



Place des paliers 2 aux Urgences?

COPACAMU 2018

Dr F. JEDRYKA, Département Douleurs CHU Nîmes
Unité de recherche clinique Pôle Urgences –anesthésie CHU Montpellier

Etat des lieux :

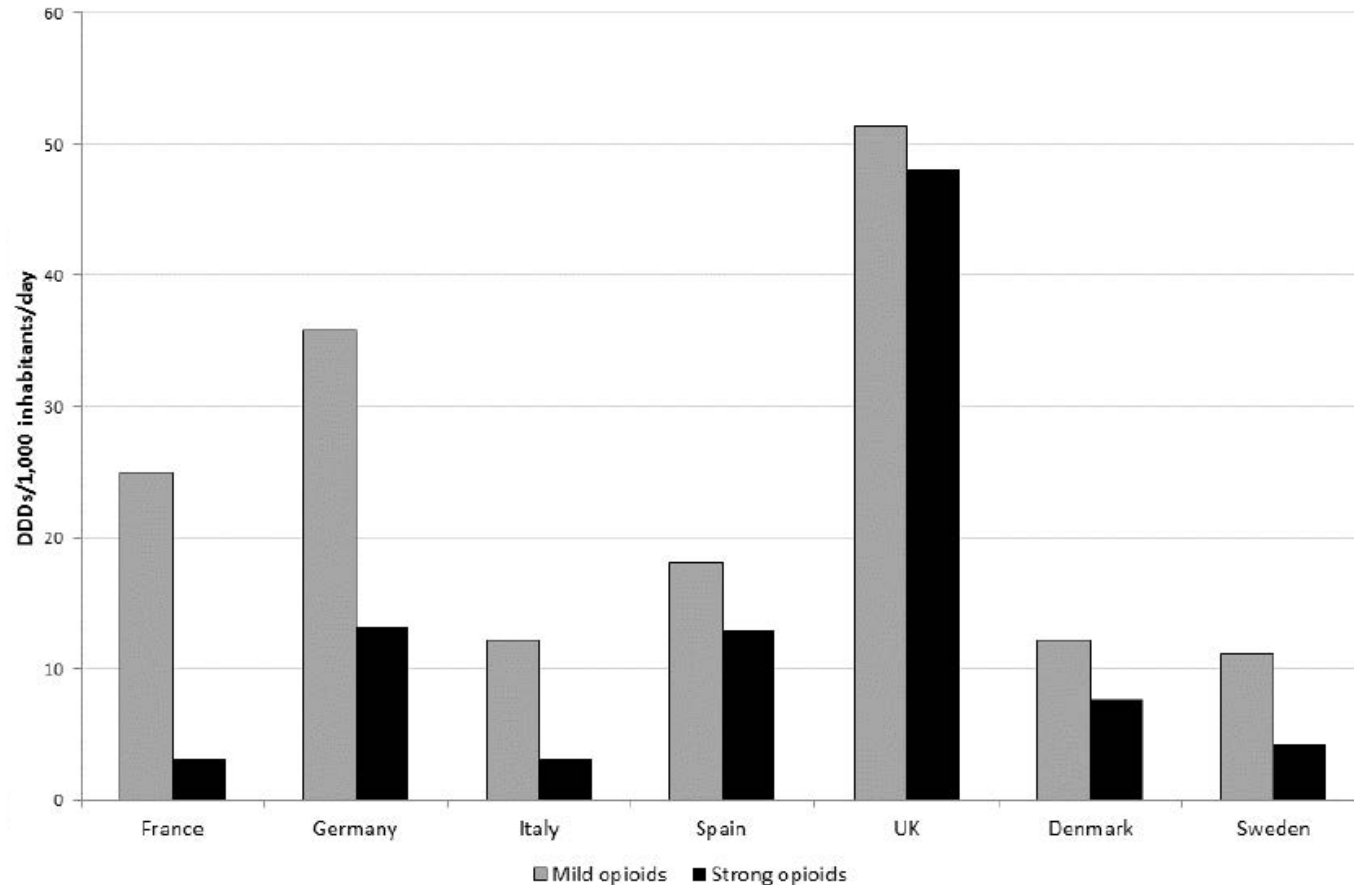


Figure 7: Consumption of opioids in seven European countries in 2015.

Trends in Analgesic Consumption in France Over the last 10 Years and Comparison of Patterns Across Europe.

Source : OFMA, observatoire français des médicaments antalgiques.

Etat des lieux :

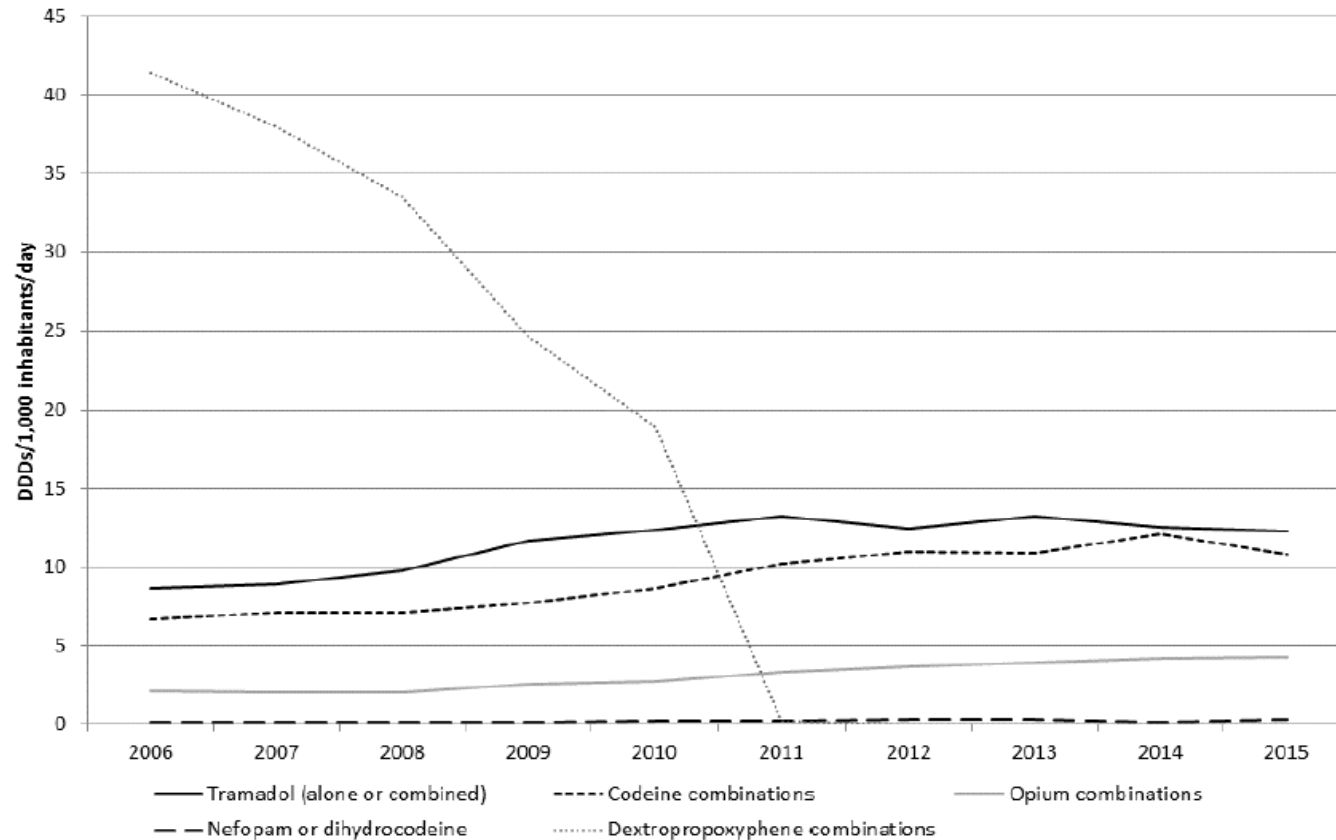


Figure 4: Consumption of mild opioids in France, 2006-2015.

Trends in Analgesic Consumption in France Over the last 10 Years and Comparison of Patterns Across Europe.

Source : OFMA, observatoire français des médicaments antalgiques.

Actualités 2017 :

L'événement

Antidouleurs codéinés

ALERTE À L'ADDICTION CACHÉE

Pour soulager la douleur, les antalgiques codéinés font aujourd'hui fureur : non seulement ils sont très efficaces, mais ils sont aussi vendus sans ordonnance. Or, le patient l'ignore souvent, ces médicaments créent une véritable dépendance "morphinique". Un état de fait inquiétant, s'alarme **Héloïse Rambert**.

"Auriez-vous quelque chose d'un peu plus fort? Le Doliprane ne me fait plus rien. J'ai vraiment mal." Ce genre de demande directe, sans passer par la prescription d'un médecin, les pharmaciens doivent y faire face quotidiennement. Et ça tombe bien : pour soulager des migraines, des douleurs rhumatismales, des règles de dents, des grosses entorses, ils ont justement

quelque chose à proposer sans ordonnance. Il leur suffit de tendre la main pour attraper une boîte de médicament qui associe le paracétamol (la molécule active du Doliprane) à de la codéine. Un nom qui peut sembler totalement inoffensif – on pense à "codéine" – mais qui est en fait un dérivé de la puissante morphine. Avec, en tête de rayon, le Codoliprane, suivi de la Prontalgine, de

la Migralgine, de l'Effergal codéiné, et de toutes sortes de gélicitiques. Gros succès commercial, cette grande famille d'antidouleurs occupe la troisième marche du podium des meilleures ventes de médicaments en France, juste derrière le paracétamol seul et l'ibuprofène. Sachant que le Codoliprane représente 60 % des ventes des antidouleurs codéinés.

1,8 million

de boîtes de Codoliprane vendues en 2008 en France

Une explosion des ventes

Les ventes de Codoliprane (paracétamol plus codéine) ont pratiquement doublé depuis 2006. Le record massif à cette famille d'antidouleurs (comprenant aussi l'Effergal codéiné, le Sédasipic, ...) s'explique par le retrait du marché en 2009 du Di-Antalvic.

3,7 millions

de boîtes de Codoliprane vendues en 2013 en France

17,8%

des personnes qui achètent ces antidouleurs sont devenues dépendantes à la codéine.



Australia bans non-prescription codeine to fight opioid crisis



© M.GAILLARD/REA - SHUTTERSTOCK - D.R.

Prescription painkiller tramadol 'claiming more lives than any other drug' ¹

Prescription painkiller tramadol, taken by thousands of people every day, is claiming more lives than any other drug – including heroin and cocaine – according to Northern Ireland's top pathologist.

FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women

Paliers 2 = opiacés faibles?



Prescrire 2015 : les opiacés n'exposent pas à moins d'effets indésirables que la morphine à faible dose.

Stratégies

Les antalgiques opioïdes dits faibles

Codéine, dihydrocodéine, tramadol : pas moins de risques qu'avec la morphine

Tramadol et codéine exposent à des interactions pharmacocinétiques
Risque de sur- ou sous-dosage en cas d'interactions



Des effets indésirables similaires
Le tramadol expose à des effets indésirables supplémentaires



Pour une efficacité moindre que la morphine, les opioïdes faibles nécessitent la même vigilance (risque addictif)



● En pratique, en 2015, quand un opioïde apparaît justifié, il n'est pas démontré que la *codéine*, la *dihydrocodéine* ou le *tramadol* exposent à moins de risques que la *morphine* à dose minimale efficace. Par rapport à la *morphine*, leur efficacité est plus variable d'un patient à l'autre et ils exposent à des interactions pharmacocinétiques nombreuses, difficiles à gérer, avec risques de surdoses graves parfois imprévisibles. Le *tramadol* expose en plus à des effets indésirables qui ne sont pas liés à ses effets opioïdes. En cas d'utilisation d'un opioïde dit faible, malgré de grandes différences de réputation et de réglementation, il est prudent d'être au moins aussi vigilant qu'avec la *morphine*.

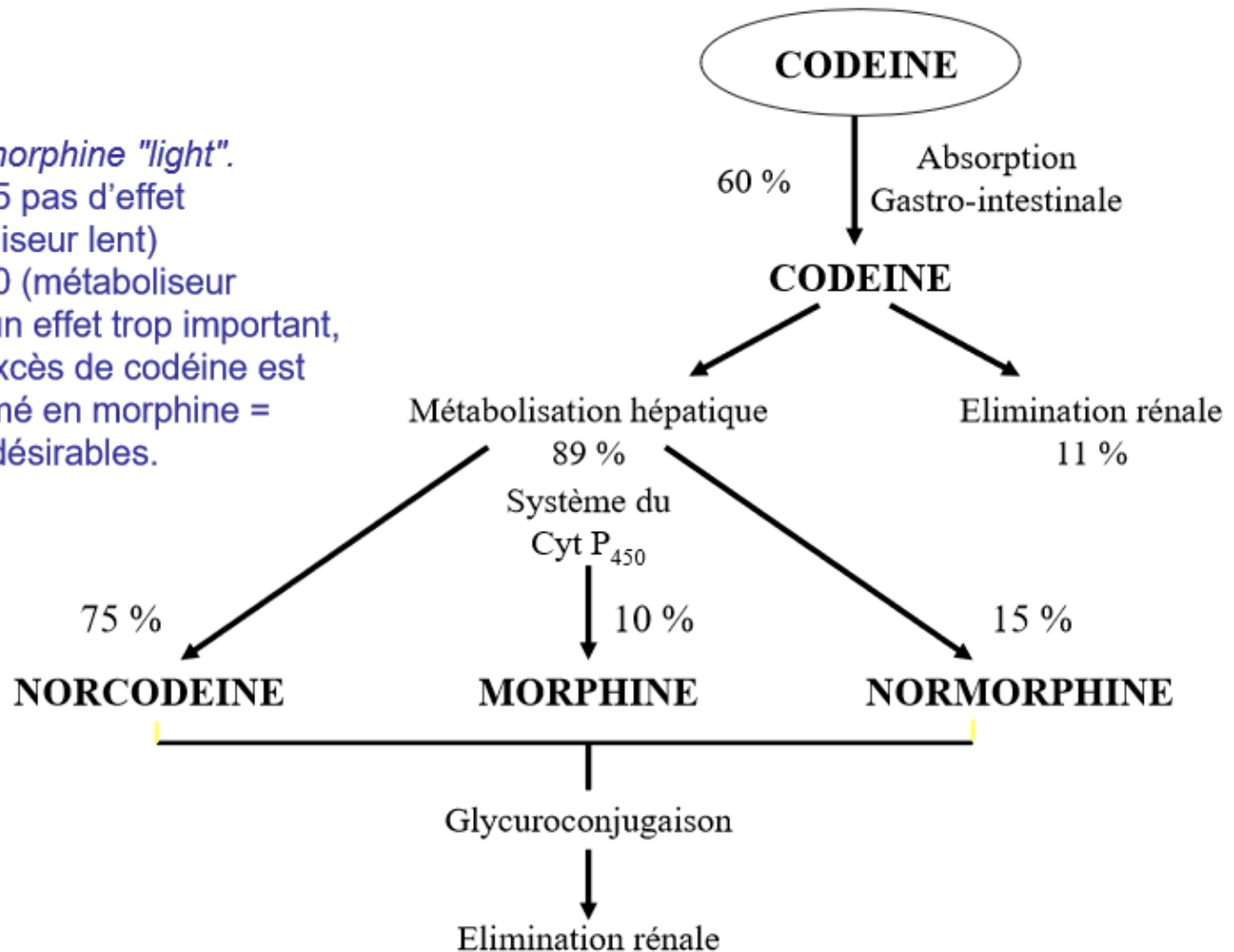
Rev Prescrire 2015 ; 35 (385) : 831-838.

Codéine :



Problème de métabolisation :

morphine "light".
1 pers/15 pas d'effet
(métaboliseur lent)
1 pers/30 (métaboliseur
rapide) un effet trop important,
car un excès de codéine est
transformé en morphine =
effets indésirables.





Morphine VS palier 2 :

Etude randomisée: Morphine (30mG/J) VS Palier 2 (Tramadol 400 mG/J et codéine 360 mG/J)

Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain
Bandieri E., Romero M., Ripamonti C.I., Artioli F., Sichetti D., Fanizza C. et al.
Journal of Clinical Oncology 2016 ;34(5) :436-442

	Morphine faible dose (n= 118)	Opioides faibles (n= 122)		Morphine faible dose (n= 118)	Opioides faibles (n= 122)
CRITÈRE PRINCIPAL :					
→ Réduction d'au moins 20% de l'intensité de la douleur (EN)	88.2%	57.7%	P < 0.001		
CRITÈRES SECONDAIRES :					
→ Réduction cliniquement significative (≥ 30%) de la douleur	82.7%	47%	P < 0.001		
→ Réduction très significative de la douleur (≥ 50%)	75.5%	41.9%	P < 0.001		
Changements de traitements pour manque d'efficacité	15% (p= 0.001)	35%			

Avec la morphine à faible dose, un soulagement plus rapide, un niveau de tolérance comparable et un impact positif sur le bien-être du patient

Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, et al. (2016) Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. J Clin Oncol 34:436-442.

Codéine : alternative



Titration morphinique.

Predicting morphine related side effects in the ED: An international cohort study[☆]



Vincent Bounes^{a,b,*}, Béatrice Charriton-Dadone^c, Jacques Levraut^d, Cyril Delangue^e, Françoise Carpentier^f,
Stéphanie Mary-Chalon^g, Vanessa Houze-Cerfon^h, Agnès Sommetⁱ,
Charles-Henri Houze-Cerfon^h, Michael Ganetsky^j

^a Pôle Médecine d'Urgence, Hôpital Universitaire de Purpan, Toulouse 31059 Cedex 9, France

^b INSERM UMR 1027, Université Paul Sabatier, Toulouse 31000, France

^c Service d'Accueil des Urgences (SAMU 47), Centre Hospitalier d'Agen, Agen 47923, France

^d Pôle Médecine d'Urgence, Hôpital Universitaire de Nice, Nice 06000, France

^e Service d'Accueil des Urgences, Centre Hospitalier de Dunkerque, Dunkerque 59385, France

^f Pôle Urgences Médecine Aiguë, Hôpital Universitaire des Alpes, Grenoble 38043 Cedex 9, France

^g Pôle Médecine d'Urgence, Centre Hospitalier Comminges Pyrénées, Saint-Gaudens 31806, France

^h Pôle Médecine d'Urgence, Hôpitaux Universitaires de Toulouse, Toulouse 31059 Cedex 9, France

ⁱ Service de Pharmacologie Clinique, Centre Midi-Pyrénées de Pharmacovigilance, de Pharmaco-épidémiologie et d'Informations sur le médicament, Hôpital Universitaire de Toulouse, Toulouse 31059 Cedex 9, France

^j Department of Emergency Medicine Administrative Offices, West CC-2, Beth Israel Deaconess Medical Center, 1 Deaconess Place, Boston, MA 02215, USA

Table 2

Adverse events in the 6 h after morphine administration

	(N = 1128)
Side effects [n (%)]	292 (26)
Nausea	118 (10.4)
Psychomotor excitation	16 (1.4)
Emesis	42 (3.7)
Drowsiness	86 (7.6)
Pruritus	2 (0.2)
SpO ₂ < 95% and >90%	18 (1.6)
SpO ₂ < 90%	15 (1.3)
Respiratory rates < 10 per minute	8 (0.7)
Consequences [n (%)]	
No consequence	211 (18.7)
Treatment stopped	53 (4.7)
Treatment delayed	9 (0.8)
Anti emetics	17 (1.6)
Prolongation of hospitalisation	4 (0.3)
Naloxone	0
Supplemental oxygen	38 (3.4)

Risque addictif ?



Mésusage ≠ Addiction

Addiction :

DSM –V : Utilisation inadaptée d'une substance conduisant à une dégradation ou à une détresse cliniquement significative se manifestant par au moins 2 des signes suivants :

- La substance est souvent prise en quantité plus importante et pendant une période plus longue que prévue.
- Il y a un désir persistant ou des effets infructueux pour arrêter ou contrôler l'usage de la substance.
- Beaucoup de temps est passé à se procurer la substance, à la consommer ou à récupérer de ses effets.
- L'usage répété de la substance aboutit à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison.
- L'usage de la substance est poursuivi malgré des problèmes sociaux ou interpersonnels persistants ou récurrents, causés ou aggravés par les effets de la substance.
- D'importantes activités sociales, professionnelles ou de loisir sont arrêtées ou réduites à cause de l'usage de la substance.
- Usage répété de la substance dans des situations dans lesquelles celui-ci est physiquement dangereux.
- L'usage de la substance est poursuivi malgré l'existence de problèmes physiques ou psychologiques persistants ou récurrents vraisemblablement provoqués ou aggravés par la substance.
- *Tolérance, définie par l'un ou l'autre des signes suivants :
 - a. Besoin d'augmenter notablement les quantités de substance pour atteindre l'intoxication ou les effets désirés.
 - b. Effet notablement diminué lors de l'usage continu des mêmes quantités de substance.
- *Sevrage se manifestant par l'un des signes suivants :
 - a. Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.
 - b. La même substance (ou une substance étroitement apparentée) est consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
 - Existence d'un craving ou d'un désir fort ou d'une pulsion à consommer une substance

Mésusage (DSM 5) = Utilisation hors AMM

Tramadol :

Effets sérotoninergiques :

Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain

Jean-Pascal Fournier, MD, PhD; Laurent Azoulay, PhD; Hui Yin, MSc;
Jean-Louis Montastruc, MD, PhD; Samy Suissa, PhD

Table 2. Crude and Adjusted Odds Ratios of Hospitalization for Hypoglycemia Comparing Use of Tramadol With Codeine in the Primary Nested Case-Control Approach

Use ^a	No. (%)		Crude OR ^b	Adjusted OR (95% CI) ^c
	Cases (n = 1105)	Controls (n = 11 019)		
Codeine	192 (17.4)	1454 (13.2)	1.00	1 [Reference]
Tramadol hydrochloride	48 (4.3)	151 (1.4)	2.07	1.52 (1.09-2.10)
Time since first tramadol prescription, d ^d				
≤30	19 (1.7)	32 (0.3)	3.20	2.61 (1.61-4.23)
>30	29 (2.6)	119 (1.1)	1.68	1.17 (0.78-1.75)

Conclusions :



TAKE HOME MESSAGES :

- Profil de sécurité des paliers 2 n'est pas forcément inférieurs aux opioïdes
- Recherche de rapidité, sécurité et chez les populations fragiles :
 - Intérêt titration morphinique aux SAU
- Travail de réflexion nécessaire sur les durées de prescription des dérivés opiacés et fractionnement de la délivrance
- Avenir : réflexion multimodale de gestion de la douleur.