptômes qui sont opposés aux effets aigus de ces médicaments ou drogues.

LES CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DSM-5* SONT :

Présence d'au moins un des deux critères principaux suivants :

- arrêt (ou réduction) d'une utilisation d'opioïdes qui a été importante et prolongée (plusieurs semaines)
- administration d'un antagoniste des opioïdes après une période d'utilisation d'opioïdes

Trois (ou plus) des critères secondaires suivants se développent en quelques minutes ou quelques jours après le critère principal :

- humeur dysphorique
- nausées ou vomissements
- douleurs musculaires
- larmoiement ou rhinorrhée
- dilatation pupillaire, piloérection ou transpiration
- diarrhée
- bâillement
- fièvre
- insomnie

Les signes ou symptômes :

- entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants ;
 - ne sont pas attribuables à une autre affection médicale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, dont l'intoxication à une autre substance ou le sevrage d'une autre substance.
- La piloérection et la fièvre sont associées à un sevrage plus sévère.
- La vitesse et la sévérité du sevrage associées aux opioïdes dépendent de la demi-vie de l'opioïde utilisé.
- Les symptômes aigus de sevrage se résolvent après quelques jours.
- Les symptômes moins aigus peuvent durer des semaines ou des mois. Ces symptômes plus chroniques incluent l'anxiété, la dysphorie, l'anhédonie et l'insomnie.



► Diagnostic différentiel

L'anxiété et l'agitation associées au sevrage d'opioïdes ressemblent aux symptômes observés lors du sevrage de sédatifs ou d'hypnotiques. Cependant, le sevrage d'opioïdes s'accompagne aussi de rhinorrhée, de larmolement et de dilatation pupillaire, qui ne sont pas présents dans le sevrage de sédatifs ou d'hypnotiques.

► Quand le syndrome de sevrage peut-il apparaître ?

- Avant l'horaire de prise habituel de l'antalgique opioïde (le matin au réveil, en fin d'après-midi etc.) ;
- Lors d'un retard ou oubli de prise de l'antalgique opioïde ;
- Lors d'une diminution de la dose ou lors d'un arrêt brutal de l'antalgique opioïde ;
- Lors de la prise trop rapide d'autre médicament antagoniste opioïde ou agoniste partiel en plus de l'antalgique opioïde : naloxone, naltrexone, nalméfène, buprénorphine ;
- En cas d'usage répété uniquement de médicaments à libération immédiate (sans forme à libération prolongée associée comme traitement de fond).

► Évolution des symptômes de sevrage

Disparition spontanée en 7 à 14 jours ou lors de la réintroduction ou de l'augmentation de la dose du traitement antalgique opioïde.

En cas de nécessité de sevrage pour cause d'inefficacité ou d'effets indésirables, le sevrage devra être très progressif pour prévenir ces symptômes de sevrage.

→ **Le développement d'une dépendance physique avec des symptômes de sevrage peut être accompagné d'une tolérance ou accoutumance (perte d'efficacité du traitement) qu'il faut penser à rechercher pour rediscuter du rapport bénéfices-risques du traitement.**

* Source : DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (« *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* »), publié par l'American Psychiatric Association.

► Surdose et naloxone

Ce qu'il faut SAVOIR

•→ SURDOSE AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES

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

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

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

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

•→ LA NALOXONE

La naloxone est indiquée dans le traitement des surdoses aux opioïdes. Son délai d'action varie de quelques secondes à quelques minutes. Son effet est de courte durée (20-90 min). Les opioïdes ayant une durée d'action plus longue, il y a donc un risque d'« effet rebond » des opioïdes pouvant nécessiter une nouvelle administration de naloxone. Elle peut aussi entraîner un réveil brutal et induire un syndrome de manque si la dose s'avère trop élevée. Appeler les secours puis administrer le médicament et surveiller la personne pendant deux heures, même si elle est réveillée et semble aller bien. La naloxone en spray nasal et la naloxone en injection intramusculaire ont la même efficacité à posologies identiques.

Ce qu'il faut FAIRE

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

Kit de naloxone en spray nasal Nalscue®

- Administrez une dose de naloxone dans chaque narine (une dose = un spray nasal à usage unique) ;
- Notez l'heure d'administration de naloxone ;
- Vérifiez la respiration après 3-5 minutes : en l'absence d'effet sur la respiration, administrez une nouvelle dose dans chaque narine ;



Si la personne respire :

- Position Latérale de Sécurité (PLS).

Si la personne ne respire pas :

- Gestes de premiers secours (14) : massage cardiaque.
- Attendez l'arrivée des secours.

Kit naloxone injection intra-musculaire (IM) Prenoxad®

Si la personne respire :

- Position Latérale de Sécurité (PLS) ;
- Administrez une dose de naloxone IM (jusqu'à la 1^{ère} ligne noire) ;
- Répétez l'injection d'une dose de naloxone IM toutes les 2 à 3 minutes jusqu'à l'arrivée des secours ou une reprise de conscience.



Si la personne ne respire pas :

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

D'autres formes que celle nasale ou injectable pourront être disponibles dans l'avenir.

Ce qu'il ne faut PAS FAIRE

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

(14) Gestes de premiers secours (bouche à bouche, massage cardiaque, PLS) : cf. Annexes.



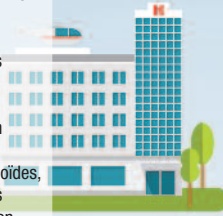
La naloxone est un produit qui peut annuler les effets d'une overdose aux opioïdes et qui peut sauver des vies lorsqu'elle est administrée à temps.



Le traitement médicamenteux associé (TMA) pour le trouble d'usage des opiacés (TUO) peut aider à prévenir la répétition d'overdoses. Le TMA combine l'utilisation de médicaments avec des conseils et des thérapies comportementales.

- Permettre l'accès à la naloxone et former la famille du patient ainsi que son entourage.
- Améliorer l'offre de soins en addictologie et en réduction des risques.
- Plan pour l'augmentation des patients souffrants d'affections liées aux opioïdes, incluant les surdoses, les problèmes liés à l'injection et le sevrage.

Urgences locales



Premiers interlocuteurs : service de secours et police



- Obtenir un approvisionnement et une formation adéquats pour l'administration de naloxone.
- Identifier les changements dans l'approvisionnement en drogues illicites.
- Collaborer avec les services de prévention.

Service d'addictologie



- Favoriser l'accès aux services spécialisés pour prévenir le mésusage des opiacés.
- Améliorer la prise en charge des comorbidités psychiatriques en partenariat avec les services de santé mentale.

Des efforts coordonnés et éclairés peuvent mieux prévenir les surdoses et les décès liés aux opioïdes.

Membres de la communauté



- Informer sur l'offre de soin en addictologie et sur la prévention. Notamment sur la distribution de naloxone.

Organismes communautaires



- Mobiliser les organismes communautaires pour les personnes les plus à risque.
- Élargir les ressources en réduction des risques : matériel de prévention, accès au dépistage du VIH et des hépatites B et C, en combinaison du traitement et de l'approvisionnement en naloxone.

Lieux de soins



- Participer au dispositif d'addictovigilance en renseignant les cas de surdose repérés.
- Augmenter la disponibilité et l'accès aux services de soins. Favoriser la prescription et la délivrance de naloxone dans les services de soins, auprès des médecins généralistes et en pharmacie d'officine.

Source: CDC Vital Signs, Mars 2018.

► Sulfate de morphine : risques spécifiques à son mésusage et réduction des risques

Contexte

Sulfate de morphine

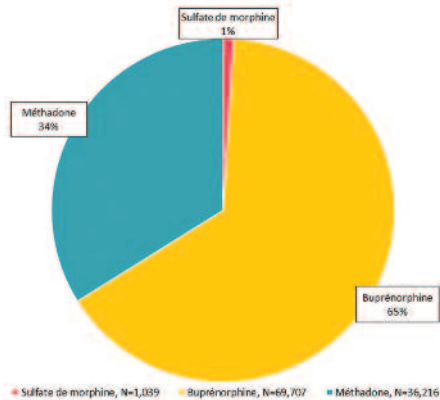
- AMM : « Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques »
- Hors-AMM
 - Addictologie → alternative aux médicaments de substitution aux opiacés (MSO) conventionnels
 - Récréatif

Cadre légal

- Peu formalisé
- 1996 : note d'information du Directeur Général de la Santé indiquant un usage possible « à titre exceptionnel » en cas d'impossibilité d'usage des MSO conventionnels et lorsque l'état du patient l'impose, après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil.

Epidémiologie (Données SNIIRAM, 2015)

En 2015, l'usage régulier de sulfate de morphine hors-AMM concerne 1% des patients en substitution régulière en France.

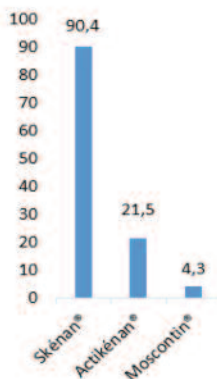


Prévalence de l'usage régulier du sulfate de morphine versus MSO



Caractéristiques sociodémographiques des usagers réguliers de sulfate de morphine

Spécialités concernées



Voie d'administration



INTRAVEINEUSE

Fortes posologies quotidiennes



Dose quotidienne moyenne

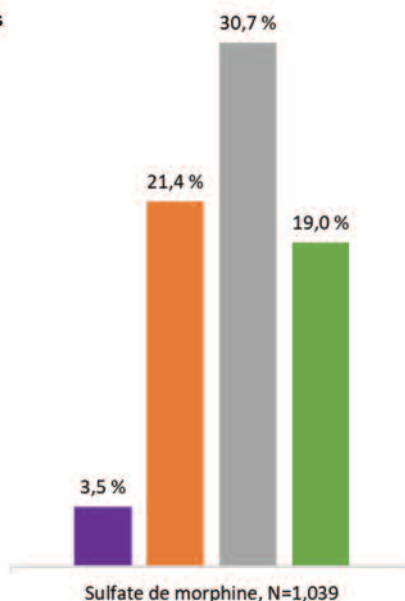
540 mg

Comorbidités

Prévalence des infections virales, comorbidités psychiatriques et d'alcoolodépendance chez les usagers réguliers de sulfate de morphine, versus MSO (Données SNIIRAM, 2015)

Situation sanitaire plus précaire que celle des patients sous MSO, avec une prévalence accrue des comorbidités infectieuses, psychiatriques et d'alcoolodépendance.

- Prévalence VIH, %
- Prévalence VHC, %
- Prévalence des pathologies psychiatriques, %
- Prévalence de l'alcoolodépendance, %



Hospitalisation pour overdoses

Comparé aux patients débutant un MSO conventionnel, les risques d'overdose sont majorés pour les patients initiant du sulfate de morphine

x 3,8

Versus buprénorphine

x 2.0

Versus méthadone

Hospitalisation pour infections

Comparé aux patients débutant un MSO conventionnel, les risques de survenue d'infections sévères sont majorés pour les patients initiant du sulfate de morphine

x 2,8

Versus buprénorphine

x 3,6

Versus méthadone

En bref

Chez les usagers de sulfate de morphine hors-AMM, comparés aux patients substitués par un MSO conventionnel, on observe :

- des comorbidités infectieuses et psychiatriques plus fréquentes
- une majoration du risque d'overdoses

Prise en charge & Réduction des risques

Réduction du risque d'overdose :

- Information du patient et mise à disposition systématique de naloxone

Réduction risque infectieux :

- Mise à disposition systématique de matériel d'injection à usage unique
- Dépistage régulier des comorbidités infectieuses virales

Prise en charge biopsychosociale de ces patients complexes :

- Dépistage et prise en charge des comorbidités psychiatriques
- Orientation vers les structures d'addictologie pour proposer des soins pluridisciplinaires

Ref : Bertin *et al.*, 2017, La lettre du pharmacologue

► Ressources utiles

► Prise en charge de la douleur

La prise en charge de la douleur chronique est essentiellement pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle. Elle s'effectue au sein de structures adaptées. Ainsi, il existe des structures d'évaluation et de traitement de la douleur chronique ou « Structures Douleur Chronique » qui permettent la mise en œuvre d'une pratique pluridisciplinaire de prise en charge d'un patient. Les réseaux spécialisés dans la douleur quant à eux favorisent la coordination et la continuité du parcours de soin du patient.

1. STRUCTURE DE PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE (SDC)

Les structures de prise en charge de la douleur chronique (SDC), créées en 2001, sont sous la responsabilité d'un médecin diplômé dans la prise en charge de la douleur (capacité douleur ou DESC « médecine de la douleur et médecine palliative », orientation douleur).

Modalités organisationnelles

- Évaluation ;
- Réunion de synthèse pluriprofessionnelle (RSP) ;
- Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ;
- Staff EPP ;
- Concertation avec les acteurs du soin libéraux ;
- Réseaux ;
- Ville.

Deux niveaux de SDC existent

- **Les consultations** : prise en charge pluriprofessionnelle (médecin, infirmier, psychologue).
- **Les centres** : prise en charge médicale pluridisciplinaire (neurologue, psychiatre, médecin, etc.).

2. CLUD ET INTERCLUD

- **CLUD** : comité local de lutte contre la douleur. C'est l'acteur clé de la prise en charge de la douleur en institution.

Le CLUD aide à définir une politique de soin cohérente dans la prise en charge de la douleur et favorise la promotion ainsi que la mise en œuvre de ces actions dans ce domaine. Il cumule plusieurs fonctions : analyse, proposition, validation, coordination, communication.

- **L'interclud** : instance transversale pluriprofessionnelle et pluridisciplinaire.

PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR CHRONIQUE

→ SOCIÉTÉS SAVANTES

- **SFETD : Société française de l'étude et de traitement de la douleur**
Association réunissant les professionnels de santé pour favoriser les soins, l'enseignement, la recherche en matière de douleur.
www.sfetd-douleur.org
- **OFMA : Observatoire français des médicaments antalgiques**
Promouvoir le bon usage et la pharmacovigilance des antalgiques.
<http://www.ofma.fr>
- **CNRD : Centre national de ressources de lutte contre la douleur**
Lutter contre la douleur provoquée par les soins. Sensibiliser les soignants à la prise en charge de la douleur provoquée par les soins.
www.cnrdr.fr/

→ STRUCTURES/RÉSEAUX

- **Réseau ville-hôpital lutter contre la douleur (LCD)**
www.reseau-lcd.org
- **CHU : centres hospitaliers universitaires**
www.reseau-chu.org
- **Équipe de soins palliatifs**
- **Structures de prise en charge de la douleur chronique (SDC)**
www.sfetd-douleur.org/les-structures-douleur-chronique

→ ASSOCIATIONS

- **AFVD : Association francophone pour vaincre les douleurs**
www.association-afvd.com
- **AFLAR : Association française de lutte anti-rhumatismale**
www.aflar.org
- **Fibromyalgie France**
Association qui écoute, accompagne et informe les patients atteints de fibromyalgie. www.fibromyalgie-france.org

→ FONDATIONS

- **ANALGESIA : Fondation de recherche contre la douleur**
www.institut-analgesia.org
- **APICIL : Fondation agir contre la douleur**
www.fondation-apicil.org



► Prise en charge en addictologie

RESSOURCES SPÉCIALISÉES EN ADDICTOLOGIE

- **CSAPA** : Centre de soin d'accompagnement et de prévention en addictologie
- **CAARUD** : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues
- **ELSA** : Équipe de liaison et de soin en addictologie
- **Réseaux de santé addiction**
- **Microstructures médicales**
- **Services hospitaliers, hôpitaux de jour, hospitalisation complète**
- **Association d'usagers**

SITES INTERNET

- **Addictovigilance.fr** : site de l'association française des centres d'addictovigilance.
- **ANSM** : Commission des stupéfiants et psychotropes : [www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/\(offset\)/3](http://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psychotropes/(offset)/3)
- **Drogues-info-service.fr** : Santé publique France.
- **intervenir-interdictions.fr** : site collaboratif élaboré par des professionnels des addictions et visant à aider les professionnels de santé de premier recours.
- **Ofdt.fr** : Observatoire français des drogues et des toxicomanies

NUMÉROS ET RESSOURCES UTILES

NUMÉROS D'URGENCE

→ **15** : URGENCES MÉDICALES/SAMU

→ **17** : POLICE-SECOURS

→ **18** : SAPEURS-POMPIERS

→ **112** : NUMÉRO UNIQUE EUROPÉEN

RAPPEL IMPORTANT : le 112 ne se substitue ni au 15, ni au 17, ni au 18, numéros que l'on doit continuer à utiliser pour obtenir directement le service de secours adapté à la situation. En revanche le 112 a vocation à être utilisé pour toute urgence nécessitant une ambulance, le service d'incendie ou la police lorsque vous êtes en déplacement dans un pays européen, par les voyageurs étrangers qui ne connaissent pas les numéros d'urgence en France, par les utilisateurs d'un portable.

AUTRE NUMÉRO

→ **0 800 23 13 13** : DROGUES INFO SERVICE



► Annexes

► Dispositifs de surveillance pharmacoépidémiologiques du Réseau français d'addictovigilance

Source : Jouanjus E, Gibaja V, Kahn JP, Haramburu F, Daveluy A. Comment identifier un signal en addictovigilance. *Thérapie*. 2015 Mar-Apr;70(2):113-31.

MED : médicament ; NON-MED : substance non médicamenteuse.

Programme		Objectifs	Interlocuteurs	MED	NON - MED	Période	Date de mise en place
NOTS	Notification spontanée	Recueil des notifications spontanées de pharmacodépendances ou d'abus	Tous professionnels de santé et usagers	X	X	En continu	1990
OPPIDUM	Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse	Surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes, alerter sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, et sur les associations de substances potentiellement dangereuses	CSAPA, CAARUD, ELSA, services d'urgence, milieu pénitentiaire, addictologie hospitalière	X	X	Octobre	1995
OPEMA	Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire	Améliorer les connaissances et le suivi des caractéristiques sociodémographiques des patients consommant des drogues illicites ou des médicaments détournés de leur usage thérapeutique et qui sont pris en charge en médecine ambulatoire	Médecins généralistes	X	X	Novembre	2008
OSIAP	Ordonnances suspectes indicateurs d'abus possible	Identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, classer les médicaments les plus détournés sur les plans régional et national par rapport aux chiffres de vente	Pharmaciens d'officine	X	X	Mai et novembre	2001

Programme		Objectifs	Interlocuteurs	MED	NON - MED	Période	Date de mise en place
ASOS	Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées	Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, leurs modalités d'utilisation, évaluer le respect des règles de prescription	Pharmaciens d'officine	X		Juin	2001
DRAMES	Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances	Recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, identifier les substances impliquées (médicament ou drogue illicite), évaluer leur dangerosité et estimer l'évolution du nombre de décès	Toxicologues, médecins légistes	X	X	En continu	2002
DTA	Décès toxiques par antalgiques	Recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de décès	Toxicologues, médecins légistes	X		En continu	2013
SOUSSION CHIMIQUE		Disposer de données exhaustives sur les cas de soumission chimique en France.	Toxicologues analystes, médecins légistes, tous professionnels de santé	X	X	En continu	2003

Addictovigilance

Le Réseau français d'addictovigilance piloté par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a pour but de surveiller les cas d'abus et de pharmacodépendance, de détecter le signal, d'évaluer, de caractériser, de gérer et de prévenir le risque de pharmacodépendance aux substances psychoactives chez l'homme à un niveau individuel et populationnel.

Comme toute vigilance, elle s'appuie sur la déclaration spontanée par les professionnels de santé des cas d'abus et de dépendance, en relation spécifiquement avec les substances psychoactives médicamenteuses ou non. Or le signalement souffre d'une sous-notification conséquente, classiquement observée dans les systèmes de vigilance mais amplifiée dans le champ de l'addictovigilance par les difficultés rencontrées pour identifier la frontière entre abus et mésusage ou encore pour repérer un comportement d'abus (souvent dissimulé par définition). Pour compléter la notification spontanée des professionnels de santé, pourtant essentielle pour détecter des signaux et générer des alertes, plusieurs programmes ont été mis en place afin d'optimiser les connaissances sur les modalités réelles d'utilisation des substances et d'améliorer l'évaluation réelle de leur détournement. Ces programmes dont l'avantage est d'associer des partenaires très variés (onglet 11) permettent d'évaluer, de façon directe ou indirecte, cette exposition aux produits au sein de différentes typologies d'usagers et de la caractériser. Ils permettent ainsi à la fois, d'identifier de façon précoce des phénomènes émergents et des signaux, mais également, comme nous le verrons dans les exemples sur les médicaments opioïdes antalgiques ci-après, d'apporter des éléments de confirmation et/ou de caractérisation du signal. Outre leur complémentarité pour explorer le potentiel d'abus et de dépendance d'une substance psychoactive, ces programmes sont reconduits chaque année, permettant ainsi une évaluation qualitative, quantitative et évolutive, avec un recul allant, pour certains, de plus de 20 ans !

Ainsi, la France dispose, grâce aux échanges bilatéraux directement avec les acteurs de terrain via ces programmes d'observation et de veille, d'un réseau d'addictovigilance unique en Europe. Ce réseau d'addictovigilance apporte une évaluation pharmacologique et clinique permettant une approche globale et intégrée sans équivalent, pour améliorer le service rendu aux usagers, patients et professionnels de santé, au plus grand bénéfice de la Santé Publique.

Par son nécessaire ancrage dans le système sanitaire et dans la culture pharmacologique, de la cible pharmacologique à la population générale, jusqu'à la société, la finalité de l'addictovigilance est la détection du signal, d'évaluation, de caractérisation, de gestion et de prévention de ce risque à un niveau individuel et populationnel.

Le Réseau français d'addictovigilance participe en effet directement aux enjeux sanitaires : l'ANSM peut demander au réseau d'addictovigilance toute enquête qu'elle juge utile dans son domaine et les différentes données recueillies par les centres sont étroitement partagées avec l'ANSM (pôle addictovigilance, direction NEURO, commission stupéfiants et psychotropes, directeur général de l'ANSM) et le ministère de la Santé afin d'envisager les mesures appropriées pour sécuriser l'usage de ces produits (information des professionnels de santé, inscription sur la liste des stupéfiants ou des psychotropes, modification des conditions de prescription ou de délivrance des médicaments, mise en place de plans de gestion de risques...). Les travaux du Réseau français d'addictovigilance contribuent

également à l'évaluation européenne et internationale des substances et des médicaments psychotropes puisque l'ANSM les transmet à l'EMA (Agence européenne du médicament), l'OEDT (Observatoire européen des drogues et toxicomanie), l'ONU et l'OMS.

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) est chargée de la mise en œuvre de cette vigilance qui repose sur le réseau national des Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) implantés dans les centres hospitalo-universitaires de 13 villes en France.

Les CEIP sont chargés de recueillir et d'évaluer les cas d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné liés à la consommation de substances psychoactives comme par exemple les médicaments de substitution aux opiacés, les antalgiques, les psychostimulants, les drogues « anciennes » ou nouvelles, les plantes, etc.

La déclaration par les professionnels de santé (médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, pharmaciens) de ces cas d'abus et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est en effet obligatoire (articles R. 5132-113 et 114). Cependant, toute personne ayant eu connaissance d'un tel cas dans le cadre de son activité peut également en informer le CEIP sur le territoire duquel ces cas ont été constatés.

Pour contacter directement le CEIP de votre région, vous pouvez consulter les adresses suivantes où vous trouverez leurs coordonnées :

- [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Adresses-des-CEIP/(offset)/3)

Pour déclarer un cas qui sera traité par le CEIP, vous pouvez le faire via le portail mis en place par le ministère de la santé :

- <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

Pour plus d'information, vous pouvez consulter le site de l'ANSM à l'adresse suivante :

- [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)

Apports des données de l'assurance maladie dans l'évaluation en addictovigilance

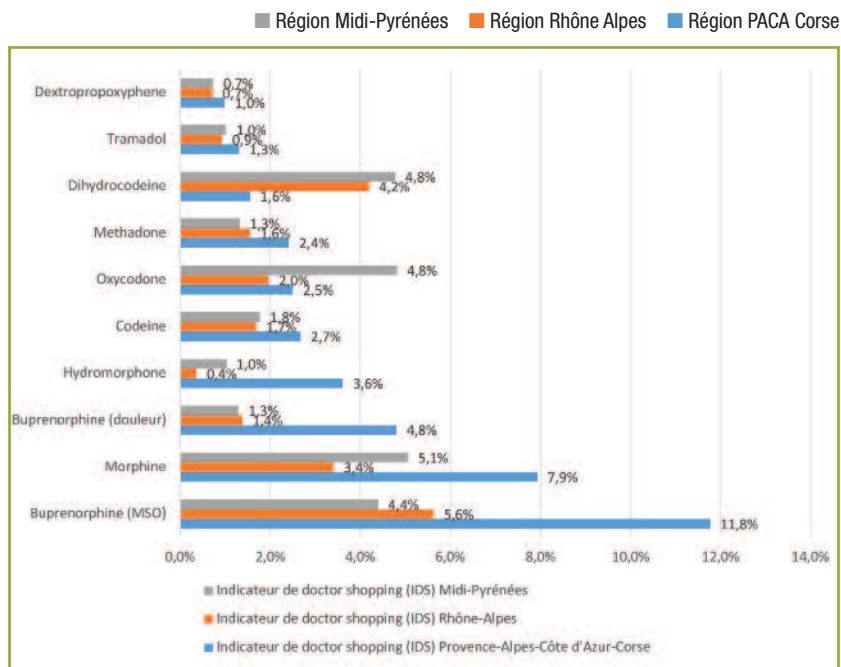
En France, les bases de données de l'assurance maladie sont collectées depuis 2003 dans un vaste « entrepôt numérique », le Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIR-AM). La résultante en est une des plus grandes bases médico-administratives au monde, couvrant 65 millions de personnes. Afin de faciliter l'étude de cohortes de patients atteints de maladies plus fréquentes, un échantillon au 1/97^e des assurés à l'assurance maladie a été constitué depuis 2005 : l'Échantillon généraliste de bénéficiaires (EGB). Dès l'ouverture de ces bases de données au début des années 2000, le réseau d'addictovigilance a développé une collaboration avec l'assurance maladie à l'échelle régionale, afin d'explorer en population générale, les modalités d'utilisation et certains indicateurs de mésusage de médicaments opioïdes. Ainsi pour détecter le plus précocement des abus potentiels de médicaments prescrits, le CEIP de Marseille a développé grâce aux données de l'assurance maladie une méthode pour documenter et estimer le « doctor-shopping », défini comme l'obtention par un patient d'ordonnances simultanées de plusieurs médecins pour le même médicament



(notion de chevauchement d'ordonnances). En cumulant des prescriptions d'un même produit par plusieurs médecins sur une même période, ce comportement permet au patient d'avoir une quantité supérieure à ce que chaque médecin lui prescrit à titre individuel, permettant d'obtenir des doses plus élevées et/ou d'alimenter le marché noir. Cette méthode développée à partir des bases de données de l'assurance maladie repose notamment sur l'estimation de façon totalement anonyme pour le sujet et les professionnels de santé concernés, de l'indicateur de « doctor-shopping » (IDS exprimé en %). C'est à partir de ce travail, qu'a pu être montré en France le premier signal de détournement de l'oxycodone dès 2008 avec un indicateur de « doctor-shopping » à plus de 1 % (seuil de détection de l'IDS) dans les 3 régions étudiées, dont 4,8 % en Midi-Pyrénées (Figure 1). Une étude récente a montré que seul l'oxycodone à fort dosage (80 mg) présentait un indicateur de « doctor-shopping » supérieur à 1 % (Figure 2, page suivante).

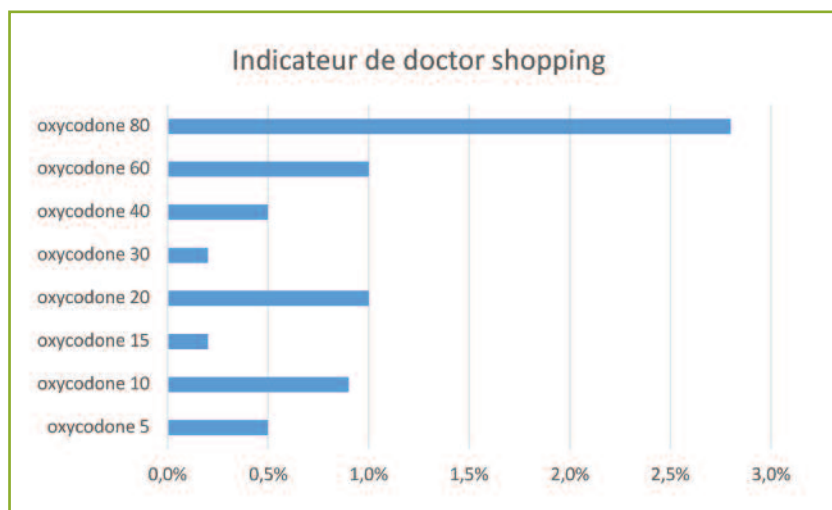
► Figure 1 Indicateur de « doctor-shopping » (%) des médicaments opioïdes par voie orale dans 3 régions en 2008 (bassins de populations de près de 10 millions d'habitants)

Source : Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Frauger E, Pauly V, Thirion X, Mallaret M, Jouanjus E, Micallef J. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. Pain Physician. 2013 Jan;16(1):89-100.



► Figure 2 Indicateur de « doctor-shopping » (%) des différents dosages de l'oxycodone en 2013 (bassin de populations de près de 11 millions d'habitants)

Source : Ponté C, Lepelley M, Boucherie Q, Mallaret M, Lapeyre Mestre M, Pradel V, Micallef J. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. Drug Alcohol Depend. 2018 Jun 1;187:88-94



En conclusion, sans atteindre la situation problématique nord-américaine, la synthèse récente, globale et intégrée des données du réseau français d'addictovigilance montre que des signaux avec ces produits se confirment. Les enjeux, qui nous concernent tous, sont d'améliorer la formation et l'information de l'ensemble des professionnels de santé, des usagers, des patients sur ces produits, d'améliorer la prise en charge de la douleur, d'identifier des troubles de l'usage des substances.

► Mise en Position Latérale de Sécurité (PLS)

Si la victime porte des lunettes, ôtez-les-lui.

Assurez-vous que ses jambes sont allongées côte à côte. Si ce n'est pas le cas, rapprochez-les délicatement l'une de l'autre de manière à les placer dans l'axe du corps.



< **1**• Disposez le bras de la victime le plus proche de vous à angle droit de son corps. Pliez ensuite son coude tout en gardant la paume de sa main tournée vers le haut. Placez-vous à genoux ou en trépied à côté de la victime.

2• Saisissez l'autre bras de la victime d'une main, placez le dos de sa main contre son oreille, de votre côté. Maintenez la main de la victime pressée contre son oreille paume contre paume.

>



< **3**• Attrapez la jambe la plus éloignée de vous avec l'autre main, juste derrière le genou, et relevez-la tout en gardant le pied au sol. Placez-vous assez loin de la victime, au niveau de son thorax, pour pouvoir la tourner sur le côté vers vous, sans avoir à reculer.

4• Faites rouler la victime en tirant sur sa jambe jusqu'à ce que le genou touche le sol. Dégagez doucement votre main de sous la tête de la victime en maintenant son coude de votre autre main afin de ne pas entraîner sa main et d'éviter toute mobilisation de sa tête.

>



< **5**• Ajustez la jambe située au-dessus de sorte que la hanche et le genou soient à angle droit.

6• Ouvrez la bouche de la victime d'une main, avec le pouce et l'index, sans mobiliser la tête, afin de permettre l'écoulement des liquides vers l'extérieur.

>



Source : www.croix-rouge.fr

► Massage cardiaque



- Placez la victime sur un plan dur, le plus souvent à terre.

- Agenouillez-vous à côté de la victime.
- Placez le talon d'une de vos mains au milieu de la poitrine nue.
- Placez le talon de l'autre main sur votre première main.
- Solidarisez vos deux mains. N'appuyez ni sur les côtes, ni sur la partie inférieure du sternum.



- Positionnez-vous de façon que vos épaules soient à l'aplomb de la poitrine de la victime. Bras tendus, comprimez verticalement le sternum en l'enfonçant de 5 à 6 cm.

- Après chaque pression, laissez la poitrine de la victime reprendre sa position initiale afin de permettre au sang de revenir vers le cœur. Maintenez vos mains en position sur le sternum.

- La durée de la compression doit être égale à celle du relâchement de la pression de la poitrine.
- Effectuez 30 compressions thoraciques à une fréquence de 100 par minute, soit environ 2 compressions par seconde.



Source : www.croix-rouge.fr

► Utilisation du spray nasal de naloxone



- < **1 • Essayez de maintenir la personne éveillée**
- Frictionnez le sternum de la personne pour voir si elle réagit et tentez de la maintenir éveillée.
 - Dégagez les voies aériennes de la victime.



- < **2 • Appelez le 15 ou le 112**



- < **3 • Administrez Nalscue**
- 1 spray unique pour chaque narine.
 - Répétez l'action après 3 à 5 min si le sujet est toujours inconscient.
 - Notez l'heure d'administration de la naloxone.



- < **4 • Vérifiez la respiration**
- Si la personne ne respire pas, effectuez les gestes de 1^{ers} secours (Cf. Focus pour bouche à bouche et massage cardiaque en Annexe).



- < **5 • Restez avec la personne**
- Si elle respire, mettez-la en position latérale de sécurité.
 - La naloxone agit en 20 à 90 minutes.
 - Quand la personne se réveille, expliquez-lui ce qui vient d'arriver.

Source : www.harmreduction.org/

► Utilisation de la naloxone intramusculaire

Si vous devez laisser la personne sans surveillance, placez-la en position latérale de sécurité.



1. Stimuler

Touchez la personne, parlez-lui, voyez si elle réagit. Composez le 9-1-1.



2. Air - Voies respiratoires

Ouvrez les voies respiratoires, bouchez le nez et basculez légèrement la tête vers l'arrière.



3. Ventiler

1 insufflation toutes les 5 secondes.



4. Évaluer

Respire-t-elle?



5. Muscles - Injecter

Injectez une dose de naloxone dans l'épaule ou la hanche de la personne, continuez les insufflations jusqu'à ce que la personne respire d'elle-même ou que les secours arrivent.



6. Évaluer

En l'absence de réaction de 3 à 5 minutes après l'injection, administrez une autre dose de naloxone. Continuez les insufflations.

LA MÉTHODE « SAVE ME »

Si vous constatez des signes de surdose, composez immédiatement le **15** ou le **112** et suivez les étapes indiquées.

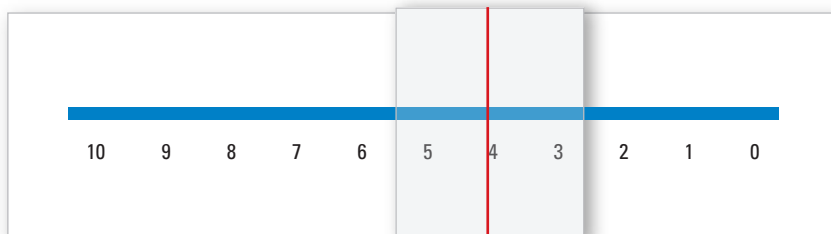
► Échelle d'évaluation de la douleur : EVA

EVA – Échelle Visuelle Analogique

FACE PATIENT



FACE SOIGNANT



► Échelle d'évaluation de la douleur : EVS

EVA – Échelle Verbale Simple

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

Douleur Au moment présent	0 Absente	1 Faible	2 Modérée	3 Intense	4 Extrêmement intense
Douleur habituelle Depuis les 8 derniers jours	0 Absente	1 Faible	2 Modérée	3 Intense	4 Extrêmement intense
Douleur la plus intense Depuis les 8 derniers jours	0 Absente	1 Faible	2 Modérée	3 Intense	4 Extrêmement intense

Source : échelle de la douleur – www.sfetd-douleur.org

RÉFÉRENCES

- Jouanjus E, Gibaja V, Kahn JP, Haramburu F, Daveluy A. Signal identification in addictovigilance: the functioning of the French system. *Therapie*. 2015 Mar-Apr;70(2): 113-31.
- ANSM. Bulletin des Vigilances. Oxycodone (Oxycontin®, Oxynorm®, Oxynormo®) : risque d'abus et de pharmacodépendance équivalent à celui des autres antalgiques opiacés de palier III. avril 2014 numéro 61.
- ANSM. Point d'information. Risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, antalgique opioïde de palier III, octobre 2014.
- ANSM. Point d'information. Fentanyl transmuqueux : rappel de ses effets indésirables et de la nécessité de bien respecter ses indications, septembre 2013.
- ANSM. Synthèse et évolution des données d'addictovigilance (abus, pharmacodépendance et mésusages) des antalgiques opioïdes et proposition de mesures de réduction des risques. Compte rendu de la séance du 11 mai 2017. Journée d'échange partenarial sur l'usage des antalgiques opioïdes en France (accessible via <http://ansm.sante.fr/L-ANSM/Commissions-consultatives/Commission-des-stupefiants-et-des-psycho-tropes/>).
- Ponte C, Lepelley M, Boucherie Q, Mallaret M, Lapeyre Mestre M, Pradel P, Micallef J. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: a pharmacoepidemiological study among 11.7 millions of inhabitants in the French countries. *Drug and Alcohol dependence* 2018.
- Lapeyre Mestre M. Addiction aux analgésiques opioïdes : un paradoxe français ? XXII^{èmes} Rencontres Toulousaines d'Addictovigilance janvier 2018 (accessible via <http://www.chu-toulouse.fr/communications-presentees-aux-xxiies-rencontres>).
- Micallef J, Pradel V, Thirion X, Jolliet P, Lapeyre-Mestre M. Utilisation des bases de données de l'Assurance maladie par les CEIP-Addictovigilance : exemples, intérêts et prospective. *Therapie*. 2004 Nov-Dec 59(6):581-8.
- Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Pugnet G, Montastruc JL, Sailler L. French health insurance databases: What interest for medical research? *Rev Med Interne*. 2015 Jun;36(6):411-7.
- Nordmann S, Pradel V, Lapeyre-Mestre M, Frauger E, Pauly V, Thirion X, Mallaret M, Jouanjus E, Micallef J. Doctor shopping reveals geographical variations in opioid abuse. *Pain Physician*. 2013 Jan;16(1):89-100.
- Roussin A, d'Ouince OD, Géniaux H, Halberer C ; le réseau français des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (d'Addictovigilance). Un exemple d'évaluation de l'abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol. *Therapie*. 2015 Mar-Apr;70(2):203-11.



OBSERVATOIRE FRANÇAIS
DES MÉDICAMENTS ANTALGIQUES

Participer à la pharmacovigilance et promouvoir le bon usage
des médicaments antalgiques en France.

www.ofma.fr

→ Les avis de la HAS sur le service médical rendu
et son amélioration (ASMR) des médicaments
antalgiques



→ La synthèse des résultats des enquêtes
de pharmacovigilance et addictovigilance (ANSM)
sur les médicaments antalgiques



→ La synthèse des recommandations
de bon usage des médicaments antalgiques



→ Les données de consommation
des médicaments antalgiques en France



→ L'actualité sur les antalgiques



Suivez l'actualité de l'OFMA et des antalgiques
sur le fil d'information twitter @Ofma_Antalgique :

https://twitter.com/ofma_antalgique





RESPADD

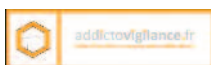
Réseau des Etablissements de Santé
pour la Prévention des Addictions

contact@respadd.org
www.respadd.org



L'élaboration de ce guide
a reçu le soutien financier
de la Direction générale
de la santé

ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS



INSTITUT
Analgesia
INNOVONS ENSEMBLE CONTRE LA DOULEUR

