

Dr Michel Mallaret*, Réseau Français d'Addictovigilance**

* Responsable du Centre d'addictovigilance et du Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments, CHU Grenoble Alpes, Boulevard de la Chantourne, F-38700 La Tronche. Courriel : MMallaret@chu-grenoble.fr
Reçu juin 2019, accepté juin 2019

Qu'apportent l'addictovigilance et la pharmacovigilance des opioïdes aux cliniciens ?

Addictologie et addictovigilance : même combat !

Résumé

Lors de la rencontre entre une personne et une substance addictogène, médicamenteuse ou non, il est nécessaire d'évaluer les différents facteurs influant sur cette interaction ; l'addictovigilance est la vigilance des substances qui induisent une addiction comme la pharmacovigilance est celle des effets indésirables des médicaments, à dose thérapeutique. Les professionnels de santé peuvent bénéficier de regards croisés sur cette problématique très évolutive pour anticiper les crises sanitaires. La variété des circonstances cliniques d'addiction aux opioïdes, de la codéine au carfentanil, l'importance croissante des addictions primaires aux opioïdes médicamenteux et l'émergence des nouveaux produits de synthèse (NPS) prouvent, si besoin était, la nécessité de rassembler et évaluer les informations provenant d'horizons multiples. Le réseau français d'addictovigilance transmet ces données issues de différents professionnels de santé. La description de quelques circonstances cliniques (complications cutanées après mésusage intraveineux d'un opioïde ; hypoglycémie et agoniste μ ...) peut montrer l'intérêt pour les cliniciens d'échanger sur les conséquences de l'interaction patient-substance. L'évaluation des cas de décès en France associés, notamment, aux opioïdes (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances ou DRAMES ; Décès toxiques par antalgiques ou DTA) est indispensable : elle permet de rendre compte des évolutions de la mortalité dans des circonstances très diverses : abus de codéine – "purple drank" – chez des adolescents "naïfs", addiction aux opioïdes licites ou illicites, dépendance primaire aux médicaments opioïdes chez des douloureux : la prévention justifie l'absolue nécessité d'une grande disponibilité de la naloxone. Grâce à la notification de cas cliniques et à la participation à différentes enquêtes auprès des patients et des usagers, il est possible, en retour, d'informer sur les risques de ces substances et de proposer des mesures diverses de préven-

Summary

What is the utility of addictovigilance and opioid pharmacovigilance to clinicians? Addictology and addictovigilance: it's the same battle!

When a person takes an addictogenic substance, whether or not it is a pharmaceutical drug, the various factors influencing this interaction must be evaluated. Addictovigilance is the surveillance of substances that induce addiction in the same manner as pharmacovigilance monitors undesirable effects of pharmaceutical drugs at therapeutic levels. Health professionals would benefit from the different perspectives on this rapidly evolving problem in order to anticipate public health crises. The wide variety of clinical circumstances of opioid addictions, from codeine to carfentanil, the growing importance of primary addictions to prescription opioids and the emergence of new synthetic substances (NSS) are all proof of the necessity of gathering and evaluating data coming from numerous sources. The French addictovigilance network transmits data issued from various health professionals. Descriptions including some of the clinical circumstances (cutaneous complications after intravenous misuse of an opioid; hypoglycemia and μ agonists...) may show clinicians the benefits of exchanges concerning the consequences of patient-substance interactions. It is essential to evaluate fatalities in France, especially those associated with opioids. Deaths related to prescription drugs and other substances known as DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) or toxic deaths due to analgesics called DTA are necessary. These enable reports concerning the rapidly evolving circumstances of mortality to be disseminated: codeine abuse – "purple drank" – in "naïve" adolescents, legal or illegal opioids addictions; initial dependence on opioid drugs in pain patients. Prevention justifies the absolute necessity of greater availability of naloxone. Thanks to reporting of clinical cases and participation in various surveys among

tion. Les professionnels de santé doivent être remerciés pour leur participation croissante à cette activité indispensable de santé publique.

Mots-clés

Opioïde – Addictovigilance – Pharmacovigilance – Prévention.

Pourquoi l'addictologie et l'addictovigilance (la vigilance des substances qui induisent une addiction) sont-elles, encore, les "parents pauvres" de la médecine ? La "jeunesse" relative de ces disciplines n'explique pas vraiment cette situation : le "risque" d'addiction, les cas avérés (et ses diverses complications, le cas échéant) induits par les substances prescrites restent souvent "dans l'ombre" du bénéfice thérapeutique, inévitablement plus valorisant pour tout médecin. L'addiction médicamenteuse et ses complications sont souvent vécues comme un échec qui n'incite pas à une évaluation a posteriori : pourtant, "en parler, c'est agir", c'est aussi prévenir ! Les addictions aux substances non médicamenteuses concernent, tout autant, addictologues et addictovigilants (médecins et pharmaciens chargés de cette vigilance). C'est une problématique très tardivement signalée par les usagers aux professionnels de santé, habituellement à l'occasion d'une complication, nécessitant souvent une prise en charge médicale adaptée : d'où l'importance de la détermination précise des psychoactifs responsables.

Annexe 1. – Abréviations

AMM : autorisation de mise sur le marché
 ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
 ASOS : antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées
 CAARUD : Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues
 CNAMTS : Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
 CSAPA : Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie
 DRAMES : Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances
 DTA : Décès toxiques par antalgiques
 HAAF : *Hypoglycemia-associated autonomic failure*
 OPEMA : Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire
 OSIAP : ordonnances suspectes, indicateur d'abus possible
 OPPIDUM : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse
 RCP : résumé des caractéristiques du produit

patients and users, it is then possible, to provide information concerning the risks of these substances and to propose various prevention measures. Health professionals must be thanked for their growing implication in this vital public health activity.

Key words

Opioid – Addictovigilance – Pharmacovigilance – Prevention.

Addictologues et addictovigilants sont les premiers convaincus que les addictions sont insuffisamment prises en compte devant un symptôme clinique : si les valvulopathies et les hypertensions artérielles pulmonaires ont été notifiées, au cours de la prise prolongée de Médiator® (benfluorex, précurseur de la norfenfluramine), peu de personnes ont soulevé la problématique, pourtant déterminante, de la proximité d'effets entre anorexigènes (fenfluramine) et amphétamines, comme l'ont montré expérimentalement Evans et Johanson (1) dans des études animales de discrimination ; on pourrait multiplier les exemples de symptôme clinique révélant une addiction méconnue : cas de convulsions sous tramadol lors d'un surdosage chronique lié à une addiction à ce médicament ; purpura nécrotique lors de l'auto-administration de *speedball* (association d'héroïne-cocaïne), purpura lié à un "produit de coupe" de la cocaïne, le lévamisole.

Nous allons tenter de montrer aux professionnels de santé que participer à l'addictovigilance et à la pharmacovigilance, c'est "simple et cela peut lui apporter..." beaucoup !

Simple ? Pour notifier un cas d'addiction à une substance (médicamenteuse ou pas : addictovigilance), avec ou sans complication, il suffit de quelques mots dans un message électronique, via le site www.addictovigilance.fr, pour résumer une histoire clinique de rencontre entre une ou des substances et une personne. Inutile de remplir de longs questionnaires, véritables repoussoirs contre-productifs pour les cliniciens ! On ne doit pas être rebuté, non plus, par le caractère obligatoire de la notification, selon la réglementation actuelle, obligation qui inhibe certains au point de ne jamais notifier le moindre cas d'addiction pendant toutes leurs carrières médicales. Un cas d'addiction à une nouvelle substance, un détournement d'usage d'un médicament avec complication somatique est suffisamment rare pour avoir le temps de le signaler, en faisant œuvre de santé publique ! En fonction de votre situation géographique,

le plus proche des 13 Centres d'addictovigilance sera à votre écoute et vous répondra rapidement. En cas d'effet indésirable médicamenteux, lors d'une prescription d'un opioïde à posologie thérapeutique, vous pouvez le notifier au Réseau français des centres régionaux de pharmacovigilance (www.rfcrpv.fr) qui prendra également en compte ce cas et vous renseignera.

Quel "bénéfice", en retour, pour le professionnel de santé ? Il peut obtenir des informations sur :

- les éventuels cas similaires enregistrés dans les données d'addictovigilance, voire de pharmacovigilance ;
- l'évaluation des bases de données, nationales ou internationales, de vigilance des substances, recueillies au cours du temps, grâce à ces notifications : cela permet de déterminer quels sont les facteurs de risque, les fréquences de survenue et de gravité, l'éventuelle dose-dépendance d'un symptôme. En France, les cliniciens pourraient estimer impossible qu'un patient puisse devenir addict au lopéramide (Imodium®) et attribuer cet usage excessif à une "pharmacomanie", alors que, dans le monde, de nombreux cas d'addiction au lopéramide avec complications sont publiées (2) ;
- les mécanismes pharmacologiques de ces effets, la plausibilité d'un symptôme quant au mécanisme supposé d'une substance ;
- l'absence de cas similaire dans toutes les bases de données et dans la littérature scientifique : l'association entre un symptôme et une substance peut être une simple coïncidence ; mais lorsqu'il y a des arguments minimes mais troublants, sur les plans chronologique, sémiologique et pharmacologique, on ne doit pas ignorer ce cas sous prétexte que ce serait le premier cas mondial ! On n'aurait jamais attribué la survenue d'un comportement de jeu pathologique aux antiparkinsoniens ou à l'aripiprazole si on avait estimé, à chaque nouveau cas, qu'il s'agissait d'une simple coïncidence.

Grâce aux informations échangées, le clinicien peut en retirer de véritables arguments et "outils" de prévention, de diagnostic et de thérapeutique pour ses patients. Outre l'intérêt de santé publique qu'a toute notification (aucune n'est banale) d'addiction à une substance, d'effet indésirable, ces informations ne se résument pas, en France, à la somme des cas notifiés ; des études et enquêtes complémentaires permettent d'éclairer des aspects méconnus et de répondre aux professionnels. Des échanges réciproques peuvent faire découvrir des spécificités régionales, émerger des "clusters" de cas dans une région.

Apport de l'addictovigilance aux addictologues : à propos des opioïdes

De la codéine au carfentanil

Les opioïdes ou "opiomimétiques" du palier II des antalgiques sont représentés par la codéine, le tramadol et la dihydrocodéine. Les opioïdes du palier III incluent les agonistes partiels μ comme la buprénorphine et la nalbuphine (qui, elle, est également agoniste opioïde κ), mais aussi la morphine, la méthadone, l'oxycodone et l'hydromorphone ; l'héroïne ou diacétylmorphine, initialement spécialité médicamenteuse jusque dans les années 1950, est maintenant produite clandestinement, sauf cas particulier dans certains pays. Le fentanyl, antalgique initialement utilisé au cours des seules anesthésies (comme le sont certains dérivés du fentanyl – ou fentanylloïdes : alfentanil, sufentanil, etc.), est actuellement largement prescrit comme antalgique, en cas de douleur aiguë ou chronique, non chirurgicale. De nombreux et récents opioïdes, appartenant aux "nouveaux psychoactifs de synthèse (NPS)", agonistes opioïdes puissants, ont des structures chimiques variées (3) mais beaucoup sont des fentanylloïdes (ocfentanil, carfentanil...), synthétisés, essentiellement, par des laboratoires clandestins pour alimenter le trafic international. Le carfentanil est également utilisé pour la recherche scientifique (cartographie cérébrale des récepteurs opioïdes) et pour les soins vétérinaires à des fins d'analgésie des grands animaux (2 milligrammes de carfentanil suffisent à "incapaciter" un rhinocéros adulte !). Le "kratom", une plante (*Mitragyna speciosa*) du Sud-Est asiatique contient plus de 20 substances différentes (notamment la mitragynine) agonistes du récepteur opioïde μ : son usage à des fins antalgiques ou récréatives, initialement notamment en Thaïlande, a diffusé dans le monde entier, aux États-Unis (4), dès l'année 2010, mais aussi en France ; des cas d'addiction et même de décès sont décrits dans le monde : 91 décès attribués au kratom ont été recensés aux États-Unis en 18 mois des années 2016-2017 (0,56 % des overdoses dans la même période temporelle selon Kuehn (5)) ! Outre son usage récréatif, le kratom est parfois utilisé à des fins substitutives de l'héroïne, comme "alternative" non prescrite, dans certains pays, possiblement en cas de faible accessibilité de la méthadone.

Les propriétés pharmacocinétiques de ces substances sont déterminantes pour les patients addicts aux

opioïdes, lorsqu'ils découvrent leurs effets psychoactifs. Pour exemple, les médicaments contenant du fentanyl "d'action rapide" ont un potentiel addictogène plus important que ceux contenant du fentanyl à libération prolongée ; le mésusage de dispositifs transdermiques de fentanyl, extrait par certains usagers pour l'injecter, par voie intraveineuse, est une donnée sanitaire importante à connaître et à retransmettre pour instaurer une prévention pour l'ensemble de la population exposée. La grande lipophilie des fentanylloïdes, leur excellent passage de la barrière hémato-encéphalique, la meilleure résorption pulmonaire comparée à celle de la morphine, rend compte du risque majoré d'addiction et de toxicité de la voie nasale ou inhalée des fentanylloïdes (les douaniers nord-américains doivent, actuellement, porter un masque quand ils sont à proximité d'une poudre découverte dans un paquet, pour ne pas être eux-mêmes intoxiqués). La longue demi-vie d'élimination des fentanylloïdes et sa lente redistribution sont responsables de leurs effets prolongés (6).

Une évaluation des opioïdes grâce à une exploration issue de multiples horizons

Devant la nécessité d'obtention de données très différentes et complémentaires, le réseau des Centres d'addictovigilance (appelés auparavant Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) a été novateur et a développé de multiples contacts avec de nombreux partenaires présents dans des structures très différentes (7).

les notifications spontanées de cas cliniques d'addictovigilance

Les cas cliniques peuvent être notifiés par tout professionnel de santé et même par les usagers : ils seront évalués ensuite en fonction des données transmises. En France comme ailleurs dans le monde, l'enregistrement de données issues de forums de discussions permet de donner un éclairage particulier sur des signaux faibles et amplifier certaines informations ténues. Les notifications de cas d'usage problématique d'opioïdes augmentent au cours des années : les trois opioïdes les plus signalés en 2015 étaient le sulfate de morphine, le tramadol et l'oxycodone. Les fentanyl d'action rapide sont prescrits, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), dans 52 % des cas notifiés, ce qui favorise, probablement, la survenue rapide d'une addiction.

Un exemple de l'intérêt réciproque de la notification de cas cliniques d'addiction. On pourrait penser, à tort, que notifier un cas supplémentaire de complication, liée à l'injection intraveineuse d'un opioïde antalgique, à un Centre d'addictovigilance n'a pas d'intérêt. Il faut pourtant savoir que le risque de complications potentielles d'une spécialité médicamenteuse est beaucoup moins bien évalué que le risque de complications cardiovasculaires ou hépatiques ; a fortiori, le risque de détournement d'usage (voie d'administration intraveineuse) n'est pas pris en compte car il est, habituellement, estimé que les médicaments doivent être utilisés conformément aux recommandations de l'AMM. En l'absence de notification par les cliniciens ou d'autres professionnels de santé (pharmaciens, infirmiers...), personne ne peut connaître la réalité du "terrain".

Les complications vasculaires liées aux génériques de la buprénorphine, lorsqu'ils ont été commercialisés, ont renforcé la nécessité de la complémentarité des notifications par les professionnels de santé et des travaux des addictovigilants : depuis 1996, on connaît la fréquence élevée de patients injecteurs intraveineux de buprénorphine (Subutex®), médicament de substitution, prescrit par voie sublinguale, en cas de pharmacodépendance majeure aux opiacés : les complications (infections, thromboses, embolies, surdosages...) sont nombreuses. Lors de la commercialisation en France des génériques de la buprénorphine, il était difficile de déterminer quelle serait la préférence des mésuseurs pour le princeps ou pour le générique en fonction des caractéristiques (non évaluées par les laboratoires pharmaceutiques) des différentes spécialités pharmaceutiques : dissolubilité des diverses spécialités dans toutes sortes de liquides, volume total d'excipients, quantité d'excipients insolubles dans chaque comprimé, etc. Les cliniciens ont signalé des cas d'injection intraveineuse des différentes spécialités de buprénorphine. Les addictovigilants français ont mené différentes enquêtes montrant la préférence des usagers pour le princeps (Subutex®) : les ventes de génériques de buprénorphine "plafonnent" et n'augmentent pas autant que le fait la moyenne des génériques en France : la demande insistante de non-substitution de Subutex® par un générique est un indice important. Le prix au marché noir du Subutex® est nettement plus élevé que celui des génériques. Les enquêtes OPPIDUM réalisées auprès des patients suivis majoritairement en Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou en Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de

drogues (CAARUD), voire en milieu pénitentiaire, et les enquêtes OPEMA, grâce à la collaboration active des cliniciens, ont permis de montrer que les génériques de buprénorphine étaient moins injectés par voie intraveineuse que le princeps. Plus tard, ont été notifiées des complications (8) cutanées et vasculaires graves après injection intraveineuse de génériques de buprénorphine dans certaines régions françaises où la Caisse d'assurance maladie ne remboursait pas la délivrance de Subutex®, sauf cas particulier. Les injecteurs intraveineux de Subutex® se sont reportés sur le générique qu'ils ont injecté, par voie intraveineuse, après tentative plus ou moins fructueuse de dissolution : une équipe d'addictovigilants (9) a pu montrer la responsabilité des excipients insolubles du générique, notamment la silice, dans la genèse des effets indésirables cutanés : ces arguments cliniques puis ces travaux expérimentaux ont été suffisants pour aboutir, dans un objectif sanitaire de réduction des risques, à la suppression de ces excipients insolubles dans les génériques de buprénorphine. Cette action concertée cliniciens-addictovigilants-autorités de Santé a permis de prévenir les complications graves liées à des conduites à risque en cas d'addiction à la buprénorphine.

Les données recueillies auprès des usagers eux-mêmes

L'Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire (OPEMA) a montré l'importance de la prise en charge des patients dépendants des opioïdes par les médecins généralistes. L'Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse (OPPIDUM) recueille les modalités de consommation de toutes les substances psychoactives de personnes fréquentant diverses structures spécialisées en addictologie (CSAPA, CAARUD et autres structures).

Les collaborations avec la Caisse nationale d'assurance maladie (CNAMTS)

Les données de la CNAMTS sont très informatives : l'intermittence de demande de remboursement d'un médicament de substitution (exemples : méthadone, buprénorphine) fait évoquer une rechute d'une héroïnomanie ou une revente du médicament au marché noir. Le nomadisme médical ou *doctor-shopping*, aboutissant à une polyprescription, consiste à consulter plusieurs médecins dans une même période pour obtenir une dose plus élevée d'opioïde (cas pour morphine, oxycodone, fentanyl, buprénorphine) : c'est un bon indicateur d'addiction à une substance ; ce surplus d'opioïde obtenu peut être l'occasion d'une vente au marché noir, facilitant l'accès de sujets naïfs à une substance addictogène et aux effets dépressifs respiratoires. Une différence inhabituelle entre volume des ventes d'un médicament onéreux et volume du même médicament, proposé au remboursement à la CNAMTS, fait suspecter un détournement, un trafic, une addiction.

done, fentanyl, buprénorphine) : c'est un bon indicateur d'addiction à une substance ; ce surplus d'opioïde obtenu peut être l'occasion d'une vente au marché noir, facilitant l'accès de sujets naïfs à une substance addictogène et aux effets dépressifs respiratoires. Une différence inhabituelle entre volume des ventes d'un médicament onéreux et volume du même médicament, proposé au remboursement à la CNAMTS, fait suspecter un détournement, un trafic, une addiction.

Enquêtes auprès des pharmaciens officinaux

Le pharmacien est le mieux placé pour détecter une ordonnance médicamenteuse falsifiée (Ordonnance suspecte indicateur d'abus possible ou OSIAP) sur des critères précis : si un usager falsifie une ordonnance pour obtenir un opioïde, une addiction à cette substance ne fait guère de doute : c'est le tramadol qui donne lieu au plus grand nombre d'ordonnances falsifiées ; la codéine est la seconde substance la plus pourvoyeuse en ordonnances falsifiées. L'étude transversale annuelle Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées (ASOS) auprès des pharmaciens d'officine permet de déterminer qui prescrit les antalgiques stupéfiants, quel est le "profil" des bénéficiaires, pour quel type de douleur et si les évolutions des prescriptions sont cohérentes avec les chiffres de vente des différents médicaments.

Les données de mortalité associée aux opioïdes

- Mortalité associée aux opioïdes dans un contexte d'addiction

Dans ce contexte d'addiction, les données de mortalité associée aux opioïdes (dépression respiratoire, syndrome d'inhalation ou toute autre complication aiguë) sont colligées, en France, dans DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) : c'est une enquête annuelle du réseau d'addictovigilance auprès d'un réseau d'experts toxicologues analystes ; elle bénéficie également des expertises des médecins légistes et des anatomopathologistes, à la recherche des causes d'un décès. DRAMES ne se limite pas à l'évaluation des opioïdes, mais prend en compte toutes les substances responsables du décès (par effet dépressif central, psychostimulant ou hallucinogène). Les cas de suicide avéré, les complications tardives (infections, cancers, etc.) sont exclus de l'étude. Bien que les données de DRAMES ne soient pas exhaustives, elles font actuellement référence aux niveaux national et international.

Après 1995, les médicaments de substitution des opioïdes ont permis de grandement diminuer le nombre des décès par surdosage en héroïne. Les patients qui poursuivent le traitement de substitution ont un risque réduit de mortalité, tant qu'ils poursuivent à prendre régulièrement ce traitement de substitution, comme le montre la revue systématique et la méta-analyse de Sordo et al. (10). Même si l'enquête DRAMES n'est pas exhaustive, elle collecte, probablement, la moitié des décès survenus en France dans ce contexte, si on retient l'estimation, certes ancienne, de Janssen (11) de 1 175 décès : en 2017 (dernières données accessibles), 587 cas ont été colligés et évalués, 477 ont été inclus, 432 décès sont directement liés aux substances (les décès indirects sont liés à des troubles du comportement, induits par les substances qui ne sont pas directement responsables du décès : noyade par exemple), les décès directement liés aux substances concernant majoritairement des hommes (83 %), âgés en moyenne de 38,3 ans. Les décès associés aux opiomimétiques licites ou illicites représentent 84,3 % des décès directs, en 2017 ! Cette enquête annuelle montre la part importante des décès associés aux seuls médicaments de substitution (méthadone, buprénorphine) qui représentent 45,1 % de tous les décès directs de DRAMES et 53,6 % des décès associés aux opiomimétiques. Quand on compare ces données aux chiffres de vente, la moindre dépression respiratoire liée à l'agonisme partiel de la buprénorphine sur les récepteurs opioïdes μ rend compte de la moindre mortalité pour 1 000 patients exposés (0,32 décès pour 1 000 patients en 2017) en comparaison de celle de la méthadone (2,7 décès pour 1 000 patients, cette même année), agoniste complet des mêmes récepteurs μ . L'association de ces opioïdes à d'autres substances psychoactives, comme les benzodiazépines et substances apparentées, majeure manifestement le risque de dépression respiratoire. Le moindre nombre annuel de décès (25 en 2017) associé à l'usage de morphine, notamment de sulfate de morphine (Skénan®), dans ce contexte, ne doit pas rassurer : en effet, en absence de connaissance en France du nombre total d'addicts ou de substitués au sulfate de morphine, il est impossible de déterminer la fréquence de décès. Si le nombre d'addicts à la morphine est égal à 5 000 en France, la fréquence de décès associés à la morphine (5 pour 1 000 usagers) serait nettement supérieure à celle de la méthadone (2,7 pour 1 000 patients). Les décès associés à l'usage d'héroïne (109 en 2017 si on y inclut les 27 cas héroïne-cocaïne) ne diminuent plus, au cours de la dernière décennie ; si était confirmée l'estimation

de Janssen (11) quant à l'usage, en 2013, d'héroïne par 107 000 français, le nombre de morts par héroïne pour 1 000 usagers de cette même substance serait inférieur à la mortalité associée à la méthadone pour 1 000 personnes traitées : ces données doivent être confirmées au vu des nombreux biais possibles.

Dans DRAMES, d'autres opioïdes licites sont associés à un décès, en 2017, dans un contexte d'addiction : tramadol (11 cas), pholcodine (neuf cas), fentanyl (cinq cas), codéine (cinq cas) et oxycodone (deux cas) : la mortalité associée à la pholcodine, véritable "partie émergée d'un iceberg", nous incite à explorer une problématique méconnue des professionnels de santé. Pour cause d'anonymat, on ne connaît pas toute l'histoire clinique du patient avant la survenue de son décès : on ne peut donc pas préciser si ces patients sont des pharmacodépendants primaires (absence d'héroïnomanie préalable) ou secondaires.

- Mortalité associée aux opioïdes dans un contexte de traitement de la douleur

L'enquête annuelle d'addictovigilance sur les Décès toxiques par antalgiques (DTA) auprès des experts toxicologues analystes recueille les cas de décès (suicides inclus) associés à la prise d'antalgiques, en dehors d'un contexte d'addiction. Dans DTA, sont inclus tous les décès liés à un antalgique, sans notion d'abus mais quelles que soient les circonstances de survenue : 121 cas ont été colligés ; 105 décès étaient directement liés aux antalgiques. Les personnes étaient âgées, en moyenne, de 48,8 ans avec des extrêmes compris entre 3 et 89 ans. Parmi les 105 décès directs, quatre antalgiques étaient principalement représentées : tramadol (49 cas), morphine (30 cas), codéine (19 cas) et oxycodone (18 cas). Le fait marquant de 2017 a été la forte augmentation des cas associés à l'oxycodone.

Qu'il s'agisse de décès dans un contexte d'addiction aux opioïdes ou de décès dans le cadre du traitement de la douleur, ces résultats doivent inciter tous les professionnels de santé à concourir à la réduction des risques encourus avec ces opioïdes puissants qu'ils soient agonistes complets des récepteurs opioïdes μ , comme la morphine et la méthadone (12), ou agoniste partiel comme la buprénorphine : ces recommandations sont nécessaires pour tous les autres médicaments opioïdes. Une meilleure prise en charge sur l'ensemble du territoire et la possibilité d'un suivi médical rapproché des usagers d'opioïdes devraient permettre de réduire

l'exposition à ces substances pour les sujets naïfs de toute prise d'opiacés ou occasionnels, de favoriser un arrêt des pratiques d'injection intraveineuse, de réduire les co-prescriptions de médicaments dépresseurs respiratoires et de diffuser largement la naloxone.

La disponibilité de la naloxone doit être grandement accentuée. La réduction de la mortalité associée aux opioïdes passe par un accès facilité à la naloxone pour au moins 300 000 personnes dépendantes majeures aux opioïdes (héroïne, morphine, méthadone, buprénorphine, etc.), y compris chez les patients douloureux, pharmacodépendants primaires à ces substances : un usager, un ami, un parent doit pouvoir administrer la naloxone, immédiatement disponible, à une personne qui présente une dépression respiratoire manifeste liée aux opioïdes. La distribution, actuellement insuffisante, de "kits" de naloxone plaide pour une augmentation significative de cette diffusion. L'introduction en France d'opioïdes surpuissants (nouveaux psychoactifs de synthèse ou NPS), 100 à 10 000 fois plus puissants que la morphine, justifiera des formes pharmaceutiques contenant une dose unitaire plus élevée en naloxone et la nécessité de la répétition des administrations de cette substance pour une même personne au vu de la courte demi-vie d'élimination de la naloxone.

Des progrès restent à réaliser pour mieux connaître les circonstances du décès et pour les prévenir : les médicaments opiomimétiques ont-ils été prescrits ou sont-ils issus du marché noir ? L'éventuelle augmentation de participation au décès de substances inégalement détectées en toxicologie analytique (fentanylloïdes, autres NPS, mitragynine, mais aussi prégabaline) doit inciter les magistrats à demander une recherche plus exhaustive des causes de la mort auprès des experts toxicologues analystes.

Les leçons du passé pour mieux prévenir

Les possibles conséquences du retrait d'un opiomimétique : l'exemple du dextropropoxyphène. Parmi les "histoires" méconnues des médicaments, celle du retrait du dextropropoxyphène doit être analysée pour tenter d'éviter des expériences similaires : le dextropropoxyphène (Antalvic®, Di-Antalvic® en cas d'association avec le paracétamol) est un antalgique de niveau II, aux effets opiomimétiques proches de ceux de la codéine et du tramadol. Largement utilisé en France, le potentiel addictogène du dextropropoxyphène est faible à modé-

ré, ce qui était confirmé par le nombre limité de notifications de cas d'addiction par les cliniciens ; de surcroît, comme les Français utilisent rarement les antalgiques en cas de tentative de suicide médicamenteux (risque de troubles mortels du rythme cardiaque, en cas de surdosage), le nombre de décès en France par intoxication aiguë au dextropropoxyphène était très limité. En raison de la survenue de torsades de pointes, parfois mortelles en Europe du Nord, et d'un bénéfice thérapeutique limité au regard de ce risque, ce médicament a été retiré du marché européen (13), en 2011 au niveau du marché français. Le retrait du dextropropoxyphène a été suivi d'une augmentation de l'usage de codéine et de tramadol ; au cours de cette période, les ventes d'opioïdes forts de niveau III, au potentiel addictogène plus élevé, ont manifestement augmenté.

Cette expérience du dextropropoxyphène doit être prise en compte pour évaluer les reports d'usage de codéine pour celui d'autres opioïdes après l'arrêté de juillet 2017 rendant la prescription de codéine obligatoire. Un risque similaire de report vers des opiomimétiques devrait être pris en compte pour d'autres antalgiques si le détournement d'usage de ces antalgiques diminuait le rapport bénéfice/risque de ceux-ci et conduisait à une modification de leurs réglementations.

Apport de la pharmacovigilance aux addictologues

Pense-t-on, systématiquement, à la responsabilité éventuelle d'un opioïde devant une hypoglycémie inexplicquée ou une colique hépatique chez un patient traité ?

La pharmacovigilance consiste à évaluer, entre autres activités, les effets indésirables médicamenteux survenus à dose thérapeutique. Dans le bilan étiologique de tout symptôme ou syndrome, le clinicien devra rechercher une cause médicamenteuse (exemple : syndrome sérotoninergique et tramadol), en dehors de tout contexte d'addiction ou de mésusage : le clinicien pourra bénéficier du renfort du pharmacovigilant.

Sans sous-estimer les avancées récentes de la pharmacologie et la mise sur le marché récente de nouveaux opioïdes et de nouvelles formes galéniques, on pourrait estimer, à tort, que notifier un effet indésirable ou un cas d'addiction à un opioïde n'apporte que peu d'informations complémentaires. Avec l'aide de quelques

exemples, pour éviter une revue de tous les effets indésirables des opioïdes, nous allons tenter de convaincre le professionnel de santé de l'intérêt de cet échange d'informations entre pharmacovigilants et praticiens au bénéfice du patient.

La majorité des effets indésirables induits par les opioïdes correspond à un effet de classe sur les récepteurs opioïdes. Seront déterminants la dose administrée ("effet dose") et les puissances pharmacologiques respectives des différents opioïdes. Nous n'évoquerons pas, dans les exemples suivants, les complications somatiques (nécrose, thrombose veineuse) et infectieuses liées aux pratiques d'injection, lors du mésusage des opioïdes.

Opioïdes et risques d'hypoglycémie

Si un patient, non diabétique, présente une hypoglycémie manifeste alors qu'il a une prescription, récente ou prolongée, d'un opioïde (pour exemple, la méthadone), faut-il rechercher l'éventuelle responsabilité de ce médicament dans la survenue de ce symptôme aux conséquences délétères ? L'absence actuelle d'un tel effet indésirable dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP, résumé présent dans le dictionnaire des spécialités, *Le Dictionnaire Vidal*) de la méthadone est-elle suffisante pour écarter cette hypothèse étiologique ?

La connaissance du mécanisme d'action de l'hypoglycémie induite par les opioïdes permet de mieux comprendre quelles sont les similitudes de ce symptôme avec les conséquences de la répétition des hypoglycémies insuliniques chez le diabétique : rappelons que l'hypoglycémie induit une réponse physiologique surrénalienne de libération d'adrénaline permettant de corriger la glycémie. Chez le diabétique de type 1 traité par insuline, les hypoglycémies répétées induisent un "déficit de cette réponse neurovégétative associée à l'hypoglycémie" (en anglais : *hypoglycemia-associated autonomic failure* ou HAAF) : la réponse physiologique surrénalienne, favorisant une augmentation secondaire de la glycémie, est donc réduite chez ce diabétique qui présente alors des hypoglycémies, plus durables, si on le compare à un sujet sain soumis à une même baisse de sa glycémie. La sévérité et les conséquences des hypoglycémies, chez le diabétique (type I), seront donc plus graves que chez le non-diabétique, du fait de la survenue progressive de ce déficit (HAAF).

L'activation par les opioïdes reproduit certains aspects de cet HAAF : les opioïdes réduisent la réponse surrénalienne en cas d'hypoglycémie. Carey et al. (14) ont montré, chez le volontaire sain, que l'activation des récepteurs opioïdes induit une réduction de 30 % de la réponse adrénalinique survenant en cas de baisse de la production glycémique endogène. Une dose élevée d'opioïdes, une association à une insuffisance rénale sont des facteurs pouvant aggraver cette réduction de la réponse adrénalinique.

Ces données cliniques expérimentales (14) apportent des arguments pour rendre compte du mécanisme d'action des hypoglycémies induites par les opioïdes ("effet de classe médicamenteuse"), notifiées aux Centres de pharmacovigilance : soulignons que ces cas cliniques, secondaires aux opioïdes, ne surviennent pas uniquement chez le diabétique insulinodépendant. Ces hypoglycémies ont été notifiées comme induites par divers opioïdes (propoxyphène, avant son retrait, tramadol, ce dernier par son effet opioïdurgique mais aussi, possiblement, par son effet sérotoninergique), notamment chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal et le diabétique (dans les notifications, le pourcentage de patients diabétiques était inférieur à 50 %). Ces signalements d'hypoglycémie (15) après une prise de tramadol, pendant quelques jours, ont été considérés comme suffisamment fréquents et graves pour justifier leur inscription dans le RCP de ce médicament.

En revanche, il y a en France moins de dix notifications, par les professionnels de santé, d'hypoglycémie sous méthadone : est-ce lié à une fréquence rare de survenue ? Est-ce expliqué par une sous-notification ? Est-ce lié au fait que le soignant estime improbable une hypoglycémie induite par la méthadone ? Ne faudrait-il pas informer le clinicien de ce risque ? Les publications d'hypoglycémie sous méthadone – dans le cas de traitement de la douleur (16), chez l'ancien héroïnomanie substitué par méthadone (17) – n'ont pas été considérées comme suffisamment fréquentes et déterminantes par les autorités européennes pour informer davantage les cliniciens, pour l'inscrire dans le RCP de la méthadone. Actuellement, l'information sur ce risque se fait, uniquement, grâce aux échanges entre professionnels de santé et addictovigilants (exemple : risque d'hypoglycémie de nouveau-né de mère traitée, pendant la grossesse, par méthadone) : cette information peut inciter le clinicien à davantage surveiller la glycémie chez un patient ayant une prescription de méthadone à posologie élevée, a fortiori s'il est diabétique, âgé,

insuffisant rénal ou traité avec d'autres médicaments à risque. Si quelques cliniciens, sensibilisés, ont déjà fait part aux Centres de pharmacovigilance ou d'addictovigilance de cas d'hypoglycémie symptomatique sous méthadone, sans autre étiologie évidente, c'est un argument supplémentaire important pour sensibiliser les autorités, française et européenne, à cette question de santé publique. En effet, l'information peut apporter des précisions utiles à la prévention : l'hypoglycémie, comme l'écrivent Flory et al. (16), un effet dose-dépendant, peut survenir lors de posologies quotidiennes de méthadone, supérieures à 40 mg/jour ; même si la fréquence de survenue d'hypoglycémie est inconnue, c'est un argument déterminant pour inciter à analyser la glycémie chez un patient traité par méthadone, en cas de survenue de l'un des symptômes multiformes compatibles avec une hypoglycémie. Il est, de surcroît, signalé dans la littérature que l'hypoglycémie pourrait participer à la survenue d'un décès en cas de surdosage manifeste en méthadone.

Communiquer sur les hypoglycémies induites par les opioïdes, notamment la méthadone, fait partie pour les pharmacovigilants et addictovigilants de leurs rôles d'alerte et de sensibilisation auprès des professionnels de santé.

Opioïdes et risques de colique hépatique induite

Malgré les publications anciennes ou plus récentes sur les effets pharmacologiques des opioïdes (18) sur les voies biliaires (contraction du sphincter d'Oddi), il n'est pas rare que des patients soient hospitalisés pour une colique hépatique inexplicée, voire une pancréatite : un bilan étiologique complet est, logiquement, pratiqué ; c'est l'interrogatoire qui, plus ou moins tardivement, découvre la prise d'un opioïde, pour exemple le tramadol, peu avant la survenue de la colique hépatique ; dans certains cas, les patients sont hospitalisés, plusieurs fois, avant la découverte de l'étiologie médicamenteuse ! Le signalement de ces cas aux Centres de pharmacovigilance a permis de déterminer que ces effets indésirables sont fréquents, surtout s'il existe chez ces patients un antécédent de cholécystectomie. Au vu de ces occurrences, les professionnels de Centres de pharmacovigilance ont proposé de rajouter ce symptôme dans la liste des effets indésirables de ces médicaments dans le RCP : cette information des cliniciens peut, en cas de

quasi-certitude, éviter une hospitalisation et des examens complémentaires.

Opioïdes et risques de torsade de pointes

La notification de cas de pharmacovigilance de torsade de pointes, chez des patients exposés à la méthadone, a permis d'approfondir les données expérimentales de cet opioïde sur l'allongement de l'espace QTc, mis en évidence sur l'électrocardiogramme de certains patients. À partir d'études expérimentales et cliniques, essentiellement aux États-Unis sur le Lévo- α -acétylméthadol (LAAM), un opioïde d'action prolongée, ce risque manifeste de torsades de pointes avec le LAAM a été l'argument principal pour ne pas commercialiser ce médicament en Europe. L'allongement du QTc et la torsade de pointes sont des effets indésirables médicamenteux dose-dépendants : ce risque de survenue a justifié la mise en place d'un suivi électrocardiographique intensifié, notamment avant et pendant un traitement par méthadone à posologie élevée. Les études expérimentales et cliniques ont permis de comparer le potentiel respectif des différents opioïdes d'interférer avec le canal potassique hERG (*human ether-à-go-go-related gene*) : ainsi, on peut déterminer, au vu des données expérimentales sur ce canal, trois niveaux de risque d'augmentation du QTc (19) par les opioïdes : très faible (morphine, codéine), potentiel (fentanyl, buprénorphine), avéré (méthadone, LAAM). C'est le suivi clinique et les notifications de pharmacovigilance qui confirmeront ou infirmeront ces résultats expérimentaux : en effet, il peut exister des différences entre les données expérimentales animales ou humaines et les données cliniques.

En cas de facteurs de risque associé (allongement du QTc, syndrome du QT long congénital, pathologie cardiaque), ces informations seront utiles pour prescrire l'opioïde le moins à risque de torsade de pointes : les registres de cas de pharmacovigilance et les données expérimentales issues de la littérature permettront de conseiller l'opioïde à moindre risque, de la méthadone à la morphine, avec comme "intermédiaire" le fentanyl (19) ; les données de la base nationale de pharmacovigilance et l'absence de publications de cas cliniques manifestes sont, actuellement, rassurantes quant au risque potentiel de torsade de pointes sous buprénorphine ou fentanyl. Ainsi, les cliniciens peuvent être aidés par les données de pharmacovigilance dans l'évaluation du rap-

port bénéfique/risque des médicaments qu'ils souhaitent prescrire.

Erreurs médicamenteuses et pharmacovigilance

Les erreurs (administration...) sont dans le champ de la pharmacovigilance : communiquer sur ce sujet, entre professionnels de santé, permet d'en évaluer les conséquences éventuelles, de proposer des mesures correctives et d'œuvrer pour une meilleure prévention. La notification de ces cas, notamment s'ils sont fréquents ou graves, met en évidence un déficit en information et en prévention qu'il faut tenter de corriger : ce déficit peut concerner une seule spécialité (pipette doseuse peu "lisible") ou une classe médicamenteuse : en cours d'hospitalisation, la programmation défectueuse des "pompes à morphine" peut induire des dépressions respiratoires gravissimes.

La prescription d'un antagoniste (nalméfène, naltrexone) des récepteurs opioïdes μ chez un patient traité durablement par agoniste opioïde μ (méthadone) est une contre-indication : ces antagonistes μ sont prescrits pour réduire la consommation d'alcool chez un adulte dépendant de l'alcool ou pour maintenir son abstinence. Chaque année, en France, des syndromes sévères de sevrage opioïde surviennent chez des patients traités par méthadone pour substitution de l'héroïne : toujours sous méthadone, ces patients ont eu une nouvelle prescription de nalméfène ou de naltrexone, le plus souvent, par un second médecin (20). Cette erreur de prescription et de délivrance est souvent liée à une insuffisance de communication entre le patient, différents médecins prescripteurs et le pharmacien.

L'administration d'agonistes partiels μ (buprénorphine ou nalbuphine) peut précipiter un syndrome de sevrage chez un patient traité par agoniste complet (méthadone ou morphine) : l'agoniste partiel déplace l'agoniste complet du récepteur, le "chasse", ce qui induit un sevrage ; dans cette circonstance, l'agoniste partiel s'est "comporté" comme un antagoniste. Deux circonstances témoignent de ces cas : l'administration intraveineuse de nalbuphine, à des fins antalgiques, par un soignant qui ignore que le patient est pharmacodépendant de la morphine. L'autre est lié, le plus souvent, au patient, lui-même : pharmacodépendant à la méthadone puisque traité depuis longtemps par ce médicament, il s'injecte par voie intraveineuse la buprénorphine fournie par

un ami : la précipitation d'un important syndrome de sevrage par cet agoniste partiel μ est durablement mémorisée par l'usager qui évoquera, parfois succinctement, qu'il ne "supporte" pas la buprénorphine, sans détailler les circonstances de survenue. Une persistance de notification de ces cas incitera les vigilants à réitérer ces informations pour prévenir cette interaction contre-indiquée.

Les notifications de cas d'effets indésirables médicamenteux peuvent induire plusieurs bénéfices secondaires, en retour, aux cliniciens notificateurs : en fonction des données déjà présentes dans la Base française de pharmacovigilance mais aussi dans la Base mondiale (Vigibase), le clinicien peut être orienté dans son diagnostic étiologique, pouvant conforter le praticien dans son diagnostic. Des signaux d'alerte, des facteurs méconnus de risque, de nouvelles interactions peuvent être décelés pouvant moduler le rapport bénéfique/risque d'une substance ou d'une spécialité médicamenteuse. Des informations complémentaires peuvent être rajoutées dans le RCP.

Conclusion

L'addictovigilance et la pharmacovigilance permettent d'aller "au-delà" des différents cas cliniques rencontrés, au bénéfice de chaque patient, de chaque usager et d'avoir un rôle important en santé publique : ces échanges croisés entre cliniciens, addictovigilants et pharmacovigilants permettent d'approfondir les interactions entre des substances et une personne ou une population, au bénéfice d'une information renforcée et de la prévention. ■

Liens d'intérêt. – L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts, y compris avec les laboratoires pharmaceutiques concernés.

M. Mallaret, Réseau Français d'Addictovigilance
Qu'apportent l'addictovigilance et la pharmacovigilance des
opioïdes aux cliniciens ? Addictologie et addictovigilance : même
combat !

Alcoologie et Addictologie. 2019 ; 41 (2) : 122-132

Références bibliographiques

- 1 - Evans SM, Johanson CE. Amphetamine-like effects of anorexics and related compounds in pigeons. *J Pharmacol Exp Ther*. 1987 ; 241 (3) : 817-25.
- 2 - Al-Khatib J, Vindhyal SR, Boppana VS, Vindhyal MR. Ventricular tachycardia storm induced by loperamide abuse. *Cureus*. 2019 ; 11 (1) : e3981. doi: 10.7759/cureus.3981.
- 3 - Karila L, Marillier M, Chaumette B, Billieux J, Franchitto N, Benyamina A. New synthetic opioids: part of a new addiction landscape. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 Sep 12 ; pii: 50149-7634(18)30114-3. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.06.010.
- 4 - Throckmorton DC, Gottlieb S, Woodcock J. The FDA and the next wave of drug abuse. Proactive pharmacovigilance. *N Engl J Med*. 2018 ; 379 (3) : 205-7. doi: 10.1056/NEJMp1806486.
- 5 - Kuehn B. Kratom-related deaths. *JAMA*. 2019 ; 321 (20) : 1966. doi:10.1001/jama.2019.6339
- 6 - Armenian P, Vo, KT, Barr-Walker J, Lynch, KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: a comprehensive review. *Neuropharmacology*. 2018 ; 134 : 121-32. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.10.016.
- 7 - Jouanous E, Micallef J, Mallaret M, Lapeyre-Mestre M, French Addictovigilance Network. Generalizing the use of a multidimensional approach to move forwards an effective addictovigilance. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019 Jun 13 ; pii: pyz033. doi: 10.1093/ijnp/pyz033.
- 8 - Wainstein L, Bernier C, Gérardin M, Bouquié R, Espitia O, Mussini JM, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Livedo-like dermatitis and necrotic lesions after high-dose buprenorphine injections: a national French survey. *Br J Dermatol*. 2015 ; 172 (5) : 1412-4. doi: 10.1111/bjd.13503.
- 9 - Bouquié R, Wainstein L, Pilet P, Mussini JM, Deslandes G, Clouet J, Dailly E, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Crushed and injected buprenorphine tablets: characteristics of princeps and generic solutions. *PLoS One*. 2014 ; 9 (12) : e113991. doi: 10.1371/journal.pone.0113991.
- 10 - Sordo L, Barrio G, Bravo MJ, Indave BI, Degenhardt L, Wiessing L, Ferri M, Pastor-Barriuso R. Mortality risk during and after opioid substitution treatment: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2017 ; 357 : j1550. doi: 10.1136/bmj.j1550.
- 11 - Janssen E. Estimating the number of heroin users in metropolitan France using treatment centers data: an exploratory analysis. *Subst Use Misuse*. 2017 ; 52 (5) : 683-7. doi: 10.1080/10826084.2016.1245340.
- 12 - Frauger E, Fouilhé Sam-Laï N, Mallaret M, Micallef J. Le French Addictovigilance Network (FAN). Améliorer la balance bénéfices/risques de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques. *Thérapie*. 2019 ; 74 : 383-8.
- 13 - Kurt TL. Opioids, QTc prolongation and torsades. *J Clinical Pharmacol*. 2014 ; 52 (10) : 1614.
- 14 - Carey M, Gospin R, Goyal A, Tomuta N, Oana Sandu O, Mbanya A, Lontchi-Yimagou E, Hulkower R, Shamoon H, Gabriely H, Hawkins M. Opioid receptor activation impairs hypoglycemic counter-regulation in humans. *Diabetes*. 2017 ; 66 : 2764-73. doi: 10.2337/db16-1478.
- 15 - Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc JL, Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. ["Serious" adverse drug reactions with tramadol: a 2010-2011 pharmacovigilance survey in France]. *Thérapie*. 2013 ; 68 : 77-84.
- 16 - Flory JH, Wiesenthal AC, Thaler HT, Koranteng L, Moryl N. Methadone use and the risk of hypoglycemia for inpatients with cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2016 ; 51 (1) : 79-87.e1. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2015.08.003.
- 17 - Plescia CJ, Manu P. Hypoglycemia and sudden death during treatment with methadone for opiate detoxification. *Am J Ther*. 2018 ; 25 (2) : e267-9. doi: 10.1097/MJT.0000000000000692.
- 18 - Druart-Blazy A, Pariente A, Berthelemy P, Arotçarena R. The underestimated role of opiates in patients with suspected Oddi dysfunction after cholecystectomy. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005 ; 29 (12) : 1220-3.
- 19 - Katchman AN, Mcgroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, Ebert SN. Influence of opioid agonists on cardiac human Ether-a-go-go related Gene K Currents. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002 ; 303 : 688-94.
- 20 - Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Fauconneau B, Quillet A, Yéléhé-Okouma M, Montastruc F, Pérault-Pochat MC. [Illogical association nalmefene and opioids: analysis in the French pharmacovigilance database]. *Thérapie*. 2019 ; 74 (3) : 369-74. doi: 10.1016/j.therap.2018.06.004.

Autres références

- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Saint-Denis : ANSM ; 2019.
- Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, Giocanti A, Chevallier C, Daveluy A, Gibaja V, Caous AS, Eiden C, Authier N, Le Boisselier R, Guerlais M, Jouanous É, Lepelley M, Pizzoglio V, Pain S, Richard N, Micallef J, le Réseau français d'addictovigilance. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêt du programme OPPIDUM du Réseau français d'addictovigilance. *Thérapie*. 2017 ; 72 (4) : 491-501. doi: 10.1016/j.therap.2017.01.010.
- Janssen E. Drug-related deaths in France in 2007: estimates and implications. *Subst Use Misuse*. 2011 ; 46 (12) : 1495-501. doi: 10.3109/10826084.2011.565107.
- Ponté C, Lepelley M, Boucherie Q, Mallaret M, Lapeyre Mestre M, Pradel V, Micallef J. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: a pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. *Drug Alcohol Depend*. 2018 ; 187 : 88-94. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.036.