

PLACE DES OPIOIDES FAIBLES AU BLOC OPERATOIRE

Les opioïdes faibles représentent selon la classification de l'OMS les antalgiques de palier 2. Leur prescription est justifiée dans 70% des cas pour une douleur aigue modérée à intense avec pour objectif selon l'OMS, de diminuer le recours aux paliers 3 et leurs effets indésirables.

Trois types d'opioïdes faibles sont aujourd'hui disponibles sur le marché depuis le retrait du Dextropropoxyphène en 2011 : le Tramadol, la Codéine et la poudre d'Opium.

ETAT DES LIEUX EN FRANCE

D'après les données de l'assurance maladie, près de 10 millions de français ont eu une prescription d'antalgique opioïde en 2015, soit 1 français sur 5 (17%). En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France était le tramadol, puis la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol. Viennent ensuite les opioïdes fort avec notamment l'oxycodone, dont l'augmentation de la consommation a été la plus forte entre 2006 et 2007.

Depuis, la consommation globale des opioïdes faibles est restée relativement stable. Le retrait du dextropropoxyphène en 2011 a été accompagné de l'augmentation de la consommation des autres opioïdes faibles et en particulier du tramadol (seul ou en association). Il ainsi devenu l'antalgique opioïde le plus consommé (forts et faibles confondus) avec une augmentation de plus de 68 % entre 2006 et 2017.

Les opioïdes ont un intérêt majeur et incontestable dans la prise en charge de la douleur et restent moins consommés que les antalgiques non-opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS).

Cependant, la consommation des antalgiques opioïdes peut s'accompagner de complications graves. Cette problématique touche principalement des patients qui consomment un antalgique opioïde pour soulager une douleur et qui développent une dépendance primaire à leur traitement, et parfois le détournent de son indication initiale. Ainsi, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 167 % entre 2000 et 2017 passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants. Le nombre de décès liés à la consommation d'opioïdes a augmenté de 146 %, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine, et environ 50% des intoxications graves sont liées à un opioïde faible, en particulier le tramadol.

Enfin, la part des cas de troubles d'usages des antalgiques opioïdes rapportée au réseau d'addictovigilance a plus que doublé entre 2006 et 2015. Le tramadol est le premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance, le premier également impliqué dans les décès de l'enquête Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) et cité dans l'enquête Ordonnances suspectes – indicateur d'abus possible (OSIAP).

LES OPIOIDES FAIBLES DISPONIBLES

A/ LA CODEINE

La codéine est un alcaloïde de l'opium ayant une faible affinité pour les récepteurs opioïdes (μ). Il s'agit d'une prodrogue : elle est transformée en plusieurs métabolites dont le principal métabolite actif est la morphine, produite par activité du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6).

Or, du fait du polymorphisme génétique du CYP2D6 chez l'être humain, la métabolisation de la codéine produit une quantité variable de morphine, de trop faible chez les « métaboliseurs lents » à trop importante chez les « métaboliseurs rapides ou ultra-métaboliseurs ». La plupart des décès, liés

à une dépression respiratoire, sont survenus notamment chez des enfants ayant cette dernière particularité.

C'est la raison pour laquelle l'HAS a publié en 2016 un rapport sur l'utilisation et les alternatives à la codéine dans la prise en charge de la douleur chez l'enfant, en rapport avec des recommandations publiées en 2013 par l'ASNM suite à des décès et effets indésirables graves constatés principalement en post amygdaléctomie :

- N'utiliser la codéine chez les enfants de plus de 12 ans qu'après échec du paracétamol et/ou d'un AINS
- De ne plus utiliser de codéine chez les enfants de moins de 12 ans
- De ne plus utiliser de codéine après amygdaléctomie ou adénoïdectomie

En 2017, l'ASNM a publié de nouvelles restrictions à son utilisation *dans le traitement de la toux* :

- L'utilisation de la codéine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans
- L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée
- La codéine est également contre-indiquée chez les femmes qui allaitent
- La codéine est contre-indiquée chez tous les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome CYP2D6.

Au vu de l'ensemble de ses restrictions et des effets secondaires variables du fait d'un polymorphisme génétique, la codéine n'a plus sa place dans le contexte péri opératoire.

B/ LE TRAMADOL

1/ Profil Pharmacocinétique

Le tramadol est un opioïde de synthèse, analogue de la codéine. Sa biodisponibilité orale est de l'ordre de 70%, voire 90% en cas d'administrations répétées. Son métabolisme est principalement hépatique (90% - effet de premier passage hépatique) avec la production de nombreux métabolites. Son élimination est rénale.

Il est principalement métabolisé par O-méthylation sous la dépendance du cytochrome P450 CYP2D6. Le O-desméthyl tramadol (spécificité μ) ainsi produit est le seul qui soit pharmacologiquement actif. Il présente une affinité pour les récepteurs μ environ 200 fois plus importante que sa molécule mère et une demi-vie supérieure de 3h. Or, comme vu précédemment avec la codéine, il existe un polymorphisme génétique de la CYP2D6 à l'origine d'une grande variabilité interindividuelle observée, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance :

- Les « métaboliseurs lents » (10% des caucasiens, 50% des asiatiques) avec un taux de O-dyméthyl-tramadol faible, réduisant l'efficacité et qui donc nécessiterait une augmentation des doses de 30% pour obtenir un effet équivalent, mais au risque d'augmenter les effets indésirables médiés par les récepteurs non μ .
- Les « métaboliseurs rapides » (1% des caucasiens, 20% des moyen-orientaux et 20% des africains) avec un fort taux de de O-dyméthyl tramadol qui majorent les effets indésirables μ avec le risque de surdosage.

Ainsi, plusieurs guidelines suggèrent qu'il faudrait tester le polymorphisme génétique CYP2D6 chez un patient non exposé au tramadol pour prédire sa réponse.

2/ Profil pharmacodynamique

Ses principaux mécanismes d'actions sont :

- Inhibition de la recapture de la sérotonine et stimulation de sa production
 - Inhibition de la noradrénaline et agoniste des récepteurs α -2 adrénergiques
- > Permet de moduler la perception de la douleur au niveau cortical et de renforcer les voies descendantes médullaires inhibitrices (représente 70% de son mécanisme d'action)
- Action agoniste partielle et non sélectif des récepteurs μ
- > Permet le blocage du stimulus nociceptif ascendant (30%)

3/ Effets indésirables et interactions médicamenteuses

Du fait de son profil pharmacologique particulier, deux types d'effets indésirables sont attendus :

- Les effets indésirables μ
- Les effets indésirables sérotoninergiques

3.1/ Effets μ

- ✓ Les **nausées, vomissements**.
- ✓ La **constipation**
- ✓ La **dépression respiratoire** : uniquement en cas de surdosage.
 - En 2016, l'HAS publie des recommandations plaçant le tramadol comme alternative de la codéine chez l'enfant de plus de 3 ans en cas de douleurs intenses d'emblée ou en cas d'échec de paracétamol et de l'ibuprofène. Elle note par ailleurs que son métabolisme suit en partie la même voie que la codéine et des événements indésirables graves peuvent survenir. Par exemple, pour un enfant porteur d'un SAOS opéré d'amygdalectomie, il est préconisé d'emblée de réévaluer une éventuelle hospitalisation avec une analgésie morphinique d'emblée en surveillance continue en cas d'échec des antalgiques de palier 1.
 - En 2018, l'EMA (agence européenne du médicament) demande une vigilance renforcée quant au risque de surdosage chez les ultramétaboliseurs et donc la précaution à prendre quant à la prescription de Tramadol chez l'enfant avec une fonction respiratoire altérée (ex du SAOS). La FDA (fédération américaine du médicament) a elle contre indiqué le Tramadol chez l'enfant < 12 ans et jusqu'à 18 ans en post-opératoire d'adénoïdectomie et de tonsillectomie.
- ✓ Les **troubles de la vigilance et confusion**. Chez le sujet âgé, ces effets sont statistiquement associés à une augmentation des troubles cognitifs post opératoire avec un risque multiplié par 7.
- ✓ Le risque de **dépendance**. La prescription d'opioïde faible comme le tramadol n'expose pas moins au risque de dépendance que la prescription d'un opioïde fort. Une étude observationnelle publiée en 2019 incluant près de 350 000 patients opérés en chirurgie réglée a rapporté un risque de dépendance plus élevé après prescription de tramadol que pour un opioïde fort de courte durée d'action (oxycodone) ! Ces conclusions se traduisent en France en 2019 par un taux d'ordonnances suspectes de 11.6%, soit la première place parmi les opioïdes faibles selon le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance.

3.2/ Effets sérotoninergiques

- ✓ Le risque de **convulsions**, indépendant de l'âge.

- ✓ Le risque de **syndrome sérotoninergiques** : il correspond à une triade avec troubles mentaux (agitations, anxiété, désorientation), végétatifs (hypertension, tachycardie, mydriase, tremblements, vomissements, diarrhée) et neuromusculaires (hyper réflexie, trémor, rigidité musculaire, signe de Babinsky bilatéral).
- ✓ Le risque de **syndrome de sevrage sérotoninergique** à son arrêt : panique, hallucinations, acouphènes, paresthésies et autres manifestations psy. Selon une étude observationnelle de 2003, ces symptômes atypiques sont retrouvés chez 40% des patients à l'arrêt brutal du tramadol, en plus du syndrome de sevrage aux opiacés.

3.3/ Interactions médicamenteuses

Les particularités pharmacologiques du tramadol entraînent de nombreuses interactions médicamenteuses répertoriées dans une revue de 2015 : les antidépresseurs (ISRS, IRSNA, IAMO...), le lithium, les antiparkinsoniens (Lévodopa), les triptans, les antiémétiques (Zophren, Prinpéram), les anticonvulsivants, le linézolide, etc.

Des interactions potentielles avec des inducteurs et inhibiteurs enzymatiques ont aussi été retrouvées avec des modifications sur le métabolisme du tramadol par le CYT P450 (antirétroviraux, antifongiques, macrolides...).

4/ Efficacité en pratique

Classiquement, le rôle d'un palier 2 était, comme le suggérait l'OMS, de diminuer le recours au palier supérieurs (opioïdes fort). Or, en post opératoire précoce de chirurgie majeure, une méta-analyse récente (BJA 2017) montre que le tramadol ne réduit pas la consommation de morphine. De plus, chez l'enfant, une étude de 2011 révèle que le tramadol n'est pas plus efficace que le paracétamol après une chirurgie des végétations.

En pratique 50 mg de tramadol per os équivaut à 10 mg de morphine orale (rapport 1/5). Or, il s'est avéré qu'à ces doses équianalgésiques, le tramadol était à l'origine de plus nombreux effets secondaires que la morphine. Un tableau d'équivalence est présenté en annexe ci-dessous.

C/ LA POUDRE D'OPIUM

La poudre d'opium est une morphine faiblement dosée : elle est titrée à 10% de morphine en base anhydre. Elle est représentée par l'IZALGY (anciennement LAMALINE) qui associe cette poudre d'opium au paracétamol. Elle est indiquée, entre autres, dans le traitement de la douleur aigue d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques de palier 1 utilisés seuls (AMM validée par l'HAS depuis 2012).

Contrairement aux autres antalgiques, son efficacité est retardée avec un pic plasmatique entre 2 et 4h. Son métabolisme est lié à l'UGT2B7 (enzyme) indépendante du CYT P450, avec probablement un effet du polymorphisme génétique moins impactant.

Néanmoins, la littérature dans le contexte péri opératoire (efficacité, risque de dépendance, etc.) reste encore très insuffisante.

QUELLES ALTERNATIVES ?

Le recours aux opoïdes faibles reste aujourd'hui très important. Or, nous le savons, il existe un panel d'antalgiques très important mais souvent oublié. En effet, une étude américaine de 2016 étudiant 800 000 patients subissant une chirurgie majeure pourvoyeuse de douleurs intenses post opératoires, à évaluer l'utilisation des différentes techniques d'analgésies. Il a été constaté une importante sous prescription des techniques alternatives aux opioïdes, à savoir une utilisation des AINS < 50%, de la kétamine < 5% et d'ALR < 20%.

Ainsi, avant de décider la prescription d'un opioïde faible et donc un morphinique, il convient de mettre en œuvre les différentes alternatives existantes, en particulier les techniques d'ALR. Cette politique est, je vous rassure, largement utilisée dans notre établissement aujourd'hui.

LE NEFOPAM

Le Néfopam est un antalgique central non morphinique, passant par la modulation des voies monoaminergiques descendantes en inhibant la recapture de la dopamine, sérotonine et noradrénaline. Son action anti nociceptive est dépourvue d'effet sédatif ni d'effet dépressif respiratoire. De plus, elle possède une action anti hyperalgésique (anti-NMDA). Sa biodisponibilité orale est de 40% avec un pic plasmatique atteint en 2h après administration orale.

Ses effets sur la diminution de la consommation morphinique à 24h et la diminution de l'intensité des douleurs à 24h a été rapportée dans les nombreuses études.

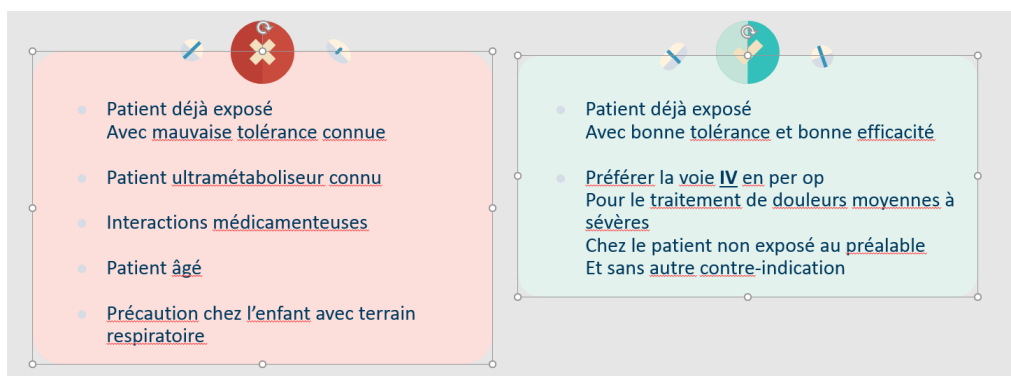
Il faut néanmoins porter une attention aux effets secondaires anticholinergiques qui limitent son utilisation chez la personne âgée et contre indiquent son utilisation aux personnes présentant un glaucome aigu à angle fermé (à différencier du glaucome chronique à angle ouvert qui représente > 90% des cas de glaucomes) et des troubles urétrorostatiques (par effet atropinique).

L'effet secondaire le plus significatif est la tachycardie, qui peut être problématique chez le patient coronarien par ses effets inotropes et chronotropes positifs.

CONCLUSION

La place du tramadol est aujourd'hui discutée et remise en question du fait de ses nombreuses effets secondaires et interactions médicamenteuses. Ces effets sont notamment en lien avec son polymorphisme génétique à l'origine d'une grande variabilité interindividuelle observée, que ce soit en termes d'efficacité ou de tolérance. Il convient donc de peser la balance bénéfices/risques et de privilégier les techniques alternatives (AINS, néfopam, ALR...) avant de prescrire ce type de médicaments.

Les principaux messages à retenir concernant le tramadol ont été rapportés ci-dessous.



ANNEXE : Tableau d'équivalence opioïdes forts et opioïdes faibles

Dénomination commune	Facteur de conversion *	Equivalence de la dose de morphine orale
Poudre d'opium	1/10	25 mg de poudre d'opium = 2.5 mg de morphine
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg morphine
Tramadol oral	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine = 20 mg de morphine
Morphine orale	1	Opiïde de référence
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
Morphine intraveineuse	3	3,33 mg de morphine IV = 10 mg de morphine orale
Nalbuphine sous-cutanée	2	5 mg de nalbuphine SC = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	1,5 à 2	5 mg d'oxycodone orale => 7,5 à 10 mg de morphine 10 mg de morphine => 5 mg d'oxycodone orale
Oxycodone sous-cutanée et intraveineuse	1,5 à 2	1 mg d'oxycodone SC ou IV = 2 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine orale
Buprénorphine sublingual	30	0,2 mg de buprénorphine = 6 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique	100 (d'après Donner)	25µg/h de fentanyl transdermique = 600 µg/j = 60 mg de morphine orale/j
Fentanyl transmuqueux	pas d'équianalgésie = titration obligatoire si introduction ou si changement de spécialité	

* **Facteur de conversion** = dose de morphine orale/dose de l'opioïde (référence = Standards, Options et Recommandations, Traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, 2002)

DISCUSSION

Suite à cette présentation, plusieurs points ont été abordés par les personnes présentes :

- Retrait du Tramadol des protocoles PHARMA
- Informer les chirurgiens notamment sur la prescription d'Acupan pour les ordonnances post opératoire en tenant compte des contre-indications. A savoir, les premiers retours quant à l'utilisation de l'Acupan IVSE en HAD sont très satisfaisants.
- Informer les chirurgiens sur la prescription d'AINS pour les ordonnances post opératoires, en tenant compte des contre-indications, comme par exemple l'extraction des dents de sagesse.
- Discuter de l'utilisation d'une boîte scellée d'opioïdes fort (utilisation en dernier recours) à remettre au patient avant sa sortie à domicile et avec une réévaluation à J2. Cette solution a été adoptée par le CH de Cholet pour les patients subissant une chirurgie majeure.
- Remettre en place les appels par une IDE pour évaluer et conseiller sur la douleur post opératoire.