

Le risque d'addiction attaché à la prescription des médicaments antalgiques

The Risks of Overdose and Addiction Related to the Prescription of Analgesic Drugs

Jean Costentin

Service commun d'analyses comportementales (SCAC).

Faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen - 22, Boulevard Gambetta 76000 Rouen.

Résumé

La prescription des médicaments antalgiques, que l'on voudrait d'une efficacité maximale pour pallier une douleur aiguë ou chronique, doit se prémunir de l'instauration d'une addiction susceptible d'attenter à la vie du patient (par surdose / overdose) ou d'affecter la qualité de son existence. La « crise des opioïdes » aux U.S.A. (70.000 décès annuels), a été largement suscitée par des prescriptions abusives de médicaments stimulant les récepteurs opioïdes de type mu. La France, actuellement épargnée par ce drame, le doit à la prudence de ses médecins, à la législation en vigueur et à son respect. Néanmoins on déplore : des détournements massifs de la buprénorphine à haut dosage ; des revendications récurrentes de légalisation de différentes drogues ; une médicalisation excessive des états d'inconfort et de mal-être ; une évolution vers une moindre résistance à la douleur. Cette revue situera les principaux antalgiques disponibles sur les paliers de l'O.M.S. Elle expliquera les substrats de la tolérance et de la dépendance à certains antalgiques. Elle présentera plusieurs éléments qui peuvent sous tendre une vulnérabilité aux addictions et qui devraient être considérés avant de choisir un antalgique. Elle rappellera les variations d'ordre pharmacogénétique du Cytochrome 2D6 qui peuvent influencer l'efficacité ainsi que l'addictivité de la codéine, du tramadol, et de l'hydrocodone. Quelques recommandations souvent connues mais parfois négligées seront rappelées dans le dessein de ne pas passer du soulagement de la douleur à la dépendance, qui incite au toujours plus, toujours plus souvent, toujours plus fort, culminant avec l'héroïne et les anilino-pipéridines (fentanyl et dérivés).

Mots clés

- ◆ Analgésiques
- ◆ Tolérance
- ◆ Dépendance
- ◆ Crise des opioïdes
- ◆ Vulnérabilité aux addictions

Abstract

The prescription of analgesics aims at maximum effectiveness but must guard caution against the installation of a dependence and a tolerance which may lead to an increase of the administered doses, up to an overdose, sometimes lethal, or to an addiction modifying negatively the patient's life. Indeed, the so-called « opioid crisis » in the U.S.A. (70 000 annual deaths) has been largely driven by abusive prescriptions of the mu-type opioid receptor stimulating drugs. France still remains spared from this tragedy, owing to the prudence of her physicians and to the adherence to current legislation in force. Nevertheless, there is a massive misuse of buprenorphine; recurrent claims for the legalization of different drugs of abuse; excessive medication of various states of discomfort, including an irrepressible evolution towards a lower resistance to pain. This review will discuss the main analgesics, according to three « paliers » the main « landings » (I, II, III) defined by the World Health Organization. It will explain the substrates of tolerance and dependence concerning certain analgesics. It will explain the mechanisms of tolerance and dependence concerning certain analgesics. It will present several elements that may underlie a vulnerability to addiction which should be considered before choosing an analgesic. It will also recall the pharmacogenetic variations of cytochrome 2D6 that may influence the efficacy and addictivity of codeine, tramadol and hydrocodone. Some recommendations will be given with the purpose of preventing transforming pain relief into addiction, which would require continuous increase of the drug dose, with eventual culmination in strong opioids consumption such as heroin or anilino-piperidines (fentanyl and derivatives).

Keywords

- ◆ Analgesics
- ◆ Tolerance
- ◆ Dependence
- ◆ Opioid crisis
- ◆ Vulnerability to addiction

Correspondance

Professeur Jean Costentin

Service commun d'analyses comportementales (SCAC)

Faculté de Médecine et Pharmacie de Rouen - 22, Boulevard Gambetta 76000 Rouen

E-mail : jeanhenri.costentin@orange.fr

« D'abord ne pas nuire, soulager ensuite et guérir si possible »

Introduction

La clinique médicale et la clinique chirurgicale sont confrontées à la douleur des patients, préalable et / ou consécutive aux soins prodigués.

Pour assurer un soulagement complet, rapide, durable, les praticiens sont tentés de recourir aux analgésiques les plus puissants, prescrivant d'emblée de fortes doses. Cette recherche de l'optimum comporte le risque de développer une tolérance, qui incitera à accroître les doses, au point d'atteindre des niveaux dangereux (toxicité par surdose) ; elle comporte aussi un risque de pharmacodépendance / addiction, qui transformera le patient en toxicomane et affectera très négativement son existence. Cette brève revue va porter sur les risques attachés à la prescription des analgésiques / antalgiques en clinique médicale ou chirurgicale.

L'actualité de ce sujet est redoublée par la survenue en Amérique du Nord de ce qui est communément appelé « *la crise des opioïdes* » (1). Elle est la conséquence, au cours des deux dernières décennies, de prescriptions « *larga manu* » d'analgésiques opioïdes puissants, pour céder aux pressions de la patientèle, attisée par une concurrence entre praticiens. Y contribue une diminution assez générale de la résistance à la douleur ; ainsi qu'une passivité, voire une complaisance de la société face à l'invasion toxicomaniaque (le nombre d'Etats des U.S.A. qui légalisent le cannabis dit « récréatif » va croissant, et le Canada vient de leur emboîter le pas). C'est l'expression par ces Etats d'une vision libérale des drogues, où les individus assument les conséquences de leurs « choix de vie », sans obérer le budget de leur Nation. Malgré la propension Française à « copier » le « modèle américain », cette dérive ne devrait pas être transposée dans notre Nation, qui privilégie l'assistance et la solidarité ; elle n'abandonne pas ceux des siens qui ont failli. Ceci l'oblige à prévenir la chute de ses citoyens dans l'abîme des toxicomanies, pour s'épargner des dépenses somptuaires dont elle n'a plus les moyens, eu égard à son incapacité de prendre en charge d'inévitables et authentiques accidents de la vie.

Il y a une vingtaine d'années des journalistes, (influencés par les « nouvelles d'Amérique » et prompts à s'ériger en métronomes et diapasons de l'évolution de notre société), admonestaient les médecins français de leur « pusillanimité » à prescrire des médicaments opioïdes ou opiacés. Ils allaient même jusqu'à les accuser de négliger la douleur de leurs patients. Ils omettaient de rappeler la situation peu enviable de notre pays quant à la propension de ses citoyens à s'adonner aux drogues et toxicomanies (avec en tête, le tabac, l'alcool, et les diverses drogues « en vogue »). C'est pourtant ce constat implicite qui justifiait la prudence et la modération de nombre de praticiens à recourir aux opioïdes et opiacés. Leur attitude prudente explique, pour une grande part, que la crise américaine des opioïdes ne nous a pas (encore) atteint.

La crise américaine des opioïdes

Les U.S.A., qui rassemblent un peu moins de 5 % de la population mondiale, consomment à eux seuls 80 % des opioïdes et opiacés. Outre un usage d'emblée toxicomaniaque, après une errance faisant se succéder diverses autres drogues, souvent associées d'ailleurs (polytoxicomanie), les opioïdes, largement prescrits à des fins thérapeutiques, recrutent un nombre important de patients qui en deviennent dépendants et en font alors un usage toxicomaniaque. Dans une attitude toxicomaniaque, d'un toujours plus, toujours plus souvent, toujours plus fort, ils atteignent les doses toxiques (overdoses). Ainsi aux U.S.A., depuis l'an 2.000, ont été dénombrés 300.000 décès par « overdoses » d'opioïdes. Pour la seule année 2017, cette mortalité a atteint le chiffre de 72.000 (plus que le cumul des morts par accidents de la route et par armes à feu). Près des 2/3 de ces *overdoses* résultaient d'une prescription inconsidérée d'opioïdes pour différents types de douleurs chroniques, alors que ces traitements, avant les années 1990, étaient réservés aux douleurs cancéreuses. L'oxycodone fut très prescrite à de nombreux patients qui devenus incapables de s'en passer, alors que leur douleur avait disparue, par le jeu d'une tolérance et d'une dépendance, ont augmenté les doses et se sont tournés vers les opioïdes illégaux (2). Ils ont eu alors recours à l'héroïne, ou au fentanyl (100 fois plus actif que la morphine) ainsi qu'à plusieurs de ses dérivés, encore plus puissants (lofentanyl, carfentanyl, sufentanyl, alfentanyl, remifentanyl...). Ces dérivés de l'anilino-pipéridine sont fabriqués par des laboratoires Chinois et vendus sur internet. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont été condamnés, d'autres sont mis en jugement. Les médecins sont désormais sensibilisés aux conséquences de leurs prescriptions et sont incités à restreindre de façon drastique celles d'opioïdes ; néanmoins cette crise est loin d'être enrayerée.

La situation en France

Dix millions de français se sont vu prescrire un analgésique opioïde en 2015. Ces prescriptions émanaient essentiellement (à 90 %) de médecins généralistes. Par ordre de prescription décroissant, il s'agissait des : tramadol > codéine > morphine > oxycodone > buprénorphine > méthadone (3). Tous agissent en stimulant les récepteurs opioïdes du type mu.

Huit cents overdoses ont été dénombrées en une année ; deux cents à partir de médicaments prescrits et six cents à partir de produits obtenus d'une façon illicite. Si notre Nation apparaît préservée de la crise des opioïdes (relativement aux U.S.A.), cette situation est précaire, justifiant une attention soutenue, en raison : de la montée dans l'opinion d'une adhésion à la légalisation du cannabis fallacieusement qualifié de « thérapeutique » ; de l'accroissement du détournement de la prégabaline (Lyrica®) ; de la permissivité ambiante pour les drogues, épaulée par de puissants lobbies économiques ou idéologiques, ces derniers recrutant même des addictologues. Ajoutons à cela une spécificité française, les détournements massifs de la buprénorphine à haut dosage, le Subutex® (voir *infra*).

Les antalgiques disponibles

Les neuromédiateurs impliqués dans la nociception sont nombreux ; ils laisseraient attendre une large variété de molécules analgésiques, agissant soit comme antagonistes des récepteurs des neuromédiateurs pro nociceptifs, soit comme agonistes des récepteurs des médiateurs anti nociceptifs. Pourtant les analgésiques sont en nombre relativement restreint, en dépit des attentes et besoins nombreux de la thérapeutique.

Ils sont classés par l'O.M.S. en trois paliers, qui correspondent à des intensités d'action et à des pouvoirs addictifs différents (4).

Le palier I rassemble des agents affectant les fonctions pro nociceptives des prostaglandines : aspirine, paracétamol, anti-inflammatoires non stéroïdiens, glucocorticoïdes (présentés surtout comme adjuvants d'analgésiques) ; on y situe le néfopam au mécanisme d'action incertain.

Le palier II rassemble des agents cannabinoïdes, agissant par stimulation des récepteurs CB₁ des endocannabinoïdes, à la façon du tétrahydrocannabinol THC et des cannabimimétiques de synthèse qui se multiplient. On y trouve surtout différentes molécules présentées comme des morphiniques d'activité modérée, les uns dont la structure est proche de celle de la morphine, avec la codéine, la dihydrocodéine, la nalorphine (antagoniste des récepteurs mu, mais agoniste des récepteurs de type Kappa) ; d'autres qui en sont chimiquement plus éloignés, voire très éloignés, comme le dextropropoxyphène (retiré de la pharmacopée) ou le tramadol qui est très prescrit ; la buprénorphine (qui est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes de type mu, utilisée par voie perlinguale, à faible doses comme analgésique, ou à forte dose comme agent de substitution à l'héroïne). Occupant une place tout à fait à part, la prégabaline, fait l'objet de détournements toxicomaniaques.

Le palier III rassemble des morphiniques forts : la méthadone (surtout utilisée par voie orale comme agent de substitution à l'héroïne, en particulier chez les héroïnomanes injecteurs), l'oxycodone, l'hydromorphone, la morphine, le fentanyl et ses dérivés. Ces agents sont les plus addictifs de tous les analgésiques.

Plusieurs représentants du palier II ont, chez certains patients, un réel pouvoir addictif. C'est le cas de la prégabaline, de la codéine, du tramadol et de la dihydrocodéine.

Ces trois dernières molécules se présentent comme des promédicaments, *stricto sensu* des prodrogues, au sens français du mot drogue (substance toxicomanogène). Sous leur forme native elles sont peu analgésiques mais, introduites dans l'organisme, elles sont transformées par un système enzymatique hépatique, le cytochrome 2D6, en des molécules puissamment analgésiques, mais aussi source d'addiction. Ainsi la codéine, intrinsèquement peu active, devient morphine. Sa transformation porte, en moyenne, sur environ 10 % de la codéine, de là son utilisation à des doses 10 fois supérieures à celles de la morphine. En fait le Cyt. P450 du type 2D6 connaît d'importantes variations génétiques. A son activité intense chez certains patients est associée une intense transformation de la codéine en morphine, avec un risque d'addiction. Par contre, chez d'autres patients dont l'activité du Cyt 2D6 est faible, les effets analgésiques de la codéine sont réduits. Constatant l'installation d'une pharmacodépendance aux morphiniques suscitée par l'usage de la codéine, l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments l'a soumise, alors qu'elle était en vente libre, à une prescription médicale obligatoire, impartissant pour son usage en sirop le cadre vert caractéristique de la liste II et pour les autres formes orales le cadre rouge, caractéristique de la liste III, i.e. que sa délivrance ne peut être renouvelée à partir de l'ordonnance initiale (5).

Le tramadol est transformé par le Cyt 2D6 en Nor tramadol, qui en est la forme active (stimulant les récepteurs opioïdes de type mu). Il a été montré qu'il avait un potentiel toxicomanogène (6).

L'oxycodone est, elle, transformée en oxymorphone par le Cyt 2D6.

Les cannabinoïdes ont-ils un avenir comme analgésiques ?

Sous des pressions convergentes dont les expertises médicales sont largement absentes, loin de la sérénité qui sied aux décisions importantes, en rupture avec les critères qui président à l'adoubement d'un médicament, en particulier l'exigence majeure d'un rapport bénéfices/risques favorable ; sous la houlette des médias et d'autres groupes de pression ; a été créée une commission temporaire ad hoc (7), visant à autoriser le cannabis qualifié de « thérapeutique », pétition de principe, puisque ladite commission utilise ce terme (sans mettre de guillemets) avant d'avoir auditionné les experts qu'elle s'est choisie.

L'académie nationale de Pharmacie s'est récemment émue des conditions de cette anticipation « abusive et dangereuse » (8). Si le THC du cannabis a des effets analgésiques avérés, leur intensité est modérée ; ils donnent lieu à tolérance ; son usage vire à l'abus, installant une pharmacodépendance chez 20 % environ des utilisateurs. Il comporte de nombreux effets secondaires, dont plusieurs sont manifestement adverses, voire même graves (9).

Le cannabidiol (CBD) est un composé très voisin du THC, au point qu'à un pH très acide, comme celui du suc gastrique, il se transforme en ce dernier (10). Des données obtenues chez l'Homme confirment l'existence de cette transformation, cette fois après inhalation (11). Ses effets analgésiques demandent à être mieux documentés ; à la différence du THC il aurait *per se* peu d'effets psychotropes et en particulier toxicomanogènes. Il a suscité un engouement explosif, très en avance sur sa connaissance. Quoiqu'il en soit, ceci invite à poursuivre les investigations dans le domaine de la douleur où les attentes sont grandes et bien compréhensibles.

Un agoniste biaisé des récepteurs CB₂, vient de montrer son efficacité dans des douleurs neuropathiques, il ne donnerait pas lieu à tolérance, il diminuerait de plus la tolérance à la morphine (12), il s'agit là d'une piste à explorer.

Ce qui soulage incite souvent à l'abus

La pharmacodépendance procède d'un mécanisme neurobiologique spécifique, lié à l'intensification des transmissions dopaminergiques dans le striatum ventral / noyau accumbens, conduisant à une stimulation intense des récepteurs dopaminergiques du type D₂. Quand cesse la stimulation intense de ces récepteurs, du fait de l'élimination de la drogue, survient une sensation de manque, de frustration, de déplaisir, de morosité, qui confine à des troubles dépressifs. D'une façon indirecte (via les transmissions GABAergiques et glutamatergiques) les opioïdes et opiacés activent les neurones dopaminergiques qui naissent dans le mésencéphale (aire du tegmentum ventral) et projettent sur le noyau accumbens ; ils intensifient ce faisant la transmission dopaminergique accumbique, véritable substratum neurobiologique de la pharmacodépendance. Leur effet primaire, indépendamment du précédent, est de soulager la douleur, ce qui contribue au plaisir que le patient en éprouve, et à l'impatience qu'il a d'en réitérer l'administration (13).

Nombre de médicaments qui ne sont pas des drogues, en soulageant des maux très perturbants, installent un besoin de consommation, sorte d'abonnement permanent à leur utilisation. C'est le cas des hypnotiques dans les insomnies, pour lesquelles les recommandations de la Haute autorité de santé (HAS) sont peu suivies (pas de prescription de durée supérieure à 4 semaines). C'est le cas des anxiolytiques chez les sujets anxieux, des antidépresseurs dans la douleur morale, des laxatifs

dans la constipation, des vasoconstricteurs nasaux dans l'obstruction nasale... Certains analgésiques, qui ne sont pas des drogues (puisque'ils n'intensifient pas la transmission dopaminergique accumbique) font l'objet, chez certains utilisateurs, d'un usage chronique ; ainsi l'aspirine, le paracétamol. Un nombre croissant d'individus supportent de moins en moins la douleur. L'enfant n'échappe pas à cette tendance, on ne lui apprend plus à la supporter, alors qu'elle est d'une intensité raisonnable et très vite on lui prodigue un antalgique, voire un placebo homéopathique, ancrant chez lui l'idée qu'à tout inconfort il faut opposer un médicament ; cette attitude se retrouvera dans son comportement d'adulte.

Les éléments de vulnérabilité à l'addiction aux antalgiques

Au fil des administrations d'un antalgique survient une tolérance à ses effets qui incite à en accroître la dose et / ou la fréquence des administrations. Cette tolérance peut procéder de l'induction d'enzymes : des cytochromes P 450 hépatiques, qui peuvent être induits sous l'influence de leur substrat, qu'ils métaboliseront alors sur un mode accru (aboutissant à une diminution de leur demi-vie). Cette tolérance peut aussi être liée à une désensibilisation des récepteurs mu, qui comportent une internalisation suivie, soit d'une destruction endocellulaire, soit d'un recyclage avec réexposition en position ectomembranaire (14).

Avant de choisir un antalgique, il faudrait explorer la vulnérabilité du patient douloureux aux mécanismes addictifs. Outre quelques examens biologiques tels les Gamma G. T. pour l'intempérance alcoolique, la recherche de drogues dans l'urine ou dans les cheveux, l'attention devrait se porter sur certains traits comportementaux et certains troubles pathologiques. Sans donner trop d'importance à un fait isolé, il faudra s'attacher à en réunir plusieurs afin d'accroître la solidité des interprétations. Parmi les éléments péjoratifs, sans viser à l'exhaustivité, on sera attentif à : un tabagisme, une addiction au cannabis, une alcoolodépendance et plus encore un alcoolisme ; des ongles rongés ; des tatouages et des piercings ; une situation d'échec scolaire, avec un faible niveau cognitif ; un retrait de permis de conduire ; un laisser-aller dans la présentation ; une faible estime de soi ; une impulsivité ; des recours fréquents à de nombreux « médicaments de confort » ; un usage fréquent d'antalgiques, en dose et durée excessives ; des focalisations d'intérêt sur de rares objets ; des antécédents familiaux d'alcoolisme et d'autres toxicomanies ; des troubles anxieux ; des troubles dépressifs ; des troubles schizophréniques ; une bipolarité ; un faible niveau de résilience....

Analgsiques à préférer et modalités de prescription

Un traitement antalgique, jugé nécessaire, devrait d'emblée s'adresser à un médicament du palier I. Sa dose efficace devrait être rapidement trouvée pour que le patient ne soit incité à conclure trop vite qu'il est inefficace (paracétamol, aspirine en respectant ses nombreuses contre-indications, néfopam (au mécanisme d'action non précisé), anti-inflammatoires non stéroïdiens (A.I.N.S.), souvent l'ibuprofène, à des doses antalgiques qui sont inférieures aux doses anti-inflammatoires. Ce n'est que si la douleur est due à, ou est accompagnée d'une inflammation que l'on sera admis à recourir à des doses plus élevées, authentiquement anti inflammatoires. Dans un dessein anti-inflammatoire les glucocorticoïdes pourront leur être substitués, mais non ajoutés, ils sont considérés comme des adjuvants et non comme des analgsiques *stricto sensu*.

En cas d'effet insuffisant on ajoute un autre analgsique du palier I ou, plus communément, un analgsique du palier II. Cela correspond à l'association classique paracétamol-codéine. On se souviendra que la transformation de la codéine en morphine est la base de son efficacité, et que l'intensité de cette transformation peut être très différente d'un patient à l'autre (pharmacogénétique du Cyt. 2D6).

On pourra recourir (peu utilisé) à un agoniste des récepteur opioïdes du type Kappa, qui est un antagoniste des récepteurs de type mu, la nalorphine (N allyl Nor morphine), qu'il ne faut pas associer à un agoniste mu, dont il annihilerait les effets, et qui pourrait même déclencher un syndrome d'abstinence chez un patient devenu dépendant.

Le tramadol, trop souvent prescrit d'emblée, est transformé par le foie, par le cytochrome 2D6, en un dérivé beaucoup plus actif, le Nor tramadol. Cette transformation s'opère, on l'a dit, à des niveaux différents selon les individus, en fonction de leur équipement en ce cytochrome. Les patients dotés d'une activité élevée en ce Cyt. 2D6, sont exposés à un risque addictif plus important puisque cette transformation s'opère à un haut niveau. Toujours parmi les molécules du palier II, le même risque existe, pour les mêmes raisons (Cyt. 2D6), avec l'oxycodone.

Les autres médicaments du palier II sont à préférer à ceux du palier III, même s'ils ne sont pas dénués d'un potentiel addictif (cannabinoïdes, buprénorphine à faible dose, prégabaline...).

La voie injectable est à éviter, quand la molécule peut susciter un effet « *de shoot* », à l'instar de ce que recherchent les héroïnomanes qui s'injectent cette drogue. Cet effet est ressenti avec une telle intensité que l'individu qui l'a éprouvé n'a de cesse de vouloir le percevoir à nouveau, en réitérant rapidement son administration.

La buprénorphine à haut dosage est librement prescrite par des médecins généralistes pour prévenir l'administration intraveineuse de l'héroïne par les héroïnomanes, hors des contraintes attachées aux médicaments de la liste 3. Cela concerne près de 150.000 patients (15). Cette stratégie repose sur le fait que la buprénorphine administrée par voie perlinguale, en occupant sur une période de 24h les récepteurs opioïdes mu, s'oppose à ce que l'irruption rapide de l'héroïne dans le cerveau déclenche la sensation de « *shoot* », qui repose sur la stimulation subite des récepteurs opioïdes de type mu cérébraux. Hélas cette buprénorphine, sans que depuis de nombreuses années, cela n'ait provoqué de réactions adaptées des pouvoirs publics, fait l'objet de détournements massifs de deux types. Plus du tiers de ses « bénéficiaires » se l'injectent, en lieu et place de l'héroïne. Voilà donc un « médicament » qui était destiné à empêcher l'injection d'héroïne et à prévenir les risques infectieux attachés à cette modalité d'administration (hépatites, SIDA...), qui est lui-même injecté ; cela est d'un coût élevé pour les comptes sociaux. Un certain nombre de ses « bénéficiaires » consultent plusieurs médecins et se font délivrer leurs prescriptions (toujours au plus haut dosage autorisé, de 16 mg/jour) par plusieurs pharmaciens. Ils se constituent ainsi un stock de ce « médicament », qu'ils revendent à de jeunes toxicophiles ; leur ouvrant ainsi les portes des drogues opioïdes, début d'un cheminement qui les conduira, plus ou moins rapidement à l'héroïne. Le vendeur, avec l'argent de son négoce, pourra acquérir son héroïne. On voit qu'ainsi la politique de « réduction des risques » en fait naître d'autres qui l'emportent sur ceux qu'elle prétendait prévenir. Pour s'opposer à ce détournement il existe un médicament, la Suboxone®, qui associe à la buprénorphine un antagoniste des récepteurs mu, la naloxone. Cette dernière n'est pas résorbée par la voie sublinguale ; ainsi elle n'entrave pas l'effet recherché de la buprénorphine, prise par voie sublinguale. Par contre, si ces deux molécules sont

mises en solution en vue d'une injection intraveineuse, alors la naloxone non seulement inhibera l'effet « shoot » de la buprénorphine mais pourra même induire un syndrome d'abstinence, dissuadant à jamais de pratiquer ce détournement d'usage (16). Curieusement ce médicament est très peu prescrit. Il en va de même des génériques du Subutex, dont le résidu insoluble abondant de la matrice galénique du comprimé sublingual empêche de récupérer un surnageant important lors d'une mise en solution de ce comprimé en vue d'une injection (15). Cela pourrait faire penser à une collusion entre les héroïnomanes et certains des médecins auxquels ils s'adressent.

Des données contradictoires existent concernant l'intérêt qu'il y aurait à installer soit un niveau stable, soit un niveau variable de stimulation des récepteurs mu dans le développement d'une tolérance aux opioïdes. Il faut souligner que parmi les nombreux effets induits par les morphiniques, la tolérance n'est pas un phénomène uniforme. Certains effets, l'analgésie, l'euphorie, sont précocement diminués, tandis que d'autres, telle la constipation et plus encore la dépression respiratoire, ne sont pas affectés. Ainsi, l'escalade des doses, sorte de course poursuite derrière l'effet analgésique qui s'échappe, peut aboutir à la dépression respiratoire qui met en jeu le pronostic vital (« *l'overdose* »).

Une stratégie est explorée, désignée « rotation des opioïdes » (17). Elle consiste à faire se succéder deux ou plusieurs opioïdes afin de limiter le développement d'une tolérance dans ses aspects pharmacocinétiques (abréviation de la demi-vie) et dans la désensibilisation des récepteurs mu. En effet, tous les opioïdes ne sont pas métabolisés par les mêmes systèmes enzymatiques. Tous n'internalisent pas avec la même intensité ces récepteurs et tous n'assurent pas le même devenir du récepteur internalisé (14).

La dose prescrite doit être la plus faible possible et doit être réévaluée régulièrement en fonction de l'intensité de la douleur. Il faut déjouer des plaintes destinées à prolonger et faire accroître la dose d'analgésique. L'abstinence, même progressive, peut donner au patient la sensation de réapparition de la douleur. Il est difficile de démêler le subjectif de l'objectif.

Conclusion

La voie est parfois étroite entre l'objectif qui est de soulager la douleur et la crainte de rendre le patient dépendant. La prise de conscience de ce dilemme est un élément important dont doit s'inspirer l'optimisation des prescriptions d'antalgiques. Les risques considérés ici ne concernaient que les surdoses (« *overdoses* ») et le développement d'une addiction / pharmacodépendance. Cela ne doit pas occulter les manifestations toxiques propres à chaque molécule et doit inciter à considérer isolément l'utilisation des antalgiques chez l'enfant (18).

Références

1. Crise des opioïdes aux Etats Unis - Des responsables pharmaceutiques poursuivis. « Le Monde » 24 avril 2019.
2. Obradovic I. La crise des opioïdes aux Etats Unis - D'un abus de prescription à une épidémie aiguë. Potomac Papers, N° 35, Ifri, déc. 2018.
3. Etat des lieux de la consommation d'opioïdes en France. Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé - 22 Mai 2019.
4. Eschalié A. Les paliers de l'O.M.S. des médicaments de la douleur, « Le quotidien du médecin, 18 janvier 2018.
5. Arrêté du 12 juillet 2017, classant la codéine comme stupéfiant.
6. Thiels CA., Habermann EB., Hooten WM., Jeffery MM. Chronic use of tramadol after acute pain episode: Cohort study. British medical Journal 2019;365: l-1849
7. ANSM - 10 sept. 2018. Création d'un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST) sur l'évaluation de la pertinence et de la faisabilité de la mise à disposition du cannabis thérapeutique en France.
8. Académie Nationale de Pharmacie - Communiqué Juin 2019. Cannabis « thérapeutique » une appellation abusive et dangereuse.
9. Costentin J. « Le désastre des toxicomanies en France » chapitre V, Le chanvre indien devenu tellement français. p. 89 à 132. Editions Docis, 2018.
10. Merrick J, Lane B, Sebree T, O'Neill C, Banks SL. Identification of psychoactive degradants of cannabidiol in simulated gastric and physiological fluid. Cannabis and cannabinoid Research. 2016;(Vol. 1) N° 1:102-12.
11. Meeier U, Dussy F, Scheurer E, Mercer-Chalmers-Bender K, Hangartner S. Cannabinoid concentrations in blood and urine after smoking cannabidiol joints. Forensic Sci. Int. 2018;291:62-7.
12. Lin X, Dhopeswarkar AS, Huibregtse M, Mackie K, Hohmann G. Slowly signaling G protein-biased CB2 cannabinoid receptor agonist LY2828360 suppresses neuropathic pain with sustained efficacy and attenuates morphine tolerance and dependence. Molecular Pharmacology 2018;93:49-62.
13. Costentin J. « La dopamine dans tous ses états ». Chapitre V : « Martin se drogue », p. 57-67. Editions Docis, 2015.
14. Marie N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. Réanimation, 2009;18:626-32.
15. Costentin J. Prise en charge pharmacologique de la dépendance à l'héroïne : Dysfonctionnements, détournements, comment les corriger. Bull. Acad. Natle. Méd. 2016;200:793-806
16. Velandier JR. Suboxone : Rational, science, misconceptions. Ochsner Journal 2018;18:23-9.
17. Roulet L, Luthy C, Garin N. et al. Rotation des opioïdes : de la théorie à la pratique. Rev. Med. Suisse 2011;7:1400-6.
18. Haute Autorité de Santé - prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternative à la codéine. Service des bonnes pratiques professionnelles. 2018:1-68.