Bulletin N°24

Echos De Pharmacovigilance

Régions Bourgogne-Franche-Comté et Grand-Est

NUMERO SPECIAL !!



Les ANTALGIQUES en pratique

DANS CE NUMÉRO :

Légende	p2
EDITO	p3
Le paracétamol, antalgique de premier choix	p5
Tout savoir sur les AINS	p8
Le tramadol en questions	p11
La codéine	p13
Le néfopam (ACUPAN®)	p16
Les opioïdes forts	p18
La morphine	p22
Le fentanyl	p25
L'oxycodone	p29
La kétamine, molécule aux multiples facettes	p32

Légende

Chers lecteurs, pour vous aider dans la lecture de ce numéro spécial, nous avons inséré les pictogrammes suivants :

I : Indication

EI : Effet indésirable/toxicité

CI : Contre-indication

PD : Pharmacodynamie/mécanisme d'action

PK : Pharmacocinétique

P : Posologie

S : Surdosage

EM : Erreur médicamenteuse

BU : Bon usage

M : Mésusage

IM : Interaction Médicamenteuse

PE : Précaution d'emploi

Edito

Chers lecteurs,

La prise en charge de la douleur constitue un acte fondateur de la pratique médicale et un véritable enjeu de santé publique.
On distingue deux types de douleur, la douleur aiguë et la douleur chronique, définie comme une douleur persistant depuis plus de 6 mois. La prévalence de la douleur est élevée, évaluée notamment à 20% par l'OMS pour la douleur chronique[1]. Les données au niveau national bien que moins nombreuses, sont cohérentes avec cette valeur[2].

En France, le marché de l'antalgie a été remodelé en 2011 suite au retrait du dextropropoxyphène, avec une baisse globale des ventes d'antalgiques. Malgré un report partiel d'utilisation vers d'autres antalgiques de palier II et, dans une moindre mesure, sur des antalgiques de palier III, il semble qu'un certain nombre d'utilisateurs du dextropropoxyphène ne l'ont pas remplacé par un autre antalgique prescrit et remboursé. Néanmoins, le marché de l'antalgie se porte plutôt bien : le dernier rapport publié par l'ANSM relatif aux médicaments les plus vendus en ville montrait que les deux premières places étaient tenues par des antalgiques non opiacés et disponibles en vente libre, le paracétamol et l'ibuprofène, suivis par deux antalgiques de palier II (la codéine en association et le tramadol en association)[3]. Une étude très récente montre que l'utilisation des opioïdes de palier II ou III a plus que doublé en France sur la période 2004-2017, notamment avec une explosion de l'utilisation de l'oxycodone de près de 2000%[4] !

Cette utilisation croissante des antalgiques concourt à banaliser leur utilisation, notamment pour les médicaments obtenus sans prescription médicale et expose une frange de plus en plus importante de la population aux effets indésirables de ces médicaments. De plus, les opioïdes ont des risques importants de mésusage, de dépendance et de surdosage. Ces risques actuellement moins marqués en France qu'en Amérique du Nord, sont néanmoins préoccupants dans notre pays puisque l'on constate déjà, sur la période 2000-2015, une augmentation des décès liés aux opioïdes de 1,3 à 3,2 par million d'habitants (+146%)[4].

Le médecin, le pharmacien et l'infirmier(e) sont des acteurs primordiaux de l'utilisation rationnelle des antalgiques.

La prise en charge de la douleur est complexe et constitue un véritable défi pour la très grande majorité des professionnels de santé[5].

On distingue trois origines à la douleur i) un excès de nociception (excès d'influx douloureux dans le système nerveux dus à des lésions des tissus périphériques) ; ii) une origine neurogène (lésions du système nerveux périphérique) ; iii) une origine dysfonctionnelle (non expliquée suite à une investigation médicale poussée et par conséquent non classable en douleur par excès de nociception et douleur neurogène).

Ensuite, une prise en charge optimale nécessite à la fois un temps suffisant pour communiquer avec le patient concernant sa douleur, ainsi qu'une formation initiale des professionnels de santé suffisante et adaptée et des recommandations claires[5].
L'état français s'est engagé dans l'amélioration de la prise en charge de la douleur via la mise en place de trois plans gouvernementaux successifs entre 1998 et 2010.
Par ailleurs, il existe de très nombreuses recommandations pour la prise en charge des différents types de douleur, aussi bien au niveau national qu'international. La majorité de ces documents s'ap-

puie en partie sur l'échelle analgésique de l'OMS[6]. Cette échelle accompagnée de recommandations d'utilisation a été présentée pour la première fois en 1986 comme le cadre des recommandations pour l'utilisation d'antalgiques lors de la prise en charge des douleurs chroniques cancéreuses. Elle classe les antalgiques en fonction de leur « puissance » (non opiacés, palier I – opiacés faibles, palier II – opiacés forts, palier III) et repose sur 5 recommandations simples permettant une utilisation correcte des antalgiques dans le cadre de la douleur cancéreuse.

Aujourd'hui cette échelle est devenue trop restrictive et ne répond plus totalement aux besoins actuels de prise en charge des différents types de douleurs, (comme la douleur neuropathique observée dans le cadre du cancer ou hors cancer) ni aux nouveaux concepts thérapeutiques (schéma inversé « palier 3 d'emblée puis 2 puis 1 » pour la prise en charge des douleurs aiguës). De plus, cette échelle peut être source d'erreur au cours des pathologies douloureuses chroniques non cancéreuses pour lesquelles le recours aux opioïdes forts reste rare, voire contre-indiqué (exemple de la fibromyalgie).

Des adaptations ont été proposées par certains auteurs afin de pouvoir intégrer la prise en charge de la douleur aiguë ainsi que celle des douleurs chroniques non cancéreuses via, par exemple, l'ajout d'un 4ème palier[7] alors que d'autres suggèrent une nouvelle classification des antalgiques[8]. A l'heure actuelle, ces différentes propositions ne sont pas intégrées dans les recommandations nationales relatives à la prise en charge de la douleur.

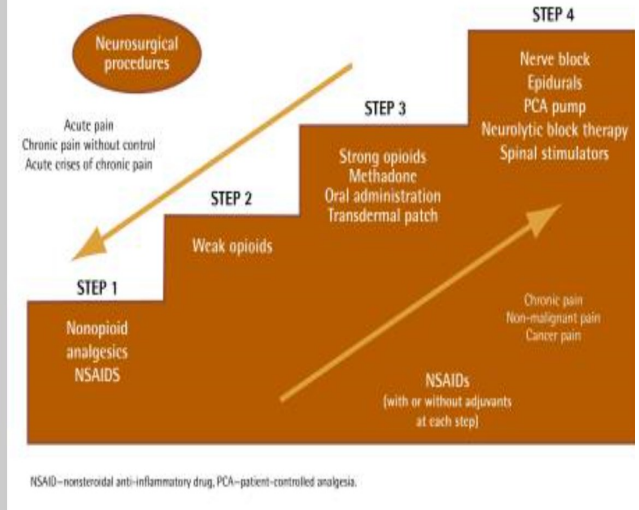
En attendant ces améliorations, nous vous offrons en ce début d'année, un numéro spécial consacré aux antalgiques, faisant le point sur les connaissances actuelles

Bonne lecture et excellente année 2019 !

Le CRPV de Nancy

1 Gureje O et al. JAMA. 1998;280:147-51.
2 Bouhassira D et al. Pain. 2008;136:380-7.
3 http://ansm.sante.fr/content/download/64305/824219/version/2/file/ANSM_Analyse-Ventes-Medicaments_2013.pdf.
4 Chenaf C et al. Eur J Pain. 2018.
5 Johnson M et al. J Pain Res. 2013;6:393-401.
6 http://whqlibdoc.who.int/publications/9242544825.pdf.
7 Eisenberg E. Pain Clin Update. 2005;13:1-4.
8 Bertin P. Douleurs Evaluation - Diagnostic - Traitement. 2014;15:41-3.

Proposition de modification de l'échelle antalgique par ajout d'un 4ème pallier[7]



Proposition de modification de la classification des antlagoiques[8]

Antalgiques anti-nociceptifs
Non opioïdes
- **Paracétamol**
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Opioïdes

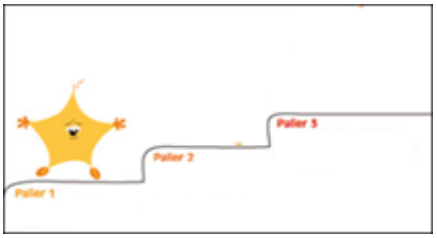
Anti-hyperalgésiques
- **Antagonistes NMDA (Kétamine)**
- **Antiépileptiques : Gabapentine, prégabaline, Lamotrigine**
- **Néfopam**

Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs
- **Antidépresseurs tricycliques**
- **Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline**

Modulateurs de la transmission et de la sensibilisation périphériques
- **Anesthésiques locaux**
- **Carbamazépine, Oxcarbazépine, Topiramate**
- **Capsaïcine**

Mixtes : Analgésiques anti-nociceptifs et modulateurs des contrôles inhibiteurs descendants
- **Tramadol**
- **Tapentadol**

Le paracétamol, antalgique de premier choix, mais pas anodin pour autant !



Le paracétamol est un antalgique de palier I possédant également des propriétés antipyrétiques. Dans les pays anglo-saxons, il est également appelé acétaminophen.

PD

Le mécanisme d'action du paracétamol n'est pas précisément connu, mais il présente une **action centrale principale et une action périphérique limitée.**
L'action antalgique pourrait être due à une inhibition de la synthèse des prostaglandines au niveau central via la voie de la cyclooxygénase (COX) par blocage de la régénération de la peroxydase (inhibition des COX). D'autres mécanismes ont été proposés, notamment une activation indirecte des récepteurs cannabinoïdes 1, une modulation des voies de signalisation sérotoninergiques et opioïdes, une inhibition de la production de NO (monoxyde d'azote), une action via la substance P, une activation des récepteurs TRPV1 (transcient receptor potential vanilloid 1) centraux[1,2].
Le paracétamol abaisse la fièvre par inhibition de la formation et de la libération de prostaglandines dans le système nerveux central et par inhibition des pyrogènes endogènes au niveau du centre de la thermorégulation[1].

I

Le paracétamol est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles. Certaines spécialités dosées à 1000 mg sont également indiquées dans le traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose.

P

La dose quotidienne par voie orale maximale est de 60 mg/kg/jour, à répartir en 4 ou 6 prises, soit environ 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. Cette dose maximale ne doit pas dépasser 1g par prise et 4g / 24h chez un patient de plus de 70 kg.

Pour les adultes de moins de 50 kg, et le sujet âgé de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans et polypathologique, la dose journalière efficace la plus faible doit être envisagée, sans excéder 60 mg/kg/jour, soit 3 g/jour.

PK

Absorption : complète et rapide par voie orale (essentiellement au niveau intestinal, plus faiblement au niveau de l'estomac). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 à 60 minutes pour les formes orales « classiques » et 15 minutes pour les formes effervescentes[3]. Par voie rectale, l'absorption du paracétamol est moins rapide que par voie orale.
Métabolisme : au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison (pour environ 60%) et la sulfoconjugaison (pour environ 30%). Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure (<10%), catalysée par le cytochrome P 450 (CYP 2E1 et 3A4), est la

formation d'un intermédiaire réactif (le N-acétylbenzoquinone imine), qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines. En revanche, lors d'intoxication massive, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée et est responsable de l'atteinte hépatique.

Elimination : essentiellement urinaire : 90 % de la dose ingérée est éliminée par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée.

Demi-vie d'élimination : entre 1,5h et 3h[3].

CI

Insuffisance hépatocellulaire ou maladie active du foie décompensée

Hypersensibilité

PE

Sujet âgé : les capacités de conjugaison ne sont pas altérées chez le sujet âgé, mais les stocks en glutathion diminuent avec l'âge (baisse des apports, lien avec certains états pathologiques), ce qui peut favoriser la survenue des effets indésirables hépatiques.

Insuffisance hépatique / atteintes hépatiques sous-jacentes : du fait de son métabolisme principalement hépatique et du risque de nécrose hépatocellulaire à dose supra-thérapeutique, l'insuffisance hépatocellulaire est une contre-indication à l'utilisation du paracétamol. Le métabolisme du paracétamol est affecté en cas d'alcoolisme chronique. Le risque d'hépatotoxicité est augmenté en cas de réserves basses en glutathion (notamment dans les états de malnutrition chronique, jeûne, amaigrissement récent, hépatite virale chronique et VIH, mucoviscidose, maladie de Gilbert,…), prise concomitante d'inducteurs enzymatiques.

Insuffisance rénale : l'effet principal de l'insuffisance rénale sévère est une diminution de l'excrétion des dérivés sulfo- et glycuroconjugués avec légère augmentation des concentrations plasmatiques de paracétamol. Aussi, il convient de ne pas dépasser 3g/24h en cas de clairance < 30 mL/min et d'espacer les prises (maximum 1g/ prise toutes les 6h si clairance comprise entre 10 et 50 mL/min et toutes les 8h si clairance < 10mL/min).

Grossesse : Les données publiées sont très nombreuses et rassurantes, quel que soit le terme de la grossesse. Certains effets ont été évoqués chez les enfants exposés in utero au paracétamol (cryptorchidies, asthme / wheezing, troubles neuro-développementaux ...). A ce jour, les données cliniques disponibles et les biais méthodologiques des études publiées ne permettent pas de retenir un lien de causalité. Aussi, le paracétamol reste l'antalgique de palier 1 et l'antipyrétique le mieux connu et le plus sûr chez la femme enceinte, quel que soit le terme de la grossesse[4].

EI



Le principal risque lié à l'utilisation du paracétamol est le surdosage, volontaire ou involontaire, en lien avec une quantité par prise trop importante ou avec des prises trop rapprochées. Ces situations sont favorisées par ses indications (cf douleur non suffisamment soulagée incitant à reprendre le traitement), sa bonne réputation par rapport aux alternatives disponibles, la multiplicité des spécialités contenant du paracétamol pouvant être source d'erreur pour les patients (près de 200 spécialités contenant du paracétamol, seul ou en association, existent sur le marché), la mise à disposition en vente libre et l'absence d'adaptation de posologie chez les patients à risque (sujet âgé, adultes de faible poids, états de déshydratation et dénutrition, atteinte hépatique aiguë ou

chronique pré-existante, alcoolisme, prise concomitante d'inducteurs enzymatiques type rifampicine, carbamazépine, alcool...). Les conséquences d'un surdosage sont une nécrose hépatique potentiellement fatale.

Les autres effets indésirables du paracétamol sont essentiellement des réactions d'hypersensibilité, exceptionnellement des atteintes hématologiques (leucopénie, thrombopénie), ainsi que la possibilité des acidoses métaboliques, sans oublier les céphalées induites par abus d'antalgiques.

IM

Anticoagulants oraux : risque d'interaction avec augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours.
Inducteurs enzymatiques (cf ci-dessus)

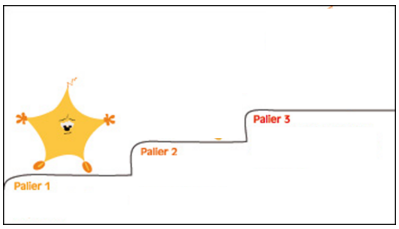
Le CRPV de Dijon

1. DRUGDEX®. http://www.micromedexsolutions.com
2. Mallet et al. Thérapie 2012;67(4) :277-281
3. Clissold et al. Drugs 1986;32(Suppl 4):46-59
4. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. http://lecrat.fr/

LE PARACETAMOL EN PRATIQUE :

⇒ Antalgique de 1er choix dans la prise en charge des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles y compris chez la femme enceinte
⇒ Risque principal = surdosage, volontaire ou involontaire, potentiellement fatal
⇒ S'assurer du respect des posologies maximales par prise et des intervalles de prises : 15 mg/kg toutes les 6 heures ou 10 mg/kg toutes les 4 heures. Ne pas dépasser 3g/24h pour les patients à risque de surdosage (sujet âgé, adultes de faible poids, états de déshydratation et dénutrition, atteinte hépatique aiguë ou chronique pré-existante, alcoolisme, prise d'inducteurs enzymatiques)
⇒ Sensibiliser les patients au nombre important de spécialités disponibles contenant du paracétamol pour des indications différentes (douleurs, fièvre, allergies, symptômes du rhume ou état grippal)

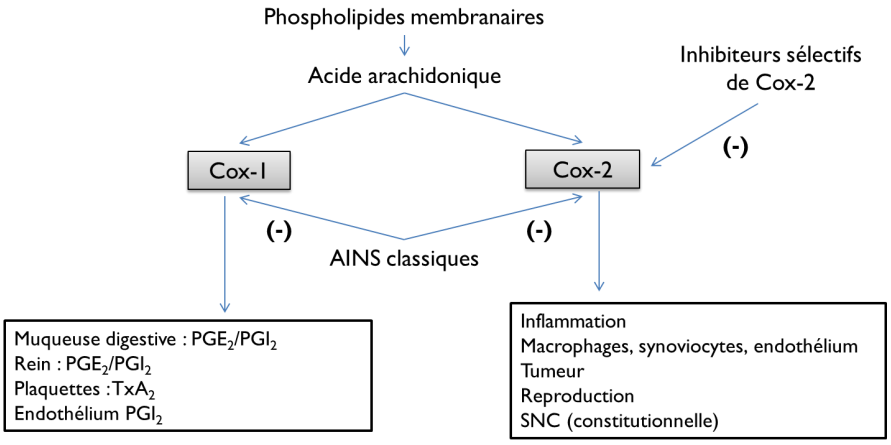
Tout savoir sur les AINS



Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des molécules qui appartiennent à des familles chimiques de structures hétérogènes et qui n'ont pas de structure chimique stéroïdienne. Ils ont été développés à partir de l'Aspirine (qui ne sera pas traitée dans ce rappel) et sont utilisés depuis les années 60. Ils sont avant tout analgésiques mais aussi antipyrétiques et anti-inflammatoires.

PD

Par leur action inhibitrice de la cyclo-oxygénase (COX), tous les AINS inhibent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines ou thromboxanes. Cette action dépend de 2 COX, la COX-1 qui induit la production de prostaglandines « physiologiques » et la COX-2 qui ne s'exprime que dans des conditions pathologiques, notamment au cours de l'inflammation. [1]
A savoir que les prostaglandines ont un rôle, entre autre, dans la médiation centrale de la douleur et de l'inflammation, dans les effets vasomoteurs, dans l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, une action sur la production de mucus gastrique, les contractions utérines, la bronchoconstriction et la mobilité du tube digestif et sont à l'origine de la fièvre.



Les différents AINS :

Classification pharmacothérapeutique	Substance active
Indoliques	Indométacine, Sulindac
Arylcarboxyliques	Acéclofénac, Acide tiaprofénique, Alminophène, Diclofénac, Etodolac, Flurbiprofène, Ibuprofène, Kétoprofène, Nabumétone, Naproxène
Fénamates	Acide niflumique, Acide méfénamique
Oxicams	Piroxicam, Meloxicam, Ténoxicam,
Sulfonalidine	Nimésulide
Inhibiteurs sélectifs de la Cox-2 ou Coxibs	Parécoxib, Célécoxib, etoricoxib

I

Classiquement, les AINS sont indiqués, de par leurs actions d'inhibition de la production de prostaglandines, dans le traitement symptomatique des affections douloureuses et/ou fébriles, le traitement symptomatique des dysménorrhées essentielles, au long cours dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et certaines arthroses douloureuses et invalidantes, en aigue de courte durée pour les poussées aiguës des rhumatismes articulaires, arthroses, arthrites, lombalgies et également dans les douleurs post-opératoires, les crises de coliques néphrétiques, en traumatologie, en traitement adjuvant des manifestations inflammatoires en stomatologie ou de la sphère ORL.

EI

- Affections digestives :

Inconforts gastro-intestinaux ; nausées et diarrhées en général bénignes ; ulcères, perforations, hémorragies digestives ; colites.

Les facteurs de risque incluent le sujet âgé, les antécédents de lésion gastro-intestinale (ulcère, hémorragie, perforation), la comorbidité et les interactions médicamenteuses.

Les AINS doivent être prescrits et utilisés avec prudence en cas d'antécédents de maladie inflammatoire chronique des intestins (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).

- Affections rénales :

Les AINS sont susceptibles d'induire une insuffisance rénale aiguë par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il convient donc d'être particulièrement attentif aux sujets ayant un risque d'hypovolémie, une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou des troubles hépatiques.

- Affections cardiovasculaires :

Les AINS peuvent favoriser :

* une rétention hydrosodée pouvant aggraver une insuffisance cardiaque, une hypertension artérielle ; Ce risque doit être pris en compte tout particulièrement chez les patients présentant des antécédents d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'œdèmes.
* une faible augmentation du risque thrombotique artériel, particulièrement à posologie élevée et lors d'utilisation au long cours.

CI

Femme enceinte : tous les AINS sont contre-indiqués dès le début **du 6ème mois de grossesse** (24 semaines d'aménorrhée). **Les coxibs (célécoxib, étoricoxib, parécoxib) sont contre-indiqués pendant TOUTE la grossesse.** [3]



Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier :

Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

- cardiopathie ischémique avérée,
- artériopathie périphérique,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire).

L'Etoricoxib est également contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée. [2]

Cas particuliers des coxibs :

Les coxibs sont des inhibiteurs dits "sélectifs" de la COX-2 aux doses usuelles. Ils ont été développés

pour agir préférentiellement sur la synthèse des prostaglandines lors des phénomènes inflammatoires, et donc sans effet indésirable gastrique. Or, ils n'ont pas montré d'avantages sur ce plan par rapport aux autres AINS et leur efficacité n'est pas supérieure à celle des AINS classiques. En revanche, ils exposent à des effets indésirables cardiovasculaires pouvant être graves (risque d'infarctus du myocarde). L'augmentation de la fréquence d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral (AVC) a d'ailleurs conduit au retrait mondial en 2004 du rofécoxib.
Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 n'inhibent pas l'activité de la COX-1 aux doses thérapeutiques faibles à élevées, ne modifiant donc ni l'agrégation plaquettaire, ni le temps de saignement. [1]

PE

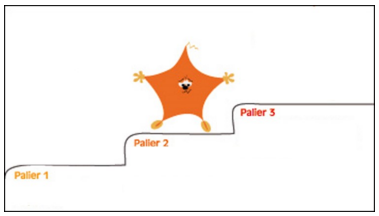
Légère augmentation du risque cardiovasculaire pour des doses d'ibuprofène ≥ 2 400 mg/j : les données disponibles confirment une légère augmentation du risque cardiovasculaire chez les patients prenant de l'ibuprofène à fortes doses (supérieures ou égales à 2 400 mg par jour). Ce risque semble similaire au risque décrit avec les « coxibs » ou le diclofenac. Cette augmentation du risque ne concerne pas l'utilisation de doses d'ibuprofène comprises entre 200 mg et 1200 mg par jour de façon ponctuelle. Les fortes doses d'ibuprofène doivent être évitées chez les patients avec une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive (stades II-III de la classification de la NYHA), une cardiopathie ischémique, une artériopathie périphérique et/ou une maladie vasculaire cérébrale. [4]
Perturbation de la physiologie testiculaire et ibuprofène : une étude franco danoise suggère que l'ibuprofène à la dose de 1200mg par jour pendant 6 semaines peut perturber la physiologie testiculaire. Cependant, les taux de testostérone observés restent normaux et il n'a pas été mis en évidence de conséquences cliniques (troubles de la fertilité masculine, impuissance, troubles de la libido). Cette étude fait encore aujourd'hui l'objet d'une analyse au niveau européen, afin de déterminer, notamment, si des études complémentaires concernant ces effets s'avèrent nécessaires. [5]
Et bien sûr, il est important d'être attentif à **toute manifestation infectieuse**, les AINS étant susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections notamment dans le cadre des infections dentaires, de la varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL. [5] (cf. article dans le bulletin n°19)

Les CRPV de Reims et Strasbourg

[1] *CNIHIM, Coxibs : inhibiteurs sélectifs de cox-2, Avril 2003, XXIV, 2*
[2] *Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (ANSM)*
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf
[3] *ANSM-Rappel : jamais d'AINS à partir du début du 6ème mois de grossesse-Point d'information du 26/01/2017*
[4] *ANSM-Recommandations du PRAC concernant le risque cardiovasculaire des médicaments contenant de l'ibuprofène utilisés à fortes doses -Point d'Information 13/04/2015*
[5] *ANSM-Rappel sur le bon usage de l'ibuprofène après la publication d'une étude qui suggère des perturbations de la physiologie testiculaire - Point d'Information 10/01/2018*

BON USAGE :
⇒ Dose minimale efficace et durée la plus courte possible
⇒ Respecter les contre-indications : ulcère gastroduodénal évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente, insuffisance hépatocellulaire sévère, antécédents de saignement ou de perforations digestifs survenus sous AINS, insuffisance cardiaque ou rénale sévère
⇒ Evaluer le risque digestif, cardiovasculaire, rénal et chez les sujets âgés
⇒ Prendre en compte le risque d'interaction : ne pas associer avec AINS, anticoagulant, antiagrégant plaquettaire, aspirine (majoration du risque hémorragique), inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique, antagoniste de l'angiotensine 2 (risque insuffisance rénale aiguë).

Le tramadol en questions …



PD

Le tramadol est un antalgique central, à la fois agoniste des récepteurs opioïdes μ, kappa et delta et inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.
Son métabolisme est principalement hépatique via le cytochrome CYP2D6 et dans une moindre mesure via les cytochromes CYP3A4 et CYP2B6.
Il est transformé en plusieurs métabolites dont le O-desmethyltramadol qui est le métabolite actif. Ce métabolite a 200 fois plus d'affinité pour les récepteurs μ.
L'élimination est principalement rénale et sa demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 h chez le volontaire sain.

I

Quelles sont les indications ?

C'est un antalgique de palier 2 indiqué dans les douleurs modérées à intenses chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 3 ans (pour la solution buvable). Il peut être utilisé seul ou en association à 325 mg de paracétamol ou à 25 mg de dexkétoprofène dans certaines spécialités fixes.

P

Comment l'utiliser ?

Il existe des formes galéniques à libération immédiate et prolongée.
Chez l'adulte, la dose maximale à ne pas dépasser est de 400 mg/jour en respectant un intervalle de 4 à 6 heures entre les prises pour les formes à libération immédiate.
Chez l'enfant, la dose habituelle est de 1 mg/kg/prise sans dépasser 2 mg/kg/prise avec un intervalle de 6 à 8 heures.

EI

Quel est son profil d'effet indésirable ?

Le profil d'effet indésirable est similaire à celui des morphiniques. Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont d'ordre gastro-intestinal (constipation, nausée, vomissement), neurologique (somnolence, coma, crise convulsive, vertige) et psychiatrique (confusion, hallucination). [1, 5]

Le suivi national des spécialités à base de tramadol, initié en 2010, fait état d'effets indésirables inattendus tels que des hyponatrémies, des syndromes sérotoninergiques ainsi que des élévations de l'INR par interaction avec les AVK. Les affections hépato-biliaires sont également à prendre en compte. Ces atteintes sont principalement cholestatiques lorsque le tramadol est utilisé seul et d'ordre cytolytique lors d'association avec le paracétamol. Le tramadol majorerait l'hépatotoxicité du paracétamol par déplétion des stocks de glutathion [1]

L'action sérotoninergique du tramadol est également à prendre en compte dans son profil d'effets indésirables et son potentiel d'interaction médicamenteuse.

S

Existe-t-il un risque de surdosage ou de sous-dosage ?

Il existe dans la population générale des sujets métaboliseurs ultra-rapides du CYP2D6 (5% de la population caucasienne). De ce fait et, comme pour la codéine, le métabolite actif se trouve augmenté et les patients sont exposés à un risque de surdosage. Les principaux signes cliniques de surdosage comprennent vomissements, mydriase, dépression respiratoire, collapsus cardiovasculaire, sédation, coma, syndrome sérotoninergique. [2]

Ce risque de surdosage doit être évalué, principalement chez l'enfant.

Lors du dernier suivi de pharmacovigilance, le CRPV rapporteur fait d'ailleurs état de 4 décès chez l'enfant. Il s'agissait de 2 cas de surdosage et 2 cas lors d'utilisation dans le cadre de l'AMM en indication post chirurgicale. [4]

En avril 2017, la FDA a ainsi contre indiqué l'administration du tramadol chez le sujet de moins de 12 ans ainsi que chez le sujet de moins de 18 ans en post amygdalectomie ou adénoïdectomie [3] .

A l'inverse des métaboliseurs ultra-rapides, les métaboliseurs lents vont voir apparaitre un risque d'inefficacité de l'activité antalgique par diminution du métabolite actif.

EM

Existe-il un risque d'erreur médicamenteuse ?

La réponse est oui, il existe des cas d'erreurs médicamenteuses (EM) qui peuvent avoir des conséquences très graves particulièrement chez l'enfant. En effet, le tramadol sous forme goutte contient 2.5 mg de chlorhydrate de tramadol et toute erreur peut entrainer des surdosages gravissimes. L'ANSM a été destinataire d'EM d'évolution fatale concernant le tramadol en solution buvable liées surtout à un manque d'information des patients ou à des incompréhensions de la posologie.

BU

Chez l'enfant



Le chlorhydrate de tramadol est le seul antalgique de palier 2 oral disponible chez l'enfant de moins de 12 ans mais son utilisation n'est pas sans danger. Il convient de respecter quelques règles de bon usage telles que l'utilisation de la dose la plus faible possible sur la durée la plus courte possible.

Pour limiter le risque d'erreur médicamenteuse, il convient pour les formes buvables :

- de rédiger la posologie en nombre de gouttes par prise et en

nombre de prises par jour, pour les prescripteurs

- d'informer les parents des signes de surdosage
- de rappeler de la nécessité du respect des posologies

Chez l'adulte/l'adolescent

Il existe un phénomène de mésusage caractérisé par une utilisation abusive notamment dans certaines douleurs non cancéreuses induisant une relation de dépendance.

En France, le mésusage du tramadol est en constante évolution. L'étude DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) qui recueille les cas de décès dans un contexte de prise d'antalgique (en dehors d'abus et de dépendance) a mis en évidence que le tramadol était l'antalgique le plus souvent impliqué (44 % des cas en 2016) [5]

Il convient donc de tenir compte du mésusage croissant et de respecter les doses prescrites et ne jamais dépasser 400 mg/jour.

Le CRPV de Besançon

1. Suivi national des spécialités à base de tramadol chez l'adulte N°2. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT01201607. 13 septembre 2016. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ba12b04711729l9bea77805091311f818.pdf

2. La lettre du pharmacologue . vol 31 - n°4- octobre - novembre-décembre 2017.

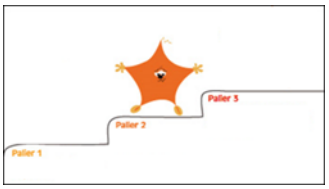
3. FDA. FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women. 20 avril 2017. https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm

4. Florence Moulis. Suivi national des spécialités contenant du tramadol, focus pédiatrie. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012016023. 16 février 2016.

5. RESPADD. Médicaments antalgiques opioïdes : ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire./http://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioïdes.pdf

6. https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Solution-buvable-de-tramadol-chez-l-enfant-attention-aux-erreurs-medicamenteuses-Point-d-information

La codéine



La codéine, substance extraite du pavot, est un analogue méthylé de la morphine. Elle est utilisée comme antalgique de palier II dans la prise en charge des douleurs d'intensité modérée. Elle est également utilisée dans le traitement de la toux sèche, pour son action de dépression des centres respiratoires. La codéine a une meilleure biodisponibilité orale que la morphine (environ 60%).

PK - PD

La codéine doit être considérée comme une prodrogue puisque 10% de la dose administrée est déméthylée pour donner de la morphine, responsable de son activité analgésique, la codéine ayant elle-même une très faible affinité pour les récepteurs opioïdergiques.

La codéine est métabolisée par O-déméthylation en morphine par l'intermédiaire du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) (figure 1). Par ailleurs, la codéine subit une glucuronoconjugaison pour former de la

codeine-6-glucuronide. La morphine et la codéine peuvent aussi subir une N-méthylation pour former de la normorphine et de la norcodéine. La morphine subit une glucuronoconjugaison qui produit de la morphine-3 glucuronide et de la morphine 6-glucuronide. Ce dernier métabolite est 50 fois plus actif que la morphine.

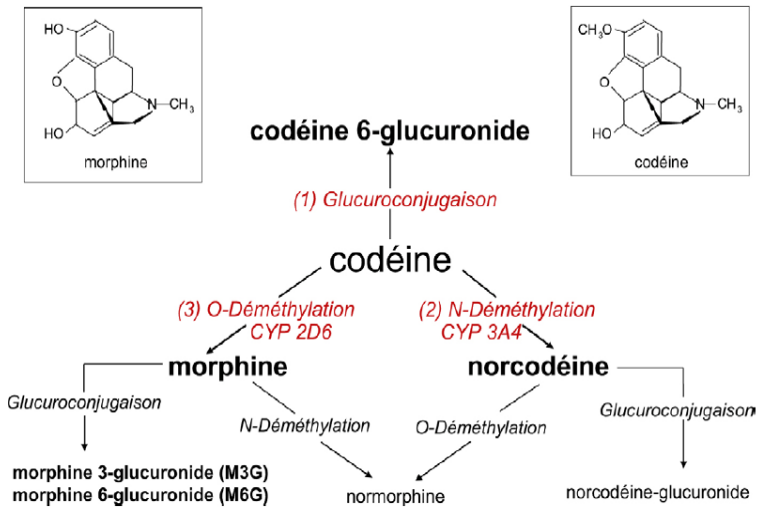


Figure 1 : métabolisme de la codéine [1]

Le métabolisme de la codéine est à l'origine de la variabilité de sensibilité entre les individus, en grande partie en raison du polymorphisme du CYP2D6. On distingue ainsi :

- les sujets ayant une activité enzymatique normale (65 à 80% des Caucasiens),
- les sujets ayant une activité enzymatique accélérée (1-10% des Caucasiens; 29% dans certaines régions d'Afrique) dits « métaboliseurs ultrarapides »,
- les sujets ayant une activité enzymatique diminuée (10-15% des Caucasiens) dits « métaboliseurs intermédiaires »
- et enfin les sujets ayant une déficience enzymatique complète (5 à 10% des Caucasiens) appelés « métaboliseurs lents ».

Ainsi, les « métaboliseurs lents » ne ressentent aucune action antalgique de la codéine car ils ne la transforment pas en morphine. A l'inverse les « métaboliseurs ultrarapides » produisent rapidement de la morphine et peuvent présenter des effets toxiques tels qu'une somnolence, des nausées, et surtout une dépression respiratoire.

Ce risque de dépression respiratoire, d'évolution malheureusement fatale dans 12 cas pédiatriques post amygdalectomie (dont 6 avec un phénotype métaboliseur ultrarapide identifié) aux USA, a conduit la FDA, en avril 2013, à contre indiquer la codéine chez les enfants de moins de 12 ans. Cette alerte fut alors très rapidement relayée par l'agence européenne (EMA) et par l'ANSM. En mars 2016, l'HAS émettait des recommandations sur les alternatives possibles chez l'enfant [2]. Il est à noter que la prise de codéine est contre-indiquée au cours de l'allaitement dans les mentions légales du produit.

La codéine est aussi désormais contre-indiquée chez tous les patients connus comme métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6, mais à ce jour, ce critère ne reste que rarement identifié. Le professionnel de santé qui juge son patient anormalement sensible à la codéine, peut demander un génotypage CYP2D6, qui sera d'autant plus justifié que le CYP2D6 est impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments.

M

Codéine et dépendance



La codéine entraine une dépendance en cas de consommation régulière, même sur une courte période, avec un phénomène pharmacologique de « tolérance » qui correspond à une nécessité d'augmenter la dose pour avoir le même effet.

Elle fait par ailleurs l'objet d'un détournement à visée récréative et d'abus. Cet usage préoccupant est actuellement surtout observé chez les préadolescents, les adolescents et les jeunes adultes qui recherchent l'effet planant de la codéine (appelé le plus souvent « lean ») et utilisent des solutions buvables ou des comprimés dans des boissons de type « purple drank ». L'utilisation d'associations de codéine et de paracétamol dans ces boissons conduit également à une toxicité hépatique aiguë liée au paracétamol, pouvant être d'issue fatale.

C'est pour ces raisons que l'arrêté du 12 juillet 2017 supprime les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine (mais aussi de l'éthylmorphine, du dextrométhorphane ou de la noscapine)[3]. Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant de la codéine sont désormais les suivantes :

- Sirops à base de codéine (ou d'éthylmorphine) : liste II
- Autres formes pharmaceutiques à base de codéine (ou d'éthylmorphine et tous les médicaments à base de dextrométhorphane ou de noscapine quelle que soit leur forme pharmaceutique) : liste I

Par ailleurs, la vente de ces médicaments sur les sites internet des pharmacies n'est plus possible.

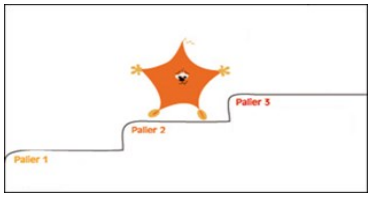
Le CRPV de Nancy

1. Le Quan Sang et al. Sci Sports. 2005;20:218-21.
2. http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/DossierdumoisSFETD/2016/dossier_sfetd_codeine_fev_2016.pdf
3. https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphane-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information

POINTS À RETENIR :

⇒ Le métabolisme de la codéine varie selon les individus et peut conduire soit à une inefficacité soit à une toxicité, principalement par dépression respiratoire.
⇒ La prise régulière de codéine peut rapidement entrainer une dépendance.
⇒ La codéine en usage récréatif a conduit à des décès d'adolescents.

LE NEFOPAM (ACUPAN®)



Il s'agit d'un antalgique de palier II, non morphinique

PD

Le néfopam possède une activité **inhibitrice de la recapture des monoamines** : sérotonine, dopamine et noradrénaline[1], antagonisme possible des récepteurs au glutamate NMDA (N-méthyl-D-aspartate)[2]. Il présente également une action **anticholinergique**, mais n'a pas de propriété antipyrétique ou anti-inflammatoire.

I

Le néfopam est indiqué dans le traitement symptomatique des **affections douloureuses aiguës**, notamment des douleurs postopératoires. Il n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques.

Médicament inscrit sur la liste 1 des substances vénéneuses. Il est contre-indiqué chez les enfants de moins de 15 ans (absence de données).

P

La posologie est de **20 mg par prise** (IM ou IV), à répéter si nécessaire **toutes les 6 heures** sans dépasser la dose de 120 mg par 24 heures.

PK

Le néfopam subit une biotransformation importante en 3 métabolites majeurs, dont le **déméthyl-néfopam** (DMN), pharmacologiquement actif. L'élimination est urinaire à 87%[1] et il a une demi-vie de 4 h à 5 h.

M

• **Administration per os (PO)** :

- utilisation fréquente mais non officiellement autorisée (= **mésusage**)
- faible biodisponibilité du néfopam due à un effet de premier passage hépatique[3]
- concentration en DMN maximale significativement supérieure et plus rapidement PO que IV
- par voie IV : effet antalgique lié plutôt au néfopam mais PO : contribution du DMN aux effets antalgiques

du néfopam[4]

- profil de tolérance globalement superposable entre la voie orale et les voies injectables[5]

CI

En cas de convulsions ou antécédents de troubles convulsifs, chez les patients à risque de rétention urinaire liés à des troubles urétroprostatiques, en cas de risque de glaucome par fermeture de l'angle.

EI

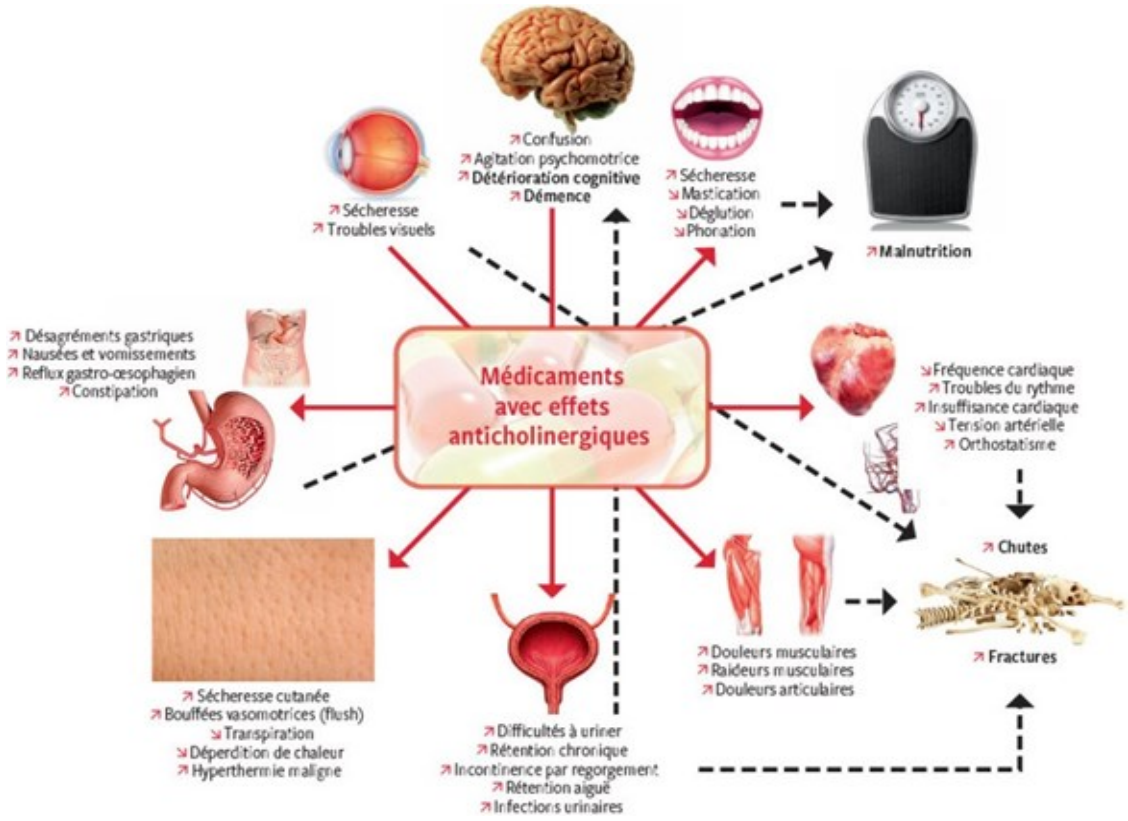
Effets indésirables (EI) en lien notamment avec l'effet anticholinergique de ce médicament.

Les EI plus fréquents sont : somnolence, vertiges, tachycardie, rétention urinaire, sécheresse buccale. Plus rarement : troubles psychiatriques (confusion, hallucinations, excitabilité), convulsions, risque d'hypersensibilité et risque d'abus et de pharmacodépendance.

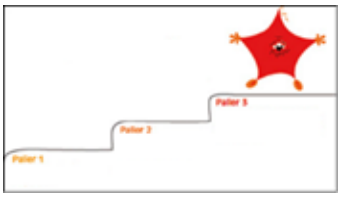
Le CRPV de Dijon

1. Brochure d'information des laboratoires Biocodex : ACUPAN® (néfopam) injectable.
2. Novelli et al. Amino Acids. 2005 Mar;28(2):183-91.
3. Aymard et al. Pharmacol Toxicol. 2003;92(6):279-86.
4. Chawla et al. Ther Drug Monit. 2003;25(2):203-10.
5. Enquête officielle de pharmacovigilance des spécialités à base de néfopam. Comité technique de pharmacovigilance 16/04/2013
6. Csajka et al. Rev Med Suisse 2017 ;13 :1931-1937

Figure d'après Csajka 2017[6]



Opioïdes forts



PD

Il s'agit de substances d'origine naturelle (morphine, codéine), semi-synthétique (oxycodone) ou synthétique (fentanyl), activant les récepteurs opioïdergiques (μ, κ, δ). Le terme d'opiacé désigne plus particulièrement les substances d'origine naturelle, qui sont dérivées de l'opium.
Un opioïde peut être un agoniste entier, partiel ou un antagoniste des récepteurs opioïdergiques. Certaines molécules peuvent avoir une activité agoniste sur un type de récepteur et une activité antagoniste sur un autre : ce sont des agonistes/antagonistes. C'est le cas de la buprénorphine qui est agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ. Le tableau ci-dessous résume les propriétés pharmacologiques de certains opioïdes :

	Récepteur μ	Récepteur κ	Récepteur δ
Morphine	+ + +		+
Méthadone	+ + +		
Fentanyl	+ + +		
Buprénorphine	Agoniste partiel		- -
Naloxone	- - -	-	- -
Naltrexone	- - -	-	- - -
Nalbuphine	- -		+ +
+ : activité agoniste / - : activité antagoniste			

Données d'exposition et de prescription
Selon la commission des Stupéfiants et des Psychotropes de mai 2017[1], la consommation des opioïdes forts est en augmentation de plus de 37% en France, essentiellement en raison d'un accroissement de l'utilisation du fentanyl et de l'oxydone. La consommation de morphine est en diminution.
Concernant les opioïdes faibles, leur consommation globale a diminué suite au retrait du dextropropoxyphène en 2011, qui était la molécule la plus vendue. Cependant, les molécules restant sur le marché (codéine, tramadol et poudre d'opium) ont vu leur consommation individuelle augmenter, sans atteindre pour autant les valeurs cumulées d'avant 2011.
En termes de pratiques de prescription, les opioïdes sont l'apanage des généralistes (95%). Parmi les 5% de spécialistes prescripteurs, ¾ sont des rhumatologues.

I

Les opioïdes forts sont indiquées[2] :

⇒ **dans les douleurs cancéreuses** :
- ♦ chroniques intenses ou réfractaires aux antalgiques opioïdes faibles (morphine, fentanyl transdermique, oxycodone, hydromorphone)
- ♦ paroxystiques aiguës (fentanyl transmuqueux)

⇒ **dans les douleurs non cancéreuses chroniques** intenses et réfractaires aux autres antalgiques, à l'exception des douleurs fonctionnelles/nociplastiques (également appelées douleurs dysfonctionnelles) et des céphalées (morphine, fentanyl transdermique, oxycodone).



La posologie est à déterminer individuellement via une période de titration afin d'obtenir la dose minimale efficace sur la douleur. Il convient de surveiller le patient pour d'une part évaluer l'efficacité antalgique et d'autre part de détecter les effets indésirables. La posologie doit être réévaluée régulièrement lors de la poursuite du traitement.
En cas de modification du traitement par un autre opioïde, il existe un risque de surdosage ou de sous dosage avec recrudescence de la douleur, voire un syndrome de sevrage. Il n'existe pas d'équivalence formelle entre les doses d'opioïdes faibles ou forts. Des tables d'équianalgésies sont proposées pour aider à l'adaptation des traitements (cf tableau ci-dessous) et il est conseillé de diminuer de 25% les doses proposées par ces tables lors de l'initiation du nouvel antalgique opioïde[2] :

Doses équianalgésiques à 10 mg de morphine orale		
Molécules	Equivalences	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	25µg/60mg	Environ 160





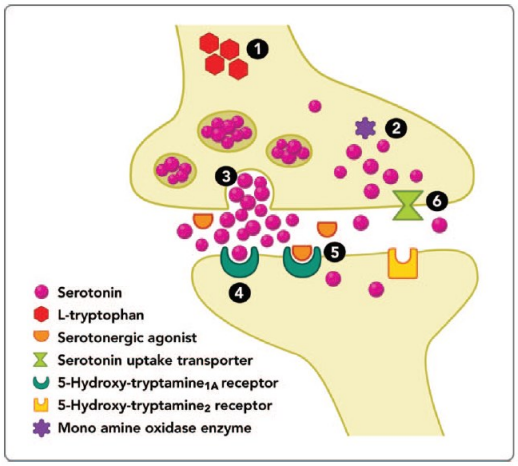
- Atteinte respiratoire sévère (dépression respiratoire aiguë, crise d'asthme aiguë, BPCO)
- Insuffisance hépatocellulaire sévère
- Sensibilité aux effets cérébraux de l'hypercapnie (pression intracrânienne accrue, troubles de la conscience notamment coma)
- Iléus paralytique
- Hypersensibilité (à la substance active ou aux excipients)
- Administration concomitante ou interrompue depuis moins de 2 semaines, d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) – cf. interactions médicamenteuses



Le tableau ci-dessous résume les données disponibles dans le thésaurus des interactions médicamenteuses 2018 de l'ANSM[3], communes pour la morphine, le fentanyl et l'oxycodone :

	Type d'interaction médicamenteuse	Morphine, fentanyl, oxycodone
Morphiniques agonistes-antagonistes - buprénorphine, nalbuphine **Morphiniques antagonistes** - naltrexone (Révia®), nalméfène (Sélincro®), naloxone (Narcan®)	**Contre-indication**	Diminution de l'effet antalgique et risque de syndrome de sevrage
Oxybate de sodium	**Contre-indication**	Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.
Médicaments atropiniques	**A prendre en compte**	Risque important d'akinésie colique, avec constipation sévère.
Analgésiques morphiniques agonistes (alfentanil, codeine, dihydrocodeine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine, remifentanil, sufentanil, tapentadol, tramadol) **Antitussifs morphine-like** (dextromethorphane, noscapine, pholcodine) **Antitussifs morphine vrais** (codéine, éthylmorphine) **Benzodiazépine et apparentés** **Barbituriques**	**A prendre en compte**	Augmentation du risque de dépression respiratoire
Molécules sédatives (dérivés morphiniques, neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines et autres anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide)	**A prendre en compte**	Augmentation de la dépression centrale et diminution de la vigilance lors de la conduite

Des interactions médicamenteuses sont également possibles avec les médicaments ou substances sérotoninergiques (notamment IMAO, triptans, ISRS et IRSNA, antidépresseurs tricycliques, sétrons,…). Les principaux mécanismes impliqués ainsi que le détail des substances concernées sont résumés dans le schéma ci-dessous[4]. Une note de la FDA a été publiée en 2016 à ce sujet[5].



1 Increased synthesis
i.e. increase substrate: L-tryptophan

2 Decreased metabolism
Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs):
Phenelzine, Tranylcypromine, Moclobemide, Selegiline, Isocarboxazid, Linezolid, Methylene blue

3 Increased release:
Amphetamines, Cocaine, Fenfluramine, Sibutramine, Ecstasy, Phenantherene Opioids (Oxycodone, buprenorphine), Tramadol

4 Serotonin (5-hydroxy-tryptamine) receptor agonism:
Buspirone, Lysergic acid diethylamide (LSD), Di-hydro ergotamine (DHE), Triptans, Mirtazapine

5 Increased serotonin (5-hydroxy-tryptamine) receptor sensitivity:
Lithium

6 Decreased reuptake:
Tricyclic Antidepressants (TCAs):
Amitriptyline, Imipramine, Clomipramine, Desipramine, Doxepin
Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs):
Paroxetine, Sertraline, Fluoxetine, Fluvoxamine, Citalopram, Escitalopram
Serotonin noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs):
Venlafaxine, Duloxetine, Milnacipran
Other Antidepressants:
Trazodone, Nefazodone
Opioids:
Fentanyl, Methadone, Meperidine, Dextromethorphan, Tramadol
Miscellaneous:
Ondansetron, Granisetron, St. John's Wort

EI

Les effets indésirables classiques des opioïdes sont :

- constipation
- nausées, vomissements
- sédation, somnolences, vertiges
- dépression respiratoire, bronchospasme
- rétention urinaire
- hypotension
- prurit
- dépendance psychique (toxicomanie)

- dépendance physique (essentiellement lors d'un traitement prolongé), avec manifestations de sevrage à l'arrêt

Sont également observés :

- un phénomène de tolérance aux effets thérapeutiques et à certains effets indésirables en fonction de la dose et de la durée d'administration (absence de tolérance pour la constipation)
- une hyperalgésie bien démontrée dans la douleur aiguë postopératoire, plus controversée mais également possible en cas de douleur chronique.

De nouveaux effets indésirables ont été identifiés plus récemment :

- **Hypogonadisme**[5]

L'utilisation au long cours des opioïdes peut influer sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique aussi bien chez l'homme que chez la femme et conduire à une diminution des taux d'hormones sexuelles. Les conséquences possibles sont une diminution de la libido, une dysfonction érectile, aménorrhée et une infertilité. A noter qu'un syndrome anxiodépressif, une fatigue, des bouffées de chaleur et des sueurs nocturnes peuvent être également observés. Etant donné que la douleur chronique peut aussi être à l'origine de ces symptômes, il est parfois difficile de faire la part des choses entre la pathologie et l'étiologie médicamenteuse.

- **Insuffisance surrénalienne**[5]

Les symptômes, peu spécifiques, incluent nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, vertiges, hypotension. En cas de suspicion, un bilan endocrinien doit être demandé. A noter qu'un changement d'opioïde ne s'accompagne pas nécessairement d'une récidive.

- **Apnée du sommeil**[6]

Les opioïdes utilisés au long cours sont connus pour être à l'origine de troubles respiratoires et, plus récemment, leur rôle dans la survenue d'épisodes nocturnes. Une revue récente [6]) rapporte un taux de prévalence de 70% pour les troubles respiratoires du sommeil et de 24% pour l'apnée d'origine centrale. Des apnées d'origine obstructive sont également observées.
Il est conseillé d'envisager la possibilité d'une apnée du sommeil d'origine centrale ou d'autres troubles respiratoires chez tout patient traité au long cours par des opioïdes, notamment chez ceux utilisant une dose journalière supérieure à 200 mg/jour d'équivalent morphine.

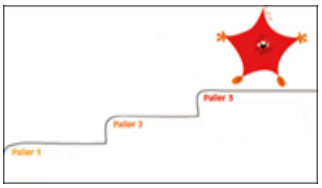
Grossesse[7-8]

Pour un traitement de courte durée, la morphine est généralement préférée car elle dispose d'un recul important.
Pour un traitement au long cours, selon le bénéfice/risque attendu, le recours à un antalgique de palier III est possible pendant toute la grossesse, en sachant que les données les plus nombreuses concernent l'oxycodone et la morphine. Toute tentative d'arrêt ou de réduction des doses au cours de la grossesse doit prendre en compte le risque de syndrome de sevrage maternel qui peut être préjudiciable au fœtus.
Pour une exposition en fin de grossesse, il existe un risque de dépression respiratoire et de syndrome de sevrage retardé du nouveau-né, y compris pour des traitements de courte durée.

Le CRPV de Nancy

[1] *https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7eeb7817c7212668cafbac08023063c8.pdf*
[2] *Livret RESPADD - http://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opio%C3%AFdes.pdf*
[3] *https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf*
[4] *Rastogi R et al. Anesthesiology. 2011;115:1291-8.*
[5] *https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM491302.pdf*
[6] *Correa D. Anesth Analg. 2015;120:1273-85.*
[7] *https://lecrat.fr/*
[8] *Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Ed. Elsevier Masson. 2012.*

LA MORPHINE



La morphine, alcaloïde de l'opium, a été découverte en 1804. En France, la morphine est l'opioïde de palier 3 le plus consommé en ambulatoire et se présente sous forme de sulfate de morphine (formes orales et injectables) et de chlorhydrate de morphine (formes injectables) avec une efficacité identique à la morphine base.

I

Les indications de la morphine (formes orales et injectables) sont les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de palier plus faible, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse[1].

Les spécialités à base de morphine appartiennent à la liste des stupéfiants avec prescription sur ordonnance sécurisée limitée à :

- 28 jours pour les spécialités administrées par voie orale,
- 7 jours pour les spécialités injectables ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion (pompe).

Différentes formes galéniques sont disponibles en France :

- Formes orales à libération immédiate
  - gélules (Actiskenan®)
  - comprimés sécables (Sevredol®)
  - solution buvable en flacon ou en récipient unidose (Oramorph®)
- Formes orales à libération prolongée
  - gélules (Skenan®)
  - comprimés (Moscontin®)
- Solution injectable (0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml, 40 mg/ml, 50 mg/ml).

Les formes injectables les plus fortement dosées (40 mg/ml, 50 mg/ml) sont destinées à une administration continue à l'aide de dispositifs médicaux (programmables, type pompe).

Pour les enfants, les formes orales autorisées sont les gélules ouvrables, les solutions buvables (en flacon ou récipients unidoses). Les comprimés ne sont autorisés qu'à partir de 6 ans.

BU

Formes orales

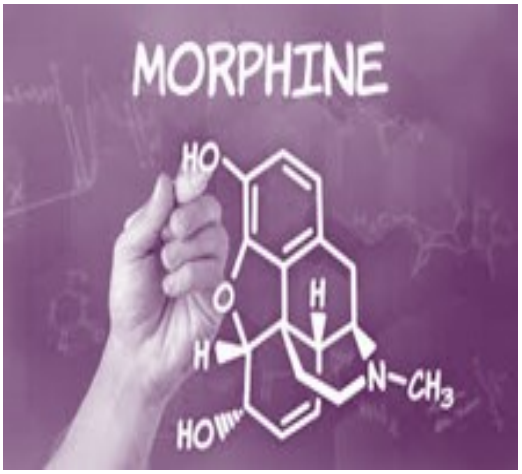
- Les formes à libération immédiate (LI) sont à utiliser pour une action rapide ou une interdose.
- Les formes à libération prolongée (LP), ont une action prolongée sur 12 h et ne doivent pas être confondues avec les formes à libération immédiate

- Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme LI avant d'avoir recours à une forme LP.
- Lors du passage d'une forme LI à LP, la posologie quotidienne reste inchangée.

Formes injectables

- 1 mg de sulfate de morphine injectable équivaut à 1 mg de chlorhydrate de morphine injectable.
- En raison de son caractère douloureux, la voie sous-cutanée n'est pas recommandée chez l'enfant.

PK



La biodisponibilité de la morphine orale varie de 15% à 64% (en fonction de l'effet de premier passage hépatique et en fonction de variations interindividuelles). Le volume de distribution de la morphine est élevé de même que sa clairance plasmatique.
La biodisponibilité des formes orales correspond à 50% de celle de la voie sous cutanée et à 30% de celle de la voie intraveineuse.
Le métabolisme hépatique comprend une déméthylation qui conduit à la normorphine (métabolite actif) et une glucuronoconjugaison qui produit des dérivés qui subissent un cycle entéro-hépatique et dont certains sont plus actifs que la molécule mère, notamment le dérivé morphine 6-glucuronide (50 fois plus actif).
L'élimination est essentiellement rénale (par filtration glomérulaire pour la morphine et sécrétion tubulaire pour les métabolites). L'élimination fécale est faible (< 10 %). La demi-vie d'élimination est de 2 à 6 heures[3].

CI

La morphine est contre-indiquée :

- chez les enfants de moins de 6 mois
- en cas d'épilepsie non contrôlée, la morphine diminuant le seuil épileptogène
- lors de l'allaitement, que ce soit en cas d'instauration d'un traitement ou de la poursuite d'un traitement au long cours après la naissance.

PE

La morphine doit être utilisée avec prudence :

- chez les patients âgés en raison de leur sensibilité particulière aux effets antalgiques mais aussi aux effets indésirables centraux (confusion, sédation, excitation, cauchemars, avec éventuellement hallucinations) ou digestifs, associés à une baisse physiologique de la fonction rénale. Une pathologie urétro-prostatique ou vésicale, fréquente dans cette population, expose au risque de

rétention urinaire.

•les sujets insuffisants rénaux peuvent présenter un risque de myoclonies dans un contexte de surdosage ou de d'augmentation trop rapide des doses.

La co-prescription de rifampicine conduit à une diminution des concentrations et de l'efficacité de la morphine et de son métabolite actif.



Un comportement d'abus et de mésusage est à surveiller particulièrement car conduisant à des surdosages importants et des décès. Dans l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques), 30% des décès étaient liés à la morphine (2ème médicament impliqué après le tramadol).

Depuis 1996, le sulfate morphine est utilisé hors AMM en addictologie comme alternative aux médicaments de substitution aux opiacés conventionnels (MSO). Selon les données du SNIIRAM en 2015, l'usage de sulfate de morphine ne concerne que 1% des patients en substitution régulière en France[4]. Cependant depuis plusieurs années, le sulfate de morphine et particulièrement la forme orale (Skenan®) sont détournés de leur usage. Cela concerne des patients, majoritairement masculins l'utilisant à visée récréative ou comme médicament de substitution aux opiacés (auto-substitution). Plus récemment, il est mis en évidence des cas de patients ayant développé un abus ou une addiction suite à la prescription de sulfate de morphine comme antalgique (dépendance primaire)[5].

Le CRPV de Nancy

1 http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/ (consulté le 26/11/2018).
2https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_lenfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf (consulté le 26/11/2018)
3 Michenot N. et al. Bull Cancer. 2018;105: 1052-73.
4 https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7eeb7817c7212668cafbac08023063c8.pdf
5 Livret RESPADD « médicament antalgiques opioides, ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire ». http://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opio%C3%AFdes.pdf (consulté le 26/11/2018)

Le Fentanyl



PD

Le fentanyl est un opioïde de synthèse, appartenant à la classe des 4-anilinopipéridines (phénylpipéridine). C'est un agoniste morphinomimétique pur, agissant essentiellement sur les récepteurs μ, particulièrement puissant (effet analgésique environ 100 fois supérieur à la morphine).

I

Il est utilisé depuis les années 70, initialement sous **forme intraveineuse** dans le cadre de l'**anesthésie**.
Dans les années 90, des **formes transdermiques (FTD)** ont été mises sur le marché, pour la prise en charge des **douleurs chroniques cancéreuses avec une extension de leur indication aux douleurs chroniques non cancéreuses** à la fin des années 2000. Concernant la prise en charge, un avis HAS de la commission de transparence[1] précise qu'il est maintenu un remboursement dans le cadre des douleurs d'origine cancéreuse ou neuropathique persistantes, intenses ou rebelles aux autres analgésiques ou des douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique, comme traitement de dernier recours. En revanche, il n'y a pas de remboursement (SMR insuffisant) pour les douleurs intenses ou rebelles rencontrées dans toutes les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment lors des rhumatismes inflammatoires chroniques.
Enfin, en 2002, la première **forme transmuqueuse (FTM)** à action rapide a été mise sur le marché. Aujourd'hui, de nombreuses spécialités sont disponibles, avec la même indication : le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) de l'adulte recevant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.
Les patients pour lesquels un traitement de fond opioïde est stabilisé sont ceux recevant pendant une durée minimale d'une semaine soit au moins 60 mg par jour de morphine par voie orale, soit au moins 25 microgrammes par heure de fentanyl transdermique, soit au moins 30 mg par jour d'oxycodone, soit au moins 8 mg par jour d'hydromorphone par voie orale soit une dose équianalgésique d'un autre opioide.
L'administration des spécialités transmuqueuses se fait par voie orale ou nasale (comprimé gingival Abstral® et Effentora®, comprimé sublingual - Récivit®, comprimé à applicateur buccal - Actiq®, film orodispersible - Breakyl®, solutions pour pulvérisation nasale – Instanyl® et Pecfent®).

P

Formes transdermiques

La posologie est à déterminer individuellement et doit être évaluée régulièrement. La dose efficace minimale doit être utilisée. Il est recommandé que les patchs soient utilisés chez des patients ayant démontré une tolérance aux opioïdes et la dose initiale optimale doit être basée sur le traitement actuel du patient, en utilisant la conversion des doses équianalgésiques.
Dans les cas exceptionnels chez les patients naïfs en opioïdes où le patch de fentanyl est la seule option de traitement appropriée, seule l'utilisation d'une dose initiale la plus faible (12 μg/h) est envisageable.

Le patch de Durogesic® doit être remplacé toutes les 72 heures, l'ancien étant éliminé selon les circuits sécurisés habituels.

Formes transmuqueuses

La posologie est à déterminer individuellement via une phase de titration, dont les modalités sont différentes pour chaque spécialité (cf. RCP). La dose efficace minimale doit être utilisée. Il est indispensable de surveiller les patients (risque d'insuffisance respiratoire) lors de la phase de titration.
Le délai minimal à respecter entre le traitement de 2 épisodes d'ADP est de 4 heures.
Le nombre maximal d'accès douloureux paroxystiques pouvant être traités est de 4. Si les patients signalent plus de 4 accès douloureux paroxystiques, il est nécessaire de réévaluer la posologie du traitement de fond morphinique.
A noter qu'il n'existe pas de facteur de conversion équianalgésique pour les spécialités de fentanyl transmuqueux. Celles-ci ne sont pas bioéquivalentes et il est nécessaire en cas de rotation (*switch*) d'une spécialité à une autre de recommencer la période de titration.

PK

		FTD	FTM
Absorption	**Biodisponibilité**	≈ 90%	50 à 90% (selon les spécialités), répartie en une absorption initiale rapide par la muqueuse buccale ou nasale et une absorption plus prolongée du fentanyl dégluti par le tractus gastro-intestinal.
	T max	12 à 24 h	30 min à 1h30
Distribution	**Liaison protéique**	≈ 80 %	
	Volume de distribution	Elevé, de 3 à 6 L/kg signant une diffusion tissulaire élevée et notamment un tropisme pour les graisses et le SNC	
Métabolisation	**Mécanisme**	Hépatique, via une N-déalkylation oxydative via le cytochrome P450 (isoenzyme 3A4). Les métabolites sont inactifs, dont le principal métabolite (norfentanyl)	
	Effet de 1er passage hépatique	Non	+/- Non pour la fraction absorbée par voie transmuqueuse Oui pour la fraction absorbée par voie gastrointestinale
Elimination	**Mécanisme**	Essentiellement urinaire (>75%), principalement sous la forme de métabolites.	
	Demi-vie	20 à 27h	≈ 7 heures

CI

Contre– indications spécifiques aux formes transdermiques

Douleur aiguë ou post-opératoire (absence de possibilité d'une titration et risque d'hypoventilation potentiellement fatale).

Contre-indications spécifiques aux formes transmuqueuses

Patients non traités par un traitement de fond morphinique (risque accru de dépression respiratoire).

Traitement de la douleur aiguë autre que les accès douloureux paroxystiques cancéreux.
A noter que pour Instanyl®, il existe également une contre-indication en cas de radiothérapie antérieure du visage ou d'épisodes récurrents d'épistaxis.

EI

Le profil de toxicité est typique des opioïdes (cf. fiche générale opioïdes). Cependant, des spécificités sont observées en lien avec la forme galénique et de leur pharmacocinétique.

Spécifiques aux formes transdermiques :

M

Mésusage



Il existe un mésusage avec la forme transdermique qui expose inutilement les patients aux effets indésirables du fentanyl. Il est ainsi rapporté dans le suivi national[2] des cas de surdosage accidentel survenant suite à des initiations de traitement chez des insuffisants rénaux, chez des patients naïfs (absence de titration par une forme à action immédiate ou utilisation d'un dosage > 12 µg/h), suite à des augmentations de posologie ou dans des contextes de patchs non retirés avant l'initiation d'un autre morphinique (contexte de prescription médicale ou d'automédication) ou lors de l'utilisation du dispositif TD suivant (démence, oubli d'un professionnel de santé), utilisation chez des patients en hyperthermie ou dans des situations d'exposition solaire.

Abus/dépendance

Le nombre de cas notifiés en France dans un contexte d'abus et/ou dépendance est en constante augmentation.
Deux profils différents de patients ont été identifiés en France à partir des données du suivi national avec :

- une dépendance primaire (74% des cas du suivi national) chez des femmes algiques non cancéreuses
- une dépendance secondaire (26% des cas du suivi national) chez des hommes usagers de drogues.

Réaction au site d'administration

Des cas d'effets locaux, généralement peu sévères, sont rapportés au site d'administration : érythème, eczéma, exanthème maculopapuleux, phlyctènes ou prurit. Une régression rapide est généralement observée à l'arrêt du traitement. Selon les études, jusqu'à 40% des patients peuvent être affectés[3]. A noter qu'il a été exceptionnellement rapporté des brûlures du 2ème degré.

Spécifiques aux formes transmuqueuses :

M

Mésusage

Ces spécialités sont très souvent utilisées hors-AMM et exposent inutilement les patients aux effets indésirables des opioïdes. Les mésusages les plus fréquemment observés sont une utilisation hors indications

cancéreuses et une utilisation chez des patients ne recevant pas de traitement de fond ou recevant un traitement de fond insuffisant (dose insuffisante, traitement instauré depuis moins d'une semaine,…)[4]. Il peut être observé d'autres types d'utilisation inadaptée (prescription de doses supérieures à l'AMM (en quantité ou en nombre de prises / jour), absence de période de titration, *switch* direct d'une spécialité de fentanyl TM à une autre sans nouvelle phase de titration,…).

Abus/dépendance

Les données du suivi national d'addictovigilance[5] montrent qu'il existe un risque élevé d'abus et de dépendance lié à l'utilisation de ces spécialités qui s'explique par une pharmacocinétique permettant un passage très rapide dans le sang de la molécule ainsi que par sa puissance d'activité intrinsèque.

Un seul type de patient est mis en évidence avec la présence d'une dépendance primaire (91% des cas de dépendance du suivi national) chez des adultes, algiques et non cancéreux.

Réactions au site d'administration

Formes orales

- Brûlure, irritation, douleur, ulcération, œdème, saignement de la muqueuse buccale
- Atteintes dentaires avec Actiq® (caries, fractures, chute parfois totale des dents parfois chez des patients sans antécédents stomatologiques[6]). Ces atteintes s'expliquent par un mécanisme d'action impliquant la diminution de la salivation lié au fentanyl ainsi que la présence de nébulisat de glucose (2 g/unité de prise) et de l'acide citrique.

Spray nasaux

- Rhinorrhée, épistaxis, brûlure, douleur, picotement de la muqueuse nasale ainsi que parfois perforations de la cloison nasale



[7]

Les associations à des anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, primidone) ainsi qu'à la rifampicine, sont déconseillées en raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques de fentanyl par augmentation de son métabolisme hépatique.

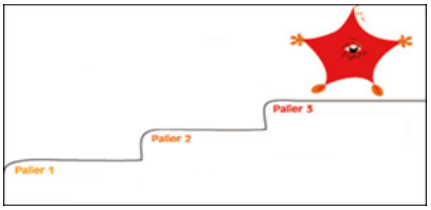
Les associations avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, tels que les azolés antifongiques, les inhibiteurs de protéase (notamment ritonavir et nelfinavir), certains macrolides (clarithromycine, érythromycine, télithromycine), nécessitent des précautions d'emploi en raison du risque d'augmentation de l'effet dépresseur respiratoire du fentanyl par diminution de son métabolisme hépatique.

Le CRPV de Nancy

Références

[1] *https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14781_DUROGESIC_PIS_RI_Avis1_CT14781.pdf*
[2] *https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e0ad6a37715f9e67252b49c91dd34fca.pdf*
[3] *Hostynek JJ et al. Cutan Ocul Toxicol. 2010;29:241-6.*
[4] *https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cbb9ad49fb1acc0ac47eaf30a4ffb3d6.pdf*
[5] *https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1a27da9b85d2747ea00f3c409968b32b.pdf*
[6] *Sharma V. Br Dent J. 2012;213:199.*
[7] *https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf*

L'OXYCODONE



Cet opioïde semi-synthétique, dérivé de la thébaïne (alcaloïde présent naturellement dans l'opium) est un antalgique de palier III d'une puissance analgésique deux fois supérieure à la morphine.

I

L'oxycodone est indiquée dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier les douleurs d'origine cancéreuse.

Plusieurs formes galéniques sont disponibles en France : gélule ou comprimé orodispersible à libération immédiate (LI), comprimé à libération prolongée (LP), solution buvable et solution injectable.

Les comprimés LP doivent être avalés entiers sans être cassés, mâchés ou écrasés. En cas d'altération (comprimés cassés, mâchés, écrasés..), il y a une libération rapide d'une dose trop importante de substance active dont l'absorption peut être fatale.

Une association fixe d'oxycodone et de naloxone (réservée à l'adulte) est désormais disponible avec une indication supplémentaire dans le traitement symptomatique de seconde intention des patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos sévère à très sévère après échec d'un traitement dopaminergique (SMR modéré), la naloxone permettant de diminuer la constipation induite par l'opioïde en bloquant l'action de l'oxycodone au niveau des récepteurs intestinaux. A noter qu'il existe un effet de 1er passage hépatique important de la naloxone par voie orale et sa biodisponibilité est inférieure à 3%.

Conditions de prescription

Les spécialités appartiennent à la liste des stupéfiants avec prescription sur ordonnance sécurisée limitée à :

- 28 jours pour les spécialités administrées par voie orale
- 7 jours pour les spécialités injectables (ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion)

P

Dans le cas de patients recevant des opioïdes forts pour la première fois[1] :

- **Pour les formes orales**
  - ♦Formes LI (gélule ou comprimé orodispersible) : posologie journalière de 5 mg toutes les 4 à 6 heures.
  - ♦Formes LP (comprimé) : 10 mg à 12 heures d'intervalle
- **Pour les formes injectables (voie IV ou SC) :** une dose initiale de 0,125 mg/kg/jour (environ 7,5 mg/jour) de préférence en perfusion continue

Dans le cas de patients recevant déjà des opioïdes : la dose initiale est à déterminer en utilisant la conversion de doses équianalgésiques.

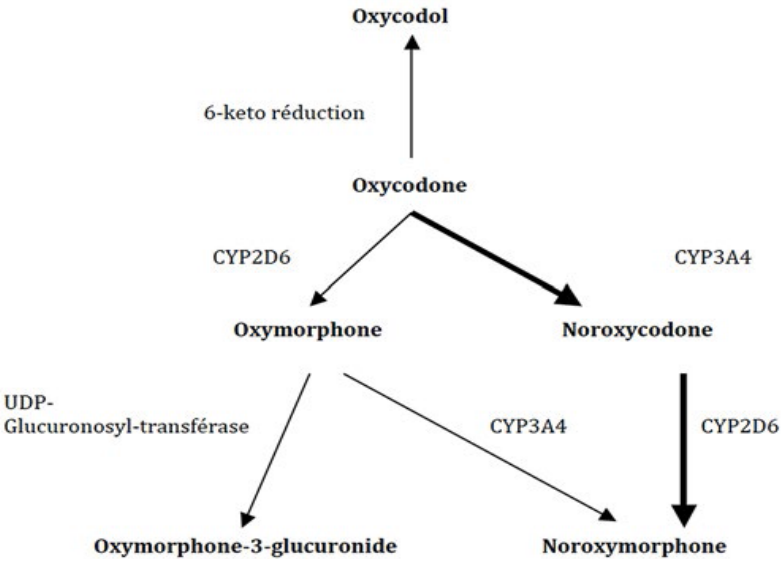
L'administration simultanée d'oxycodone par voie orale et par voie injectable est à éviter car elle expose à

un risque de surdosage en raison des différences de cinétiques.

PK

		Formes orales	Formes injectables
Absorption	**Biodisponibilité**	60 à 87 %	100%
Distribution	**Liaison protéique**	Environ 45 %	
Métabolisation	**Mécanisme**	Hépatique majoritairement via le CYP3A4 qui produit la noroxycodone (inactive) et minotairement par le CYP2D6 qui produit l'oxymorphone (actif mais présent en faibles quantités)*	
Elimination	**Mécanisme**	Urinaire, pour l'oxycodone et son principal métabolite, la noroxycodone	
	Demi-vie	4,5 heures	

* En fonction du polymorphisme génétique du CYP2D6, on distingue des métaboliseurs lents ainsi que des métaboliseurs rapides et ultrarapides. Pour les métaboliseurs ultrarapides et rapides, il est possible d'observer une efficacité analgésique supérieure mais aussi un risque augmenté d'effets indésirables. Il convient aussi d'être prudent chez ces patients lors des rotations d'opioïdes car si le changement se réalise entre un opioïde dont le mécanisme n'est pas affecté par le statut phénotypique du CYP2D6 et l'oxycodone, la posologie nécessaire pour éviter un surdosage peut être nettement inférieure à celle estimée à partir de table d'équianalgésie[2].



CI

Les situations pouvant conduire à des contre-indications spécifiques sont les suivantes :

• enfant (moins de 18 ans)

• patient souffrant d'un cœur pulmonaire chronique

• allaitement (l'oxycodone peut être excrétée dans le lait maternel et engendrer une dépression respiratoire du nouveau-né)

A noter des précautions d'emploi chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une insuffisance rénale, les patients âgés ou amaigris : l'administration doit être réalisée avec prudence et la posologie initiale peut être diminuée.

M

L'oxycodone est un stupéfiant qui présente un risque important d'abus et de dépendance.

En France, l'oxycodone fait l'objet d'une surveillance particulière en Addictovigilance depuis sa mise sur le marché et les premiers cas impliquant l'oxycodone sont observés à partir de 2011/2012 avec une augmentation marquée à partir de 2013. Ceci coïncide avec une utilisation en nette progression. Les cas rapportés concernent entre autre « l'abus/dépendance dans le cadre d'une prise en charge de la douleur chronique (non cancéreuse essentiellement), l'usage détourné à visée autre qu'antalgique suite à une prescription initiale antalgique, l'usage par voie d'administration détournée, l'intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) en contexte antalgique, de mésusage ou suicidaire ».

Le taux de détournement des ordonnances est en constante augmentation depuis 2010 mais reste cependant plus faible que pour la morphine. Les données actuelles notent un phénomène récent d'abus, de mésusage et d'addiction à l'oxycodone qui s'intensifie depuis 2013[3].

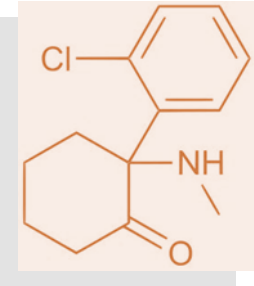
En 2014, l'ANSM a publié un point d'information pour rappeler les risques liés à l'utilisation de l'oxycodone, (notamment les abus et la pharmacodépendance) ; son utilisation doit être réservée au **traitement des seules douleurs sévères, qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse** [4].

Le CRPV de Nancy

Références

[1] *http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr (consulté le 03/12/2018).*
[2] *Delorme T. et al. Douleur analg. 2016 ;29:241-49.*
[3] *https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7eeb7817c7212668cafbac08023063c8.pdf (consulté le 19/11/2018)*
[4] *https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risques-lies-a-l-utilisation-de-l-oxycodone-antalgique-opioide-de-palier-III-Point-d-information (consulté le 19/11/2018)*

La kétamine, molécule aux multiples facettes…



La kétamine (2-(2-chloro-phényl)-2-méthylamino-cyclohexanone) est un anesthésique général d'action rapide et dissociative, utilisé depuis environ 50 ans en médecine humaine et vétérinaire. C'est une drogue de synthèse dont l'action dissociative produit une sensation altérée du temps, de l'espace, de la conscience de soi et peut provoquer des hallucinations vives.

PD

La kétamine agit principalement par blocage des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) impliqués dans la sensibilisation des voies nociceptives et de l'hyperalgésie. Elle interrompt l'activation par le glutamate des canaux ioniques, réduit la stimulation dans le système nerveux central et empêche la propagation du signal nociceptif dans la moelle épinière, le tronc cérébral et le cerveau. La kétamine traverse rapidement la barrière hémato-méningée et se fixe peu aux protéines plasmatiques. Elle agit sur de nombreux récepteurs et a une action sur de nombreux organes en plus du système nerveux central[1].

BU

En France, la kétamine n'est autorisée qu'en anesthésie et en obstétrique. Toutes ses autres utilisations sont hors-AMM mais des recommandations encadrent : 1) la douleur rebelle **en situation palliative avancée** chez l'adulte, y compris la réalisation de soins douloureux chez ces patients (recommandation AFSSAPS datant de juin 2010[2]) ; et 2) la douleur post-opératoire (recommandation de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation actualisée en 2016[3]).

M

Les autres utilisations hors AMM, telles que la prise en charge de la douleur chronique, de la fibromyalgie, de la dépression et de certains troubles bipolaires ont un faible niveau de preuve et ne sont ni autorisées, ni actuellement encadrées par une quelconque recommandation. Par ailleurs, des travaux soulignent la grande hétérogénéité des protocoles d'administration, l'absence de consensus et l'absence d'évaluation à long terme d'utilisations répétées et prolongées [4].

En 2017, une alerte a été émise par un Centre Régional de Pharmacovigilance concernant 10 cas de cholangite sévère chez des patients pris en charge pour des brûlures étendues et recevant de la kétamine en continu ainsi que des doses importantes lors de soins de pansements et d'anesthésies répétées (greffes de peau, débridements…). L'enquête nationale sur les utilisations hors AMM de la kétamine, réalisée à la suite de cette alerte, a souligné non seulement le risque hépatique, mais aussi de troubles psychiatriques (hallucinations principalement), ainsi que le risque de troubles du tractus urinaire à type de cystite interstitielle et de dysurie en cas d'exposition prolongée ou répétitive. L'enquête a également confirmé la nécessité

d'encadrer réellement l'utilisation de la kétamine dans des indications actuellement non autorisées mais pratiquées, notamment en mettant en place des protocoles standardisés d'administration et de suivi des patients.

Dans la suite de cette enquête, l'ANSM a diffusé le 7 novembre 2018 [5] une information sur les risques d'atteinte uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongée et/ou à doses élevées.

En conclusion, la kétamine est bien connue des anesthésistes et son usage dans la douleur post-opératoire est d'autant mieux surveillé qu'il est théoriquement de courte durée. Ce n'est pas le cas des situations douloureuses prolongées ou dans la prise en charge de la douleur chronique car les patients sont vus en ambulatoire de façon discontinue et l'administration de kétamine n'est pas ou peu encadrée.

Enfin les expositions répétées, prolongées, (quel qu'en soit l'usage : douleur, dépression, troubles liés au stress post-traumatique, troubles de l'humeur…) d'une substance psychoactive avec un potentiel d'abus bien connu, conduisent souvent à une entrée dans l'addiction *a fortiori* chez des patients vulnérables (comme les patients souffrant de douleurs chroniques ou de pathologies psychiatriques).

A ces risques iatrogènes somatiques graves, s'ajoute donc celui de l'abus. Autant de raisons pour souligner l'urgence à sécuriser son utilisation.

Le CRPV de Nancy

Références

1. Oudejans LCJ et al. Elsevier; 2016 [cité 27 oct 2017]. p. 541 -50. Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128002124000509

2. AFSSAPS- groupe de travail. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte [Internet]. 2010. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f8ed3dd2a116934a6fe38cf56367eb8.pdf

3. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. Disponible sur: http://sfar.org/wp-content/uploads/2016/08/2-Reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire.pdf

4. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3349/Ketamine/2016/ke_tamine_et_douleur_re_flexion_ca_23-06-2016.pdf

5. ANSM. Kétamine : risque d'atteintes uro-néphrologiques, endocriniennes et hépatiques graves lors d'utilisations prolongées et/ou à doses élevées - Lettre aux professionnels de santé [Internet]: https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Ketamine-risque-d-atteintes-uro-nephrologiques-endocriniennes-et-hepatiques-graves-lors-d-utilisations-prolongees-et-ou-a-doses-elevees-Lettre-aux-professionnels-de-sante

POINTS À RETENIR

⇒ La kétamine est un anesthésique dissociatif dont les indications autorisées dans la douleur sont limitées aux patients en soins palliatif et en post opératoire immédiat.

⇒ La kétamine en usage prolongé ou en situation d'abus est toxique pour le foie, le système nerveux central et le tractus urinaire.

⇒ La kétamine ne devrait pas être utilisée en traitement chronique en dehors d'un protocole d'administration et de suivi bien défini et validé, prenant en compte les risques somatiques et d'addiction.

Nous vous souhaitons une excellente année 2019

Et n'oubliez pas :

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- **répond à vos questions sur le médicament** (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- **recueille et expertise** les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout **effet indésirable** suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de **surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse** ainsi que les effets indésirables liés à une **exposition professionnelle** doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.

Coordonnées

Pour contacter votre Centre Régional de Pharmacovigilance :

Besançon
Tél. : 03-81-66-84-74
Fax : 03-81-66-55-58
Mail : pharmacovigilance@chu-besancon.fr
Site internet : http://www.pharmacovigilance-fcomte.fr

Dijon
Tél. : 03-80-29-37-42
Fax : 03-80-29-37-23
Mail : pharmacovigilance@chu-dijon.fr

Nancy
Tél. : 03-83-85-27-60
Fax : 03-83-32-33-44
Mail : crpv@chru-nancy.fr
Site internet : http://crpv.chu-nancy.fr

Reims
Tél. : 03-26-78-77-80
Fax : 03-26-83-23-79
Mail : pharmacovigilance@chu-reims.fr
Site internet : https://www.pharmacovigilance-champagneardenne.fr/

Strasbourg
Tél. : 03-88-11-64-80
Fax : 03-88-11-67-26
Mail : pharmacovigilance@chru- strasbourg.fr

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance
Suivez-nous sur Twitter @reseau_crpv
https://www.rfcrpv.fr