



UNIVERSITE DES SCIENCES DES TECHNIQUES
ET DES TECHNOLOGIES DE BAMAKO



FACULTE DE PHARMACIE

FAPH



Année Universitaire 2018 - 2019

Thèse

**Etude de la prescription, de la délivrance et de la
consommation des opioïdes dans les officines du
District de Bamako.**

Présentée et soutenue publiquement le 21/01/2020
Devant la Faculté de Pharmacie Par :

M. Ibrahim DIOP

Pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie
(DIPLOME D'ETAT)

Jury

Président : Pr MARIKO Elimane

Membres : Dr COULIBALY Yaya
Dr KANE Bana CISSE

Co-directeur : Dr ARAMA Dominique Patomo

Directeur : Pr KOUMARE Benoit Yaranga

FACULTÉ DE PHARMACIE, ANNEE UNIVERSITAIRE 2019

LISTE DES MEMBRES DE L'ADMINISTRATION ET DU CORPS ENSEIGNANT A LA FACULTÉ DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 – 2019

ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Ababacar MAÏGA, Professeur

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Famalé DIONSAN, Inspecteur des Finances.

PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
2	Mahamadou	CISSE	Biologie
3	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
4	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
5	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
6	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
7	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
8	Moussa	HARAMA	Chimie Organique (décédé)
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahamane S	MAÏGA	Parasitologie
15	Elimane	MARIKO	Pharmacologie

DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Mounirou	BABY	Hématologie
2	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
3	Abdoulaye	DABO	Biologie/Parasitologie
4	Mahamadou	DIAKITE	Immunologie-Génétique
5	Alassane	DICKO	Santé Publique
6	Amagana	DOLO	Parasitologie-Mycologie
7	Akory Ag	IKNANE	Santé Publique/Nutrition
8	Ousmane	KOITA	Biologie-Moléculaire
9	Boubacar	TRAORE	Parasitologie-Mycologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Abdoulaye	DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
3	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
4	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/bio-statistique
5	Bouréma	KOURIBA	Immunologie Chef de DER
6	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
7	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
8	Ousmane	TOURE	Santé Publique/Santé environnement

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Mohamed	AG BARAIKA	Bactériologie-virologie
2	Charles	ARAMA	Immunologie
3	Boubacar Tiétiè	BISSAN	Biologie clinique
4	Djibril Mamadou	COULIBALY	Biochimie clinique
5	Seydou Sassou	COULIBALY	Biochimie clinique
6	Antoine	DARA	Biologie moléculaire
7	Souleymane	DAMA	Parasitologie-mycologie
8	Djénéba Koumba	DABITAO	Biologie moléculaire
9	Laurent	DEMBELE	Biotechnologie microbienne
10	Klétigui Casimir	DEMBELE	Biochimie clinique
11	Seydina S. A.	DIAKITE	Immunologie
12	Yaya	GOÏTA	Biochimie Clinique
13	Ibrahima	GUINDO	Bactériologie-virologie
14	Aminatou	KONE	Biologie moléculaire
15	Birama Apho	LY	Santé publique
16	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-virologie
17	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie cellulaire
18	Samba Adama	SANGARE	Bactériologie
19	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
20	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Djénéba	COULIBALY	Nutrition/Diététique
2	Issa	DIARRA	Immunologie
3	Fatou	DIAWARA	Epidémiologie
4	Merepen dit Agnès	GUINDO	Immunologie
5	Oumar	GUINDO	Epidémiologie
6	Falaye	KEÏTA	Santé publique/Santé environnement
7	N'Deye Lallah Nina	KOITE	Nutrition
8	Amadou Birama	NIANGALY	Parasitologie-mycologie
9	Djakaridia	TRAORE	Hématologie

DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
2	Saïbou	MAÏGA	Législation
3	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie Chef de DER

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOM	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Yaya	COULIBALY	Législation
3	Issa	COULIBALY	Gestion
4	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
5	Mahamane	HAIDARA	Pharmacognosie
6	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
7	Moussa	SANOGO	Gestion
8	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Seydou Lahaye	COULIBALY	Gestion pharmaceutique
2	Daouda Lassine	DEMBELE	Pharmacognosie
3	Adama	DENOU	Pharmacognosie
4	Sékou	DOUMBIA	Pharmacognosie
5	Assitan	KALOGA	Législation
6	Ahmed	MAÏGA	Législation

7	Aïchata Ben Adam	MARIKO	Galénique
8	Aboubacar	SANGHO	Législation
9	Bourama	TRAORE	Législation
10	Karim	TRAORE	Sciences pharmaceutiques
11	Sylvestre	TRAORE	Gestion pharmaceutique
12	Aminata Tiéba	TRAORE	Pharmacie hospitalière
13	Mohamed dit Sarmoye	TRAORE	Pharmacie hospitalière

DER : SCIENCES DU MEDICAMENT

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOM	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie Chef de DER

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique
3	Blaise	DACKOUCO	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOUCO	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
8	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
9	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
10	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

DER : SCIENCES FONDAMENTALES

1. PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER
2	Cheick F	TRAORE	Biologie/Entomologie
3	Mahamadou	TRAORE	Génétique

2. MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHE

N°	PRENOM	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

3. MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
2	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

4. ASSISTANTS/ATTACHES DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-biologie végétale
5	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

CHARGES DE COURS (VACATAIRES)

N°	PRENOMS	NOMS	SPECIALITES
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie
3	Adourahamane	COULIBALY	Anthropologie médicale
4	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Modibo	DIARRA	Nutrition
7	Moussa I	DIARRA	Biophysique
8	Babacar	DIOP	Chimie
9	Atimé	DJIMDE	Bromatologie
10	Yaya	KANE	Galénique
11	Boubacar	KANTE	Galénique
12	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
13	Massambou	SACKO	SCMP/SIM
14	Modibo	SANGARE	Anglais
15	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
16	Mme Fatoumata	SOKONA	Hygiène du milieu
17	Fana	TANGARA	Maths
18	Abdel Kader	TRAORE	Pathologies médicales
19	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et pathologie médicale
20	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

DEDICACES

&

REMERCIEMENTS

DEDICACE

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect,

Ainsi, c'est tout simplement que...

Je dédie cette thèse...

A ALLAH Tout Puissant !

A mon père DJIBRIL

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien être.

Ton souci a toujours été de faire de tes enfants des femmes et des hommes accomplis.

Pour cela, ta devise est et demeure la quête de la connaissance, la rigueur dans le travail et l'honnêteté. Tu m'as appris qu'on pouvait tout enlever à un homme sauf sa connaissance ! Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité.

Qu'Allah, t'accorde santé et longévité !

Merci d'avoir été ce modèle de labeur, de persévérance et d'humilité.

A ma maman HAWA BA :

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.

Tu m'as comblé avec ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

A mes frères et sœurs : FATOUMATA, ALIMATA ET MOHAMED

Vous avez toujours été d'une façon ou d'une autre présents dans ma vie. J'ai toujours pu compter sur vous. Notre éducation couronnée d'amour et de quiétude demeure une force indestructible dans le dur combat de la vie. Je vous dédie ce travail en espérant qu'il contribuera à consolider nos liens familiaux.

A ma très chère fiancée Ramata TRAORE

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon amour et mon attachement à toi. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Tu me voulais toujours le meilleur. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude, mon amour et mon respect. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse-t-il nous procure santé et longue vie !

A mes oncles, tontons, tantes, cousins et cousines :

Je vous suis reconnaissant pour tout le soutien que vous n'avez jamais cessé de m'apporter tout au long de ces années.

Trouvez ici ma profonde affection.

A mes très chers amis :

Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, pour votre soutien et votre patience, pour vos efforts et votre dévouement.

Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches, nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie.

Pour tous les moments qu'on a passés ensemble. A notre belle amitié.

Que Dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie, vous protège.

A tous mes enseignants

De l'école primaire à la Faculté de Pharmacie de Bamako

Aux associations

L'Alliance Universitaire pour le Renouveau (ALLURE)

L'Amicale des Etudiants en Pharmacie du MALI (AEP)

L'Association des Elèves et Etudiants du MALI/ comité FMOS-FAPH (AEEM)

Coordination des Ressortissants et Sympathisants de KAYES (CRESKA)

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements à mon cher maître, le **Professeur DOUMBIA Ousmane**, pour son encadrement, ses encouragements et sa rigueur scientifique au quotidien.

Il est l'inspirateur de ce travail. Sa gentillesse et son amour pour le travail bien fait, font de lui un homme apprécié.

A travers ces mots, je lui exprime mes sentiments les plus respectueux.

Je remercie chaleureusement mon Directeur de Thèse, le **Professeur KOUMARE Benoit Yaranga** pour ses précieux conseils et son soutien.

Je remercie chaleureusement mon co-Directeur de thèse, le **Docteur ARAMA Dominique Patomo**. Ce fut un honneur pour moi de travailler sous sa diligence. Sa rigueur scientifique, sa disponibilité et sa bonne humeur ont contribué à élever la qualité de ce travail.

Je remercie mes chers aînés **Docteur BAH Ibrahim, Docteur DIALLO Adizatou, Docteur DEMBELE Guillaume et Docteur Privat** pour leur grande contribution à l'élaboration de ce document.

J'adresse mes vifs remerciements à tout le personnel de la Direction de Pharmacie et du Médicament (DPM).

Mes sincères remerciements au **Docteur DIALLO Ramata** pour son soutien ainsi qu'à tout le personnel de la **PHARMACIE KOMOGA**.

A toute la promotion feu Albert DEMBELE : Mes condisciples, merci pour tout.

HOMMAGE AUX MEMBRES DU JURY

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY : PROFESSEUR MARIKO ELIMANE

- **Professeur Elimane MARIKO**
- **Professeur titulaire en pharmacologie à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie, et de de Faculté de Pharmacie ;**
- **Colonel-major des forces armées du Mali de la défense et des anciens combattants à la retraite ;**
- **Ancien Coordinateur de la cellule sectorielle VIH/SIDA au Ministère de la Défense et des Anciens combattants.**

Honorable maître,

Nous sommes très honorés que vous ayez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations.

Votre sens aigu du devoir d'assurer une formation de qualité à vos élèves, votre simplicité et votre disponibilité sont des valeurs qui font de vous un grand homme de science apprécié de tous.

Au moment de juger ce travail, recevez cher maître notre sincère reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : DOCTEUR COULIBALY YAYA

- **Maitre-assistant en législation pharmaceutique,**
- **Ancien chef de cabinet du Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique,**
- **Ancien conseiller technique au Ministère de la santé,**
- **Directeur de la Pharmacie et du Médicament (DPM),**
- **Chevalier de l'ordre du mérite de la santé.**

Cher maitre, vous nous avez impressionné par votre simplicité, votre gentillesse et votre méticulosité, vous nous avez fait honneur en acceptant de juger ce travail malgré vos multiples occupations veuillez recevoir cher maitre, l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : DOCTEUR KANE BANA CISSE

- **Docteur en Médecine**
- **Rhumatologue au CSREF 5 et l'Hôpital mère enfant LUXEMBOURG**

Permettez-nous de vous remercier pour ce grand honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury, malgré vos nombreuses occupations. Votre simplicité et votre sens élevé du devoir ont forcé notre admiration. Vos conseils et suggestions ont permis d'améliorer la qualité scientifique de ce travail. Trouvez ici cher maître l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET CO-DIRECTEUR DE THESE : DOCTEUR ARAMA DOMINIQUE PATOMO

- **Docteur en Pharmacie.**
- **PhD en chimie médicinale.**
- **Maitre-assistant en chimie thérapeutique à la faculté de pharmacie.**
- **En service à la direction de la pharmacie et du médicament division réglementation et suivi de l'exercice de la profession pharmaceutique.**

Homme de de grande simplicité, nous sommes flattés d'avoir appris à vos côtés. Votre rigueur scientifique, votre disponibilité et votre sens élevé de la responsabilité sont entre autres des qualités enviées de tous. Vous resterez pour nous un exemple à suivre. Vous avez accepté de codiriger ce travail malgré vos multiples occupations. Les mots nous manquent pour vous remercier. Cher maitre recevez ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE : PROFESSEUR KOUMARE BENOIT YARANGA

- **Pharmacien, Professeur Titulaire de chimie Analytique à l'USTTB**
- **Spécialiste en Assurance et Contrôle de Qualité des médicaments/ en Neuropharmacologie et prescription rationnelle des médicaments**
- **Directeur Général du Laboratoire National de la Santé du Mali**
- **Expert analyste et pharmacologue au sein de la Commission Nationale d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments au Mali (CNAMM)**
- **Membre de la Société Ouest Africaine de Chimie (SOACHIM)**

- **Expert Qualité (Pharmacie Galénique et Analyse de Médicaments Vétérinaires)**
du Comité Régional du Médicament Vétérinaire (CRMV) auprès de l’UEMOA
- **Chevalier de l’Ordre du Mérite de la Santé du Mali.**

Cher maitre, vous nous faites un grand honneur en acceptant de diriger ce travail, malgré vos multiples occupations. Votre dynamisme, votre rigueur scientifique, votre sens élevé de la responsabilité, vos qualités humaines et intellectuelles font de vous un maitre admirable.

Veillez accepter ici, cher maitre l’expression de notre profonde reconnaissance et nos sincères remerciements.

LISTE DES ABBREVIATION :

6-MAM : 6-monoacetylmorphine

ADH : Hormone antidiurétique

AMO : Assurance Maladie Obligatoire

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique

ATP : adenosine triphosphate

BHE : Barrière Hémato-encéphalique

CTZ : Chemo-receptive Trigger Zone

ECPA : Echelle Comportementale d'Evaluation de la Douleur chez la Personne Agée

EVA : Echelle Visuelle Analogique

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

OCS : Office Central des Stupéfiants

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

NAc : Noyau Accumbens

NMDA : N-Methyl-D-Aspartate

POMC : Pro-Opiomélanocortine

PPSI : Potentiel Postsynaptique Inhibiteur

RSA : Relation Structure-Activité

SNA : Système Nerveux Autonome

SNC : Système Nerveux Central

Tdp : Torsades de Pointe

TSO : Traitement de Substitution aux Opiaces

UCI : Union Cycliste Internationale

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Représentation schématique du circuit de la douleur et des sites d'action des analgésiques opioïdes	8
Figure 2 : Structure de la codéine	14
Figure 3 : Structure de la tramadol.....	15
Figure 4 : Structure de la morphine.....	16
Figure 5 : Structure de l'oxycodone.....	17
Figure 6 : Structure du fentanyl	17
Figure 7 : Structure de la méthadone	18
Figure 8 : Représentation schématique du récepteur μ et de l'interaction avec la protéine G.....	20
Figure 9 : Représentation schématique de l'effet pré-synaptique des trois types de récepteurs et l'action post-synaptique du récepteur μ	20
Figure 10 : Représentation schématique de l'activation du système dopaminergique suite à la stimulation des récepteurs opioïdes μ	21
Figure 11 : Relation Structure-Activité des opioïdes	22
Figure 12 : Synthèse de quelques composés à partir de la morphine	23
Figure 13 : Représentation schématique de l'analogie structurale entre la morphine et les enképhalines endogènes	24
Figure 14 : Structure de la Naloxone	30
Figure 15 : Répartition des consommateurs selon la possession ou non d'une ordonnance médicale	39
Figure 16 : Répartition des médecins selon leur spécialité	40
Figure 17 : Proportion des produits prescrits	41
Figure 18 : Répartition des prescriptions selon le nombre de boîtes d'opioïdes prescrit	41
Figure 19 : Conformité de l'ordonnance	43
Figure 20 : Proportion des dispensateurs selon leur profil.....	43

Figure 21 : Répartition des ordonnances selon le délai de présentation à la pharmacie	44
Figure 22 : Répartition des dispensateurs ayant exécuté les ordonnances d’opioïdes vieilles de plus de sept (7) jours selon leur profil.....	45
Figure 23 : Répartition des ordonnances selon la possibilité d’interaction médicamenteuse.	46
Figure 24 : Répartition des molécules associées aux opioïdes selon leur fréquence	46
Figure 25 : Répartition des molécules associées aux opioïdes selon leur classe thérapeutiques.....	47
Figure 26 : Répartition des demandes d’opioïdes sans ordonnance selon le genre	48
Figure 27 : Répartition des consommateurs selon le genre.....	51

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Principales caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques	9
Tableau 2 : Classification et structure chimique des peptides opioïdes endogènes.....	13
Tableau 3 : Les différents sous-types de récepteurs	19
Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques des opioïdes.....	27
Tableau 5 : Principales interactions des opioïdes avec d'autres substances	29
Tableau 6 : Répartition des ordonnances médicales selon le profil des prescripteurs.....	40
Tableau 7 : Répartition des opioïdes prescrits selon le profil des prescripteurs	42
Tableau 8 : Répartition des prescripteurs selon la forme galénique des produits.....	42
Tableau 9 : Répartition des opioïdes en fonction de la classe thérapeutique des molécules associées	47
Tableau 10 : Répartition des consommateurs d'opioïdes par automédication en fonction de la tranche d'âge	48
Tableau 11 : Les formes galéniques des opioïdes délivrés sur automédication.....	48
Tableau 12 : Modalités d'obtention des opioïdes sans ordonnance	49
Tableau 13 : Proportion du nombre de boîte demandé	49
Tableau 14 : Répartition des produits délivrés sans ordonnance médicale selon leur fréquence	49
Tableau 15 : Répartition des produits utilisés en automédication en fonction de l'activité du consommateur	50
Tableau 16 : Répartition des formes galéniques des produits utilisés en automédication selon l'activité du consommateur	51
Tableau 17 : Répartition des consommateurs selon l'âge	52
Tableau 18 : Répartition des consommateurs en fonction de l'activité professionnelle.....	52
Tableau 19 : Répartition des molécules d'opioïdes en fonction du sexe des consommateurs.	53
Tableau 20 : Répartition des opioïdes en fonction de l'activité du consommateur	53
Tableau 21 : Répartition des produits consommés en fonction de l'âge.....	54
Tableau 22 : Répartition des molécules selon la forme galénique.....	54
Tableau 23 : Liste des officines enrôlées pour l'étude.....	70

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Introduction.....	2
2. Généralités.....	7
2.1 La douleur et son traitement.....	7
2.1.1 Définition.....	7
2.1.2 Types de douleur.....	7
2.1.3 Circuit de la douleur.....	7
2.1.4 Caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques.....	9
2.1.5 Prise en charge de la douleur.....	10
2.2 Généralités sur les opioïdes.....	11
2.2.1 Définitions.....	11
2.2.2 Classification des opioïdes.....	12
2.2.3 Mécanisme d'action des opioïdes.....	18
2.2.4 Relation Structure-Activités (RSA).....	21
2.2.5 Obtention des opioïdes.....	22
2.2.6 Propriétés pharmacologiques des opioïdes.....	23
2.3 Législation malienne concernant les opioïdes.....	31
2.3.1 Règlementation.....	31
2.3.2 Règles de prescription des opioïdes.....	31
2.3.3 Règles de délivrance des opioïdes.....	32

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

3. Méthodologie.....	35
4. Résultats.....	39
5. Commentaire et discussion.....	56
6. Conclusion.....	62
7. Références.....	65

INTRODUCTION

1. Introduction

Dans le monde, du fait de son universalité et de sa composante multidimensionnelle, la douleur fait partie du quotidien de millions de gens. Les chutes, les amygdales gonflées comme des abricots, les doigts coincés dans la porte, chacun expérimente malgré lui cette sensation désagréable nommée douleur qui affecte la qualité de la vie.

Depuis les années 1990, l'utilisation des opioïdes dans le traitement de la douleur s'est largement répandue, apportant un réel progrès dans ce domaine. Certains analgésiques opioïdes font partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour le système de soins de santé, puisqu'ils représentent un traitement efficace, sûr et économique, accentuant leur prescription et leur consommation. Entre 2002 et 2010, les données recueillies aux États-Unis ont fait état d'une véritable explosion des prescriptions d'antalgiques opioïdes [1]. Une des conséquences liées à cette forte prescription est que ces produits sont utilisés par la suite, par de nombreuses personnes, à des fins non médicales faisant ainsi l'objet de mésusages associés à des dommages sanitaires importants. La consommation à des fins non médicales et d'abus d'opioïdes fait habituellement référence à une consommation par des personnes autres que celles à qui le médicament a été prescrit ou à une consommation faite dans un but autre que celui qui était recherché [2]. Le terme de mésusage désigne un comportement d'utilisation inappropriée du médicament par le sujet [3], ce qui l'expose à des répercussions potentielles sur le plan social, psychologique ou physique [4]. Le mésusage peut aboutir à des complications addictologiques dont la « dépendance ». La dépendance ou « dépendance pharmacologique » désigne le processus de tolérance, c'est à dire l'accoutumance du cerveau et du reste de l'organisme envers le médicament, aboutissant à une perte progressive d'effet ou à la nécessité d'augmenter les doses pour conserver les mêmes effets, avec secondairement un syndrome de sevrage en cas d'arrêt ou de réduction trop rapide de la substance [5,6]. On estime qu'environ 90 % de ces situations sont le fruit d'une prescription médicale initiale [7]. Les antalgiques opioïdes sont ainsi responsables d'un nombre élevé et croissant d'overdoses mortelles dans le monde [8]. Les dommages individuels et collectifs qui en résultent ont longtemps été ignorés ou minimisés. Ces dernières décennies, la surconsommation d'analgésiques opioïdes et la dépendance à ceux-ci sont devenus un problème de santé publique dans le monde [9].

Les opioïdes constituent un ensemble hétérogène de molécules agissant sur le système de neurotransmission du même nom, impliqué notamment dans la régulation de la douleur [10].

Ils comprennent un vaste éventail de médicaments, comme la morphine, la codéine, l'oxycodone [11] et font partie des médicaments les plus utilisés, qu'ils aient été délivrés sur ordonnance médicale ou pris en automédication.

Le mésusage des opioïdes est un enjeu multifactoriel et complexe. Il peut être très dangereux et même causer la mort. Les risques de surdose sont élevés. Par exemple, même en petite quantité, le fentanyl peut vous être fatal. Depuis plusieurs années, différentes démarches ont été entreprises afin d'encadrer et d'influencer positivement les pratiques en matière d'évaluation et de traitement de la douleur (guide d'exercice, ateliers, formations, etc.) ainsi que pour la réduction des méfaits (thérapies de remplacement, programme Alerte, etc.) [12]. Leur consommation n'est pas anodine en raison des risques de toxicité qui leur sont associés, notamment en cas d'âge avancé, de comorbidités ou de polymédication, synonyme d'interactions médicamenteuses [13].

L'augmentation des préoccupations à l'égard des répercussions sur le plan de la santé physique, mentale et sociale a permis de déterminer des lacunes en matière de surveillance des opioïdes. Cela appuie en retour des approches de santé publique fondées sur les preuves afin de comprendre et de prévenir le mauvais usage, l'utilisation abusive d'opioïdes ainsi que les méfaits qui y sont associés.

C'est dans cette optique que ce travail est réalisé. Il vise à examiner et à analyser les habitudes en matière de prescription, de délivrance et de consommation des opioïdes. La première partie du document décrit brièvement la douleur et les opioïdes. La deuxième partie est consacrée à l'étude proprement dite et à l'analyse des résultats de l'enquête.

OBJECTIFS

Objectifs

- **Objectif général**

Etudier la prescription, la délivrance et la consommation des opioïdes dans les officines du District de Bamako.

- **Objectifs spécifiques**

- Identifier le profil des prescripteurs ;
- Identifier les opioïdes les plus prescrits ;
- Identifier les opioïdes délivrés par automédication ;
- Analyser la qualité de la prescription et de la délivrance des opioïdes ;
- Identifier des cas d'interactions éventuels avec les opioïdes au moment de la délivrance.

PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

GENERALITES

2. Généralités

2.1. La douleur et son traitement

2.1.1. Définition

La douleur est un processus physiologique défini comme une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion (définition de l'Association internationale de l'étude de la douleur) [14]. Elle remplit une fonction d'alarme : avertir le sujet qu'un stimulus dit « nociceptif » menace son intégrité physique. Le terme nociceptif est défini au début du siècle par Sherrington comme un stimulus mettant en jeu des mécanismes de défense visant à sauvegarder l'intégrité de l'organisme [15].

2.1.2. Types de douleur

On distingue essentiellement :

- **Les douleurs par excès de nociception** qui correspondent à l'activation du système de transmission des messages nociceptifs par stimulation excessive des récepteurs périphériques mis en jeu par des processus lésionnels (destruction cellulaire), inflammatoires, ischémiques (entraînant des perturbations métaboliques locorégionales), ou par des stimulations mécaniques importantes (fractures, distensions viscérales ou étirements musculoligamentaires).
- **Les douleurs neurogènes** qui correspondent à une lésion du système nerveux central ou périphérique [14].
- **Les douleurs psychogènes** sont des douleurs très subjectives puisqu'elles seraient dues à un abaissement du seuil de perception douloureuse ou à des troubles de nature psychoaffective [16].

2.1.3. Circuit de la douleur

Les mécanismes de la douleur et de sa transmission sont des phénomènes complexes résumés comme suit :

➤ **Nociception et acheminement du message douloureux :**

La douleur est ressentie suite à l'excitation de récepteurs appelés nocicepteurs. Les nocicepteurs sont des terminaisons nerveuses sensibles aux stimulations douloureuses, qui siègent surtout dans la peau mais aussi dans les vaisseaux, les os, les tendons, les viscères et les organes internes. Ils répondent à différents types de stimuli : mécaniques, thermiques et chimiques. La nociception s'accompagne de la libération de nombreux médiateurs tels que la bradykinine, l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines, l'ATP.

Le message douloureux peut être acheminé de deux manières par les nocicepteurs. Il peut être immédiat et localisé. Dans ce cas, l'information est véhiculée par des fibres sensibles myélinisées telles que les fibres A δ (vitesse : 10-30 m/s) qui rejoignent le thalamus et le cortex sensitif. Les douleurs ainsi transmises sont de courte durée et sont appelées « douleurs aiguës » (*fast pain en anglais*) comme la piqûre, le pincement. Dans certains cas, le message douloureux est plus diffus et plus tardif, véhiculé par des fibres amyéliniques telles que les fibres C (vitesse : 0.5- 2.5 m/s) qui vont ensuite rejoindre les structures cérébrales de l'intégration des émotions, de la mémorisation et de l'adaptation comportementale [17]. Les douleurs sont dites « chroniques diffuses » (*slow wave pain en anglais*) comme la brûlure.

➤ **Relais au niveau de la moelle épinière, intégration et modulation :**

Le message douloureux est relayé au niveau de la moelle épinière avant d'être intégré puis modulé au niveau du cerveau. La figure 1 représente le circuit de la douleur depuis la périphérie jusqu'aux centres nerveux centraux. La localisation des récepteurs opioïdes est représentée par des étoiles.

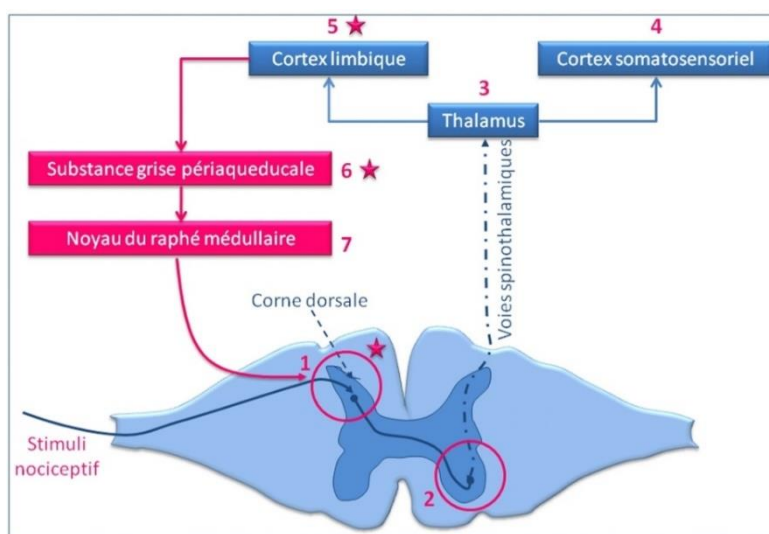


Figure 1 : Représentation schématique du circuit de la douleur et des sites d'action des analgésiques opioïdes.

Suite à la stimulation des nocicepteurs, les influx nerveux véhiculant le message cheminent dans les nerfs afférents sensitifs primaires pour atteindre la corne dorsale de la moelle épinière (1). L'influx est conduit par le neurone de deuxième ordre dans la moelle épinière par les tractus spino-thalamiques ventraux (ou néospinothalamiques pour les douleurs aiguës) et latéraux (ou paléospinothalamiques pour les douleurs diffuses) (2) jusqu'au noyau ventral postérolatéral du thalamus (3) où le message est perçu comme étant douloureux. Les influx sont ensuite relayés

jusqu'à l'aire somesthésique du cortex permettant la localisation de la douleur et la détermination de son intensité, dans les aires S1 et S2 du côté opposé à la stimulation (4). Les influx sont également relayés au niveau du cortex limbique, zone du cerveau impliquée dans la composante motivo-affective de la douleur (vécu subjectif émotionnel) (5). La modulation de la douleur ascendante se fait par les voies descendantes (en rose) qui prennent naissance au niveau de la substance grise périaqueducale (6) puis arrivent au niveau du noyau du raphé médullaire (7) avant de se projeter de nouveau au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière. A ce niveau se fait la libération de neuromédiateurs inhibant le message douloureux et l'excitabilité au niveau de la corne postérieure. Les **étoiles** marquent les zones à forte densité en **récepteurs opioïdes**. Ces zones constituent ainsi les sites de contrôle endogène de la douleur [18].

2.1.4. Caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques

Les principales caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques sont résumées dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des douleurs aiguës et chroniques [14, 17].

CARACTERISTIQUES	DOULEURS AIGUES	DOULEURS CHRONIQUES
Début	Douleur récente	Douleur continue ou intermittente
Durée	Courte (<6 mois)	> 6 mois malgré le traitement antalgique
Réponse du système nerveux autonome (SNA)	Réponses proportionnelles à l'intensité des stimuli ➤ ↑ Fréquence cardiaque, volume d'éjection et de la tension artérielle ➤ ↑ Tension musculaire ➤ ↑ Dilatation pupillaire ➤ ↓ Motilité intestinale et de la sécrétion salivaire (sécheresse buccale)	Absence de réponse du SNA
Composante psychologique	➤ Anxiété associée ➤ Peur	➤ ↑ Irritabilité ➤ Dépression associée ➤ Perte de motivation et de socialisation
Autres		➤ ↓ Sommeil ➤ ↓ Libido ➤ Modification de l'appétit

2.1.5. Prise en charge de la douleur :

La prise en charge de la douleur est un élément primordial dans toute intervention thérapeutique à tel point que la douleur est actuellement considérée comme étant le cinquième signe vital, les quatre premiers signes vitaux étant la température, la fréquence cardiaque, la pression artérielle et la fréquence respiratoire [19]. Une mauvaise gestion de la douleur pourrait avoir des conséquences physiologiques négatives importantes telle qu'une hyperréactivité du système nerveux autonome (augmentation de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, une suppression de la motilité gastro-intestinale, une diminution des sécrétions), une réduction de la mobilité induisant une atrophie musculaire importante, une raideur des articulations et tout cela contribue à la détérioration de l'état psychologique du patient (dépression, anxiété, trouble du sommeil, etc.).

La prise en charge de la douleur nécessite 3 étapes successives : *i) Repérer-dépister la douleur ; ii) Déterminer le type et le mécanisme de la douleur et iii) Mettre en place une stratégie thérapeutique.*

La première étape doit être systématique et consiste tout d'abord à évaluer le niveau douloureux en utilisant des échelles d'auto ou d'hétéro-évaluation. L'intensité de la douleur sera déterminée, par l'interrogatoire, l'examen clinique et éventuellement par un outil validé et/ou connu.

- Pour le patient capable de communiquer, l'auto-évaluation se fait à l'aide d'une échelle visuelle analogique (EVA) ; il s'agit d'une échelle d'évaluation de 0 à 10 où 0 correspond à l'absence de douleur et 10 à l'extrême opposé de l'intensité de la douleur (ex. maximum de douleur imaginable).

- Chez le malade incapable de communiquer, l'évaluation se fait par observation des postures, du faciès, des gémissements, de l'attitude antalgique, de la limitation des mouvements ou de l'utilisation de l'échelle comportementale d'évaluation de la douleur chez la personne âgée (ECPA).

A cette étape, il faut chercher à localiser la douleur et à déterminer éventuellement une irradiation.

La deuxième étape permet de savoir si la douleur est aiguë, chronique ou encore liée à des soins. Cette étape permet également de déterminer le type de douleur (douleur nociceptive, neurogène ou psychogène) en vue d'une prise en charge adaptée.

Dans certaines situations, il faut penser à évaluer le retentissement sur le comportement et l'état psychologique du patient et de son entourage (recherche d'une dépression et/ou anxiété qui nécessitent une prise en charge spécifique).

La dernière étape consiste à instaurer le traitement antalgique le mieux adapté, suite à l'analyse sémiologique de la douleur et des résultats semi-quantitatifs de l'EVA.

Dans le cadre de cette thèse, seule la prise en charge des douleurs par excès de nociception sera abordée.

La douleur par excès de nociception est stratifiée en paliers, définis par l'organisation mondiale de la santé (OMS), et auxquels correspondent des protocoles thérapeutiques.

➤ **Paliers de la douleur et antalgiques selon l'OMS :**

PALIER I : Douleurs faibles à modérées (EVA<3). Stratégie : antalgiques périphériques non opioïdes. Exemples de produits : paracétamol, aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
PALIER II : Douleurs modérées à sévères (3<EVA≤6) Stratégie : antalgiques centraux opioïdes faibles +/- associés aux antalgiques du palier I ou aux corticoïdes en cure courte. Exemples de produits : codéine, poudre d'opium, tramadol.
PALIER III : Douleurs sévères à très sévères (6<EVA≤10) Stratégie : antalgiques centraux opioïdes forts. Exemples de produits : Morphine et dérivés morphiniques tels le fentanyl, l'hydromorphone, l'oxycodone +/- associés aux coanalgésiques (tels les AINS, les antidépresseurs, les myorelaxants, etc.).

2.2. Généralités sur les opioïdes

2.2.1. Définitions

➤ **Opioïde**

C'est une substance psychotrope naturelle ou de synthèse dont les effets sont similaires à ceux de l'opium sans y être chimiquement apparentés. Les opioïdes existent à l'état naturel dans notre organisme. En effet, de nombreux organes (cerveau, tube digestif etc.) fabriquent et libèrent des substances appelées opioïdes endogènes (endomorphine), lesquelles participent au bon fonctionnement de notre corps, notamment au contrôle de la douleur.

➤ Psychotrope

Un psychotrope est une substance qui agit principalement sur l'état du système nerveux central en y modifiant certains processus biochimiques et physiologiques cérébraux, sans préjuger de sa capacité à induire des phénomènes de dépendance, ni de son éventuelle toxicité [20].

2.2.2. Classification des opioïdes

On distingue deux groupes d'opioïdes : les opioïdes naturels (ou endogènes) peptidiques et les opioïdes de synthèse.

➤ Peptides opioïdes endogènes

La douleur n'est pas seulement contrôlée par des molécules venant de l'extérieur du corps (les médicaments), mais aussi par des molécules endogènes, c'est-à-dire produites par nos propres neurones. Trois grandes familles d'opioïdes endogènes ont été identifiées à ce jour, dérivant chacune d'un précurseur. Ce sont des petites protéines (ou peptides), c'est-à-dire des petites chaînes d'acides aminés qui sont synthétisés au sein même des cellules nerveuses grâce à l'ARN messager et aux ribosomes comme toutes les protéines. Ils sont ensuite transportés le long de l'axone vers les terminaisons nerveuses où ils sont libérés.

Les principaux opioïdes endogènes ainsi que leurs structures sont présentés dans le **tableau 2**.

Tableau 2 : Classification et structure chimique des peptides opioïdes endogènes

familles	structures
1. Dérivés de la proenképhaline	
Met-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Leu-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu
2. Dérivés de la prodynorphine	
Dynorphine A (1-13)	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys
Dynorphine B	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr
α -Neoendorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
β -Neoendorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
3. Dérivés de la pro-opiomélanocortine (POMC)	
Bêta-endorphine	Tyr Gly Gly Phe Met Thr Ser Glu Lys Ser Gln Thr Pro Leu Val Thr Leu Phe Lys Asn Ala Ile Ile Lys Asn Ala Tyr Lys Lys Gly Glu

Les différences structurales entre les peptides endogènes leur confèrent des affinités différentes pour les trois sous-types de récepteurs opioïdiques (**tableau 3**). Ces peptides endogènes et leurs précurseurs sont retrouvés à différents niveaux du système nerveux central (SNC) et sont impliqués dans la modulation de la douleur.

➤ Opioïdes de synthèse

- Les antalgiques opioïdes faibles

Les opioïdes dits faibles agissent sur le système nerveux central. Ils regroupent les agonistes partiels et les agonistes-antagonistes des récepteurs morphiniques. Ils sont destinés aux douleurs modérées ou sévères ou aux douleurs insuffisamment soulagées par les antalgiques de palier 1. Ce sont des molécules proches de la morphine (et donc de l'opium). Ils sont souvent combinés avec des antalgiques non morphiniques de niveau 1 car affichant une bonne complémentarité. Leur action est dite synergique. Certains sont également voire uniquement utilisés pour leurs effets antitussifs.

Ce groupe comprend les composés suivants :

- Codéine

La codéine ou 3-méthyl-morphine est un dérivé de la morphine, obtenue par méthylation sélective du groupement hydroxyle (OH) phénolique en C₃ (**figure 2**). Cette modification affaiblit son affinité pour les récepteurs opioïdes et provoque une diminution de l'activité analgésique. Son activité analgésique est 5 à 10 fois plus faible que celle de la morphine *in vivo*. Son utilisation est limitée aux douleurs d'intensité modérée (palier II de l'OMS). Elle possède également des propriétés intéressantes dans le traitement symptomatique de la toux sèche. La codéine peut être associée au paracétamol ; elle est indiquée dans le traitement des douleurs modérées à intenses ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

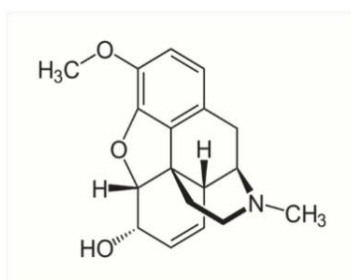


Figure 2 : structure de la codéine

- **Tramadol**

Le tramadol a été synthétisé à partir d'une espèce d'arbre, le pêcher africain (*Sarcocephalus latifolius*), de la famille des Rubiacées. La molécule présente un azote tertiaire et un carbone quaternaire relié au phényle et à l'azote par 2 carbones (**figure 3**). Il s'agit d'un agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ , δ et κ , avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . Le tramadol est un composé racémique. Sous sa forme lévogyre, il inhibe la recapture neuronale de la noradrénaline et sous sa forme dextrogyre, il augmente la libération de la sérotonine. Il est indiqué dans le traitement des douleurs modérées à intenses.

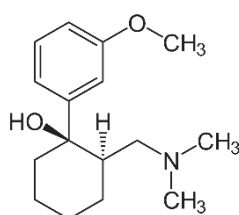


Figure 3 : structure du tramadol

- **Poudre d'opium**

La poudre d'opium est indiquée dans le traitement des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques seuls.

• **Les antalgiques opioïdes forts**

Les antalgiques opioïdes forts sont destinées au traitement des douleurs intenses qui sont rebelles pas aux deux premiers paliers définis par l'OMS. Les opioïdes forts sont très proches des médicaments du deuxième palier, tant par leur mode d'action que par leurs effets secondaires éventuels. Au niveau du cerveau, les récepteurs opiacés modulent plusieurs fonctions, dont la réponse à la douleur. C'est grâce à leur action directe sur ces récepteurs que les antalgiques de palier 3, ou opioïdes forts, permettent de soulager les douleurs sévères.

Ils incluent :

- **Morphine**

La morphine ou 7,8-didehydro-4,5époxy-17-méthylmorphinan-3,6-diol est un alcaloïde qui présente 5 cycles. Quatre (4) fonctions présentes sur la molécule de morphine sont responsables de son action :

- un OH phénolique en C₃
- un OH en C₆
- une double liaison en C₇-C₈
- un CH₃ sur l'azote de la pipéridine.

C'est une amine tertiaire, monobasique pouvant former de nombreux sels. La morphine base est soluble dans l'alcool et le méthanol bouillants. Par sa fonction phénol, elle possède des propriétés réductrices ; ceci est à l'origine de réactions colorées pouvant servir à son identification et à son dosage. Le chlorhydrate de morphine est soluble dans l'eau et dans l'alcool. La morphine est un agoniste préférentiel des récepteurs μ mais elle interagit également avec les récepteurs δ et κ . Elle est inscrite sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS. Elle est utilisée dans les grandes algies comme les cancers, dans la médication pré et post anesthésique, dans l'œdème aigu du poumon.

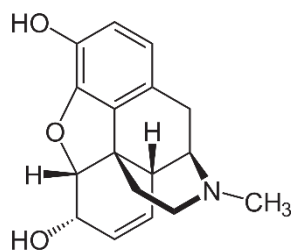


Figure 4 : structure de la morphine

- Oxycodone

L'oxycodone, de son nom chimique dihydro-14-hydroxycodéinone, est un opioïde semi-synthétique dérivé de la thébaïne (un alcaloïde polysynthétique de l'opium). Elle est obtenue par méthylation de l'hydroxyle phénolique en C₃, une oxydation du OH en C₆ en cétone et une fixation d'un OH supplémentaire en C₁₄. L'oxycodone se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline et inodore. Elle est agoniste des récepteurs μ , κ et δ . Elle est semblable à la codéine, mais plus puissante et avec un potentiel de dépendance plus élevé. Son effet analgésique est environ deux fois supérieur à celui de la morphine.

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

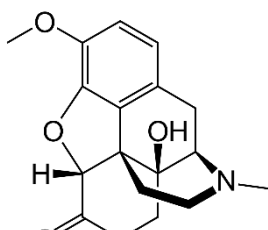


Figure 5 : structure de l'oxycodone

- **Fentanyl**

Le fentanyl est un dérivé de la phénylpipéridine. Son nom systématique complet est N-(1-(2-phényléthyl)-4-piperidiny)-N-phenyl-propanamide, c'est un analgésique narcotique dont les propriétés sont au moins 80 fois plus puissantes que celles de la morphine. Le fentanyl et ses dérivés (Alfentanil, Sufentanil, Remifentanil et Carfentanil) sont utilisés en tant qu'anesthésiques et analgésiques. Il interagit principalement avec le récepteur opiacé de type μ . Le fentanyl est indiqué dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent pas être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes. Chez l'enfant, il est indiqué dans le traitement au long court des douleurs chroniques sévères (enfants à partir de 2 ans recevant déjà des analgésiques opioïdes). Il est également indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes ayant un cancer et recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

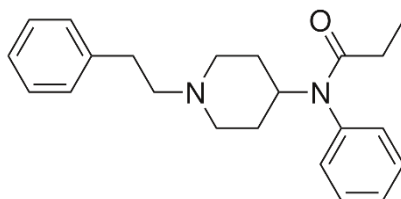


Figure 6 : structure du fentanyl

- **La méthadone**

La méthadone ou (RS)-6-(diméthylamino)-4,4-diphényl-3-heptanone, est un opioïde de synthèse. Elle se comporte comme un agoniste opioïde μ et δ et comme un antagoniste des récepteurs NMDA pouvant présenter des avantages dans les douleurs chroniques, neuropathiques surtout qui sont impliqués dans les phénomènes de sensibilisation centrale.

La méthadone est principalement connue pour deux types d'utilisations :

- la substitution aux opiacés chez les toxicomanes (TSO).

- la prise en charge des douleurs sévères de par son pouvoir antalgique et narcotique.

La buprénorphine (30 fois plus puissant que la morphine), l'hydromorphone et la nalbuphine (2 fois plus puissant) sont d'autres composés appartenant au groupe des opioïdes forts.



Figure 7 : structure de la méthadone

2.2.3. Mécanisme d'action des opioïdes

Les opioïdes de synthèse agissent sur les récepteurs des opioïdes endogènes et miment leur action. Les sites antalgiques sont principalement médullaires, supramédullaires et périphériques lors d'une inflammation.

➤ Récepteurs opioïdes et effets de leur activation

En 1992, quatre équipes ont travaillé sur le clonage des récepteurs aux opiacés chez le rat et la souris. Les équipes d'Evans et Kieffer ont cloné les récepteurs delta (δ), celle de Yasuda, les récepteurs kappa (κ) et celle de Chen les récepteurs mu (μ). Ces trois récepteurs ont une structure très proche avec 55 à 70% de séquences d'acides aminés identiques [21]. Les différentes études sur le clonage des récepteurs aux opioïdes et sur la découverte des enképhalines, endorphines et dynorphines ont poussé les chercheurs à passer de la souris à l'homme pour découvrir l'implication du génome humain dans la sensibilité à la morphine [22]. Ainsi, trois familles de récepteurs opioïdes ont été identifiées au niveau du système nerveux central (SNC) et d'autres tissus (vaisseaux, cœur, poumons, intestins, yeux, cellules inflammatoires/immunitaires circulantes, etc.). Leurs caractéristiques respectives sont résumées dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : les différents sous-types de récepteurs

Sous-type/localisation	Fonction	Affinité des opioïdes endogènes
Mu (μ) Pré et postsynaptique	Analgesie au niveau spinal et supra-spinal* Sédation Propriétés euphorisantes Propriétés dépressives respiratoires (au niveau du noyau du tractus solitaire, du noyau ambigu et du noyau parabrachial) Induction de la dépendance physique	β -endorphine > enképhalines > dynorphines
Delta (δ) Essentiellement présynaptique	Analgesie au niveau spinal** et supra-spinal	Enképhalines >> β -endorphine et dynorphines
Kappa (κ) Essentiellement présynaptique	Analgesie au niveau spinal** et supra-spinal Activité hallucinogène Myosis Sédation	Dynorphines >> β -endorphine et enképhalines

* Les récepteurs opioïdes μ modulent la réponse aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques, la nociception siégeant essentiellement au niveau supra-spinal.

** Les récepteurs δ et κ modulent la nociception thermique et chimique viscérale essentiellement au niveau spinal (moelle épinière pour les récepteurs δ et corne dorsale de la moelle épinière pour les récepteurs κ).

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille de récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G, à 7 domaines transmembranaires, interagissant avec les protéines G hétérotrimériques (G_i/G_o). Ces protéines composées de 3 sous unités (α , β , γ) présentent une activité GTPasique intrinsèque [23], (**figure 8**).

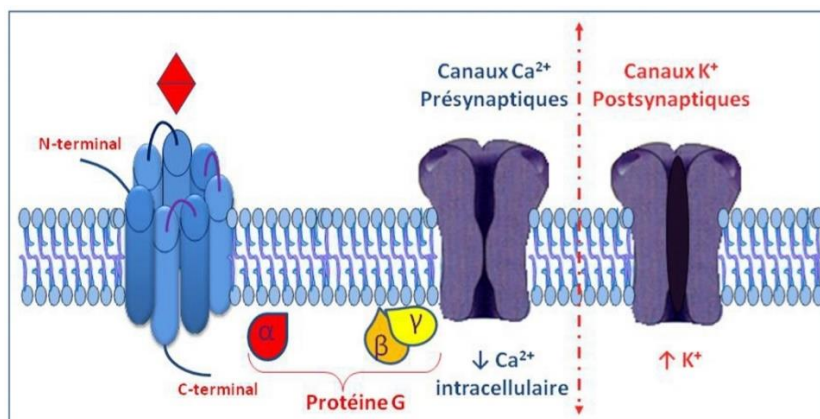


Figure 8 : Représentation schématique du récepteur μ et de l'interaction avec la protéine G.

L'activation de ces récepteurs induit une dissociation de la sous-unité α des sous-unités β - γ puis inhibition des canaux calciques voltage-dépendant (et donc réduction du taux de Ca^{2+} intracellulaire), stimulation de l'ouverture des canaux potassiques (K^+) et réduction du taux d'adénylate cyclase (**figure 9**). Tous ces mécanismes aboutissent à une réduction de la libération de neuromédiateurs excitateurs telles que l'acétylcholine, la noradrénaline, la sérotonine et la substance P par les neurones pré-synaptiques, une réduction de la transmission synaptique et une hyperpolarisation de la membrane neuronale post-synaptique (PPSI) [23, 24] (**figure 9**).

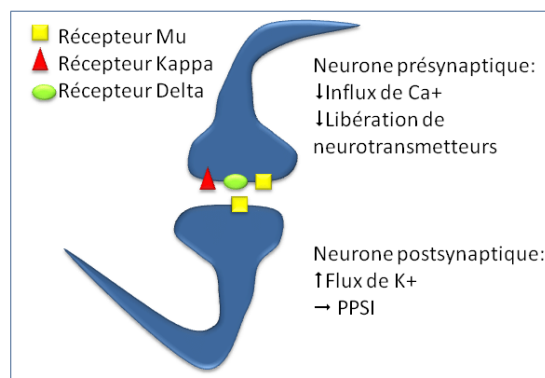


Figure 9 : Représentation schématique de l'effet pré-synaptique des trois types de récepteurs et l'action post-synaptique du récepteur μ .

Les opioïdes induisent également une inhibition de la transmission GABAergique provoquant une levée de l'inhibition du système dopaminergique, responsable de la libération de dopamine dans le noyau accumbens (NAc). Cette libération est à l'origine de l'euphorie et du bien-être ressenti suite à l'administration des agonistes opioïdes et la stimulation du circuit inhibiteur descendant (**figure 10**) [25].

Les récepteurs μ peuvent être activés par la fixation de ligands endogènes et exogènes. La β -endorphine qui se fixe avec une grande sélectivité et une forte affinité au récepteur μ est considérée comme étant son principal ligand endogène.

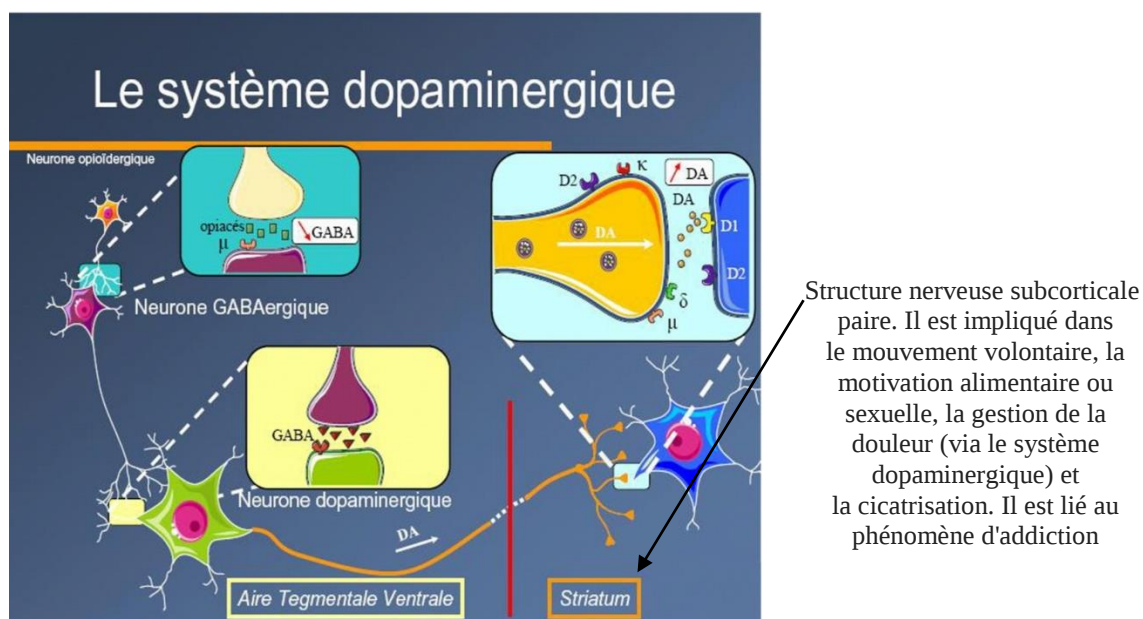


Figure 10 : Représentation schématique de l'activation du système dopaminergique suite à la stimulation des récepteurs opioïdes μ .

2.2.4. Relation Structure-Activités (RSA)

A partir de la structure de la morphine, des modifications ont permis d'accéder à des composés de structures variées. Des modifications moléculaires mineures peuvent changer de façon spectaculaire l'action de ces composés. Ainsi, des substitutions sur les groupements hydroxyles en C3 ou en C6 de la morphine modifient notablement les propriétés pharmacocinétiques. Par exemple, une substitution du groupement hydroxyphénolique en C3 réduit la sensibilité de la molécule à une inactivation par glucuroconjugaison lors d'un premier passage hépatique. De ce fait, des médicaments tels que la codéine (méthylmorphine) et l'oxycodone, ont un rapport élevé d'activité voie orale/voie parentérale. L'acétylation des deux groupements hydroxyles de la morphine aboutit à l'héroïne (diacétylmorphine, acétylation en positions 3 et 6) très liposoluble, qui traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) beaucoup plus rapidement que la morphine. Le blocage de l'hydroxyl phénolique en position 3, tels que dans les molécules de codéine et d'héroïne, réduit considérablement la fixation au niveau des récepteurs. Ainsi, ces deux molécules sont converties *in vivo* en morphine et 6-monoacétylmorphine (6-MAM) respectivement, beaucoup plus actives que les molécules mères [26, 24, 18].

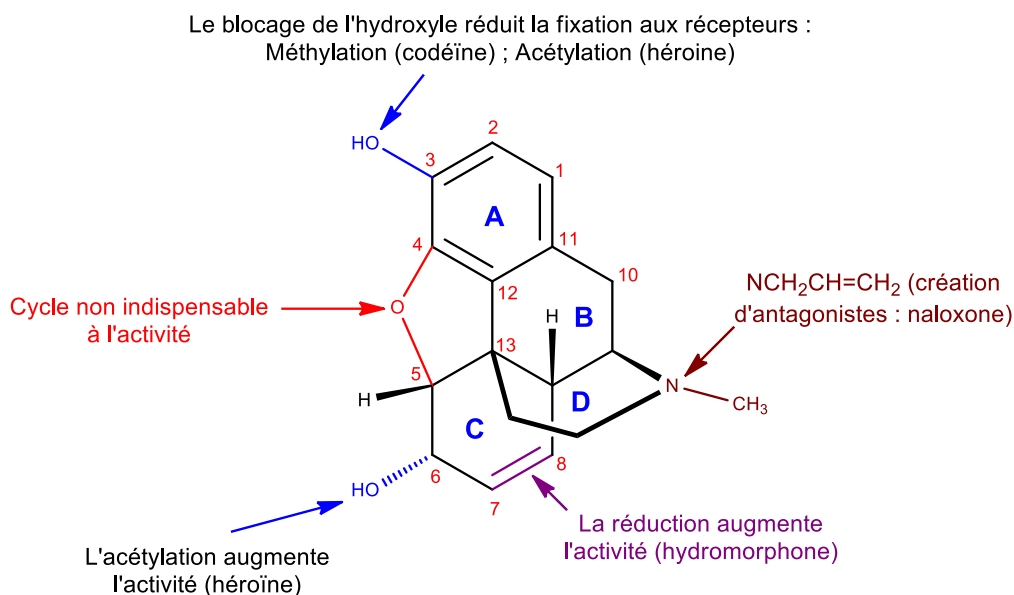


Figure 11 : Relation Structure-Activité des opioïdes

2.2.5. Obtention des opioïdes

Les opioïdes peuvent être obtenus selon plusieurs procédés :

➤ **Procédé 1** : ce procédé consiste à extraire naturellement les opioïdes à partir de l'opium notamment la morphine et la codéïne. En effet, la synthèse chimique de la morphine est complexe et se déroule en 12 à 13 étapes [27]. Encore à l'heure actuelle, il revient moins cher d'extraire la morphine depuis le pavot. Deux méthodes cohabitent pour l'extraction :

- **Extraction à partir du *Papaver somniferum nigrum*** : La première étape consiste à récolter le pavot au bon moment (été). La capsule égrenée et la tige du pavot œillette sont séchées lors d'une deuxième étape. La troisième étape a lieu en laboratoire où la morphine est alors extraite dans une solution hydroalcoolique. On obtient un mélange d'opiacés qu'il faut purifier dans un quatrième temps pour isoler la morphine.

- **Extraction directe à partir de l'opium** : l'opium est obtenu par évaporation du latex contenu dans les capsules de pavot. Les plus grandes cultures se trouvent actuellement au Moyen-Orient et en Inde. Les opiacés dont la morphine sont ensuite obtenus par une extraction aqueuse acide suivie d'une précipitation sélective. L'opium contient environ 10% de morphine.

➤ **Procédé 2** : les molécules sont obtenues par héli-synthèse à partir de la morphine ou de ses dérivés naturels : l'héroïne, l'hydromorphone, l'oxymorphone, l'hydrocodone, l'oxycodone (figure 12).

➤ **Procédé 3** : les opioïdes sont entièrement synthétisées. C'est le cas de la méthadone, du fentanyl, du tramadol.

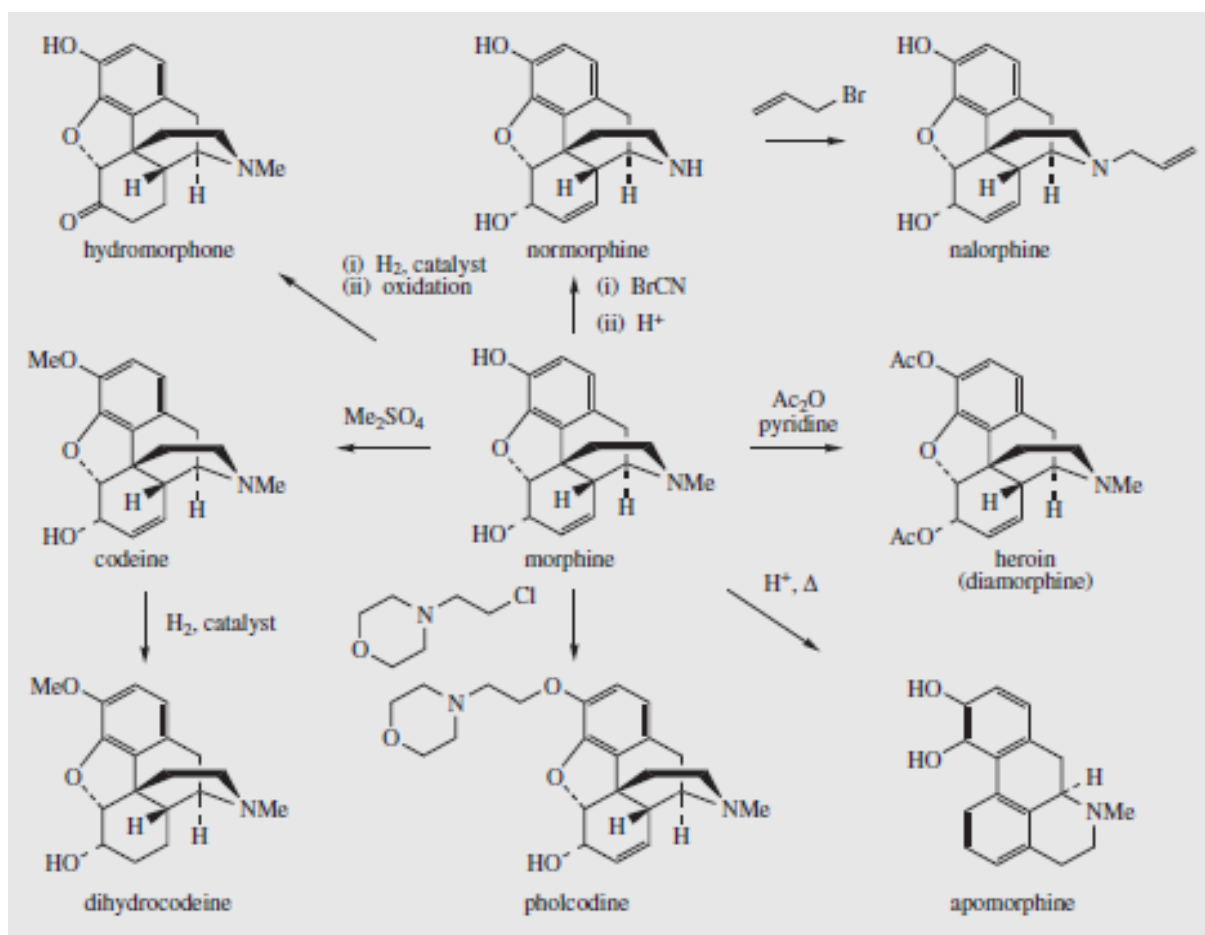


Figure 12 : Synthèse de quelques composés à partir de la morphine (Procédé 2)

2.2.6. Propriétés pharmacologiques des opioïdes

L'activation des récepteurs opioïdes aboutit à des effets pharmacologiques bien décrits. Les médicaments qui stimulent ces récepteurs peuvent être des agonistes ou des antagonistes, selon qu'ils miment ou non l'action des opioïdes endogènes. La morphine est considérée comme l'agoniste type des récepteurs opioïdes.

❖ Analogie structurale entre la morphine et l'enképhaline

La morphine comme les autres dérivés de l'opium sont des alcaloïdes à structure analogue aux enképhalines endogènes. Un certain nombre de pharmacophores sont responsables de l'activité analgésique (**figure 13**) mais également d'autres effets pharmacologiques.

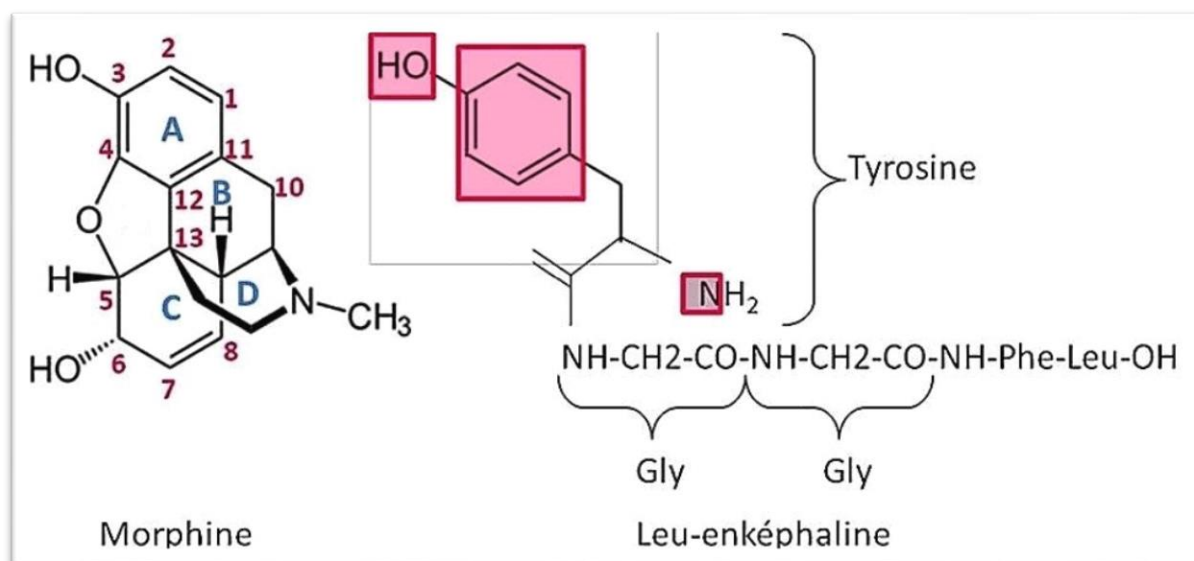


Figure 13 : Représentation schématique de l'analogie structurale entre la morphine et les enképhalines endogènes : Les pharmacophores sont encadrés en rose (l'hydroxyle (OH) en position 3, le cycle aromatique en A et l'azote).

❖ Effets des agonistes opioïdes

Les composés agonistes peuvent agir sur le système nerveux central (SNC) et sur le système nerveux autonome.

a- Action sur le Système Nerveux Central

L'action des agonistes opioïdes sur le SNC peut entraîner les effets suivants :

➤ Action analgésique

L'analgésie des opioïdes a la particularité d'être constante et dose-dépendante car en augmentant les doses, on augmente la saturation des récepteurs opioïdes. Le nombre de récepteurs est limité, il existe donc un seuil de saturation des récepteurs au-delà duquel l'analgésie n'augmente plus. La morphine provoque une diminution, voire une suppression de la douleur par une augmentation du seuil de perception de celle-ci. Elle provoque donc un état d'indifférence aux stimuli douloureux. La dépression sélective du système limbique entraîne une somnolence. La récupération de sommeil liée à l'arrêt de la douleur, qui peut exister en début de traitement, est parfois prise pour une sédation médicamenteuse. Contrairement à d'autres médicaments comme les antibiotiques, il n'existe pas de réelle dose standard pour les opioïdes. Les variabilités interindividuelles sont trop importantes pour avoir une même efficacité chez les patients avec la même concentration de produit.

➤ Action psycho-dysléptique

Les opioïdes ont des propriétés psycho-dysléptiques par le fait qu'ils modifient les perceptions sensorielles du patient. C'est un effet qui est recherché en termes d'antalgie. Cependant, les patients peuvent présenter des états d'euphorie ou au contraire des sensations de malaise, d'angoisse ou des hallucinations.

➤ **Actions respiratoires**

Les opioïdes peuvent agir au niveau des centres bulbaires et respiratoires en diminuant, de façon dose-dépendante, la régulation de la fréquence respiratoire et leur réponse à l'hypoxie et à l'hypercapnie. On peut ainsi voir apparaître une bradypnée, une respiration irrégulière et périodique de type « *Cheyne-Stokes* » voire une apnée. En outre, il semble exister une action corticale, une inattention aux stimuli normaux (on « oublie » de respirer). Ces phénomènes de troubles respiratoires se voient peu lors des administrations par voie orale car l'augmentation de doses des opioïdes est souvent progressive. Les opioïdes peuvent aussi avoir une action anti-tussive en agissant au niveau du centre de la toux.

➤ **Action sur le centre du vomissement**

Le centre du vomissement est commandé par une zone appelée la Chemo-receptive Trigger Zone (CTZ). Par exemple, à faibles doses, la morphine stimule la CTZ et a un effet émétisant, tandis qu'à fortes doses elle a un effet inhibiteur sur la CTZ entraînant une action anti-émétique. C'est probablement l'une des raisons pour lesquelles, pour des traitements prolongés, les vomissements ne se voient essentiellement qu'en début du traitement. On prescrit le plus souvent un antiémétique (de type neuroleptique, qui bloque la CTZ) pour les prévenir ou les supprimer.

b- Système Nerveux Autonome

L'action des opioïdes sur le système nerveux autonome reste modérée. Ils ont une action centrale et périphérique sur les systèmes sympathiques et parasympathiques. Au niveau sympathique, ils stimulent la libération des catécholamines surrénaliennes dans la circulation sanguine. Ils peuvent ainsi entraîner la vasoconstriction des artères périphériques, des variations du rythme cardiaque et une élévation de la glycémie (risque d'hyperglycémie).

➤ **Sur le tube digestif**

Les effets des opioïdes sur le tube digestif sont en général une diminution des sécrétions gastriques et pancréatiques. On observe une diminution du péristaltisme intestinal avec augmentation du tonus et des contractions, réalisant au maximum un spasme périodique. Au

niveau anal, on trouve une augmentation du tonus du sphincter avec une abolition du réflexe normal de la défécation. Tout cela conduit à un phénomène de constipation connu et redouté par les médecins, qu'il faut prévenir au maximum. Pour ce faire, le traitement laxatif doit être systématiquement associé au traitement par des morphiniques.

➤ **Système cardiovasculaire**

Les opioïdes sont capables d'induire une vasodilatation périphérique, une réduction de la résistance périphérique et une inhibition des réflexes des barorécepteurs. Ceci peut être à l'origine d'hypotension orthostatique observée essentiellement quand le patient passe de la position couchée à la position debout. De plus, la plupart des opioïdes entraînent une bradycardie modérée. Par exemple, des cas de torsades de pointe (Tdp) et d'allongement de l'intervalle QT ont été observés sous méthadone.

➤ **Sur les voies biliaires**

Les opioïdes entraînent au niveau anal, une augmentation du tonus des fibres circulaires du sphincter d'Oddi avec arrêt de l'évacuation biliaire et augmentation de la pression dans les canaux biliaires. Les sujets cholécystectomisés peuvent également ressentir des douleurs au niveau du sphincter d'Oddi. Ceci explique la nécessité d'associer un anti-spasmodique aux opioïdes, si on les utilise dans les coliques hépatiques.

➤ **Sur les voies urinaires**

Les opioïdes peuvent être prescrits dans le cas des coliques néphrétiques du fait de son fort pouvoir analgésique. Il sera nécessaire de leur associer des antispasmodiques compte tenu de leur action spasmogène. Les opioïdes ont un effet antidiurétique par la diminution de la filtration glomérulaire (il y aurait une diminution du nombre de néphrons actifs) et l'augmentation de la sécrétion d'ADH. Par exemple, la morphine augmente le tonus du sphincter vésical, à l'origine de la rétention aiguë d'urines qu'on voit chez certains patients sous morphiniques.

➤ **Action sur l'œil**

Chez les patients imprégnés en opioïdes, on note un myosis. Celui-ci signe la stimulation centrale du noyau para-sympathique d'Edinger-Westphal du nerf moteur oculaire commun (III). A fortes doses on peut voir des pupilles punctiformes. Cet effet myotique est levé par la naloxone et l'atropine. Le myosis ne disparaît pas lors de l'utilisation au long cours. Il signe une imprégnation en morphiniques mais en aucun cas son degré.

➤ **Autres effets**

On peut voir une action directe de la morphine sur le muscle lisse bronchique. Cette action, par un phénomène d'histamino-libération, entraîne une broncho-constriction. Cette même histamino-libération entraîne une vasodilatation artério-veineuse dose-dépendante. Les anti-histaminiques H1 et H2 sont efficaces pour diminuer la vasodilatation. Il y a une tendance à l'hypothermie (dépression du centre thermorégulateur hypophysaire et légère diminution du métabolisme basal).

❖ **Propriétés pharmacocinétiques des opioïdes**

Tableau 4 : Propriétés pharmacocinétiques des opioïdes

Molécules	Absorption	Distribution	Métabolisme	Elimination
Codéine	Orale : 90%	Traverse le placenta et diffuse dans le lait maternel.	Métabolisme hépatique importance du CYP2D6 : Environ 10% de la codéine est déméthylée et transformée en morphine dans l'organisme.	Excrétion urinaire quasi exclusive ½ vie de 3-4h
Fentanyl	Transdermique : 92% Intranasale : 89% Buccale : 50% Orale : 33%	84% lié aux protéines plasmatiques	Hépatique par l'iso-enzyme CYP3A4. métabolite principal : norfentanyl inactif.	75% Urinaire : métabolites, avec moins de 10 % sous la forme active inchangée. 9 % élimination fécale.

Molécules	Absorption	Distribution	Métabolisme	Elimination
-----------	------------	--------------	-------------	-------------

Méthadone	Orale : 41-99% [21]	85% liée aux protéines plasmatiques	Hépatique par les iso enzymes CYP3A4, CYP2B6 et CYP2D6	Élimination urinaire et fécale ½ vie de 15-22h
Morphine	Absorption intestinale. Biodisponibilité orale 30%, sous-cutanée 60%. Durée analgésique plus longue par voie intrathécale que périurale.	30% liée aux protéines plasmatiques Traverse la barrière hémato encéphalique.	métabolisée en dérivés glucuronoconjugués → cycle entérohépatique. Le 6-glucuronide = 50 fois plus actif que la morphine, normorphine = métabolite actif après déméthylation	½ vie plasmatique 2 à 3 heures. élimination urinaire 90% dérivés glucuronoconjugués élimination fécale <10 %
Oxycodone	Orale : 60-87% de biodisponibilité	45% liée aux protéines plasmatiques	Métabolisation hépatique en noroxycodone et oxymorphone par déméthylation et glucuroconjugaison.	½ vie plasmatique 2 à 3 heures Elimination urinaire
Tramadol	Orale : 70% de biodisponibilité	20% lié aux protéines plasmatiques. traverse la barrière hémato encéphalique et le placenta	Hépatique (déméthylation, glucuronoconjuguaison)	½ vie plasmatique 5 à 7 heures Elimination urinaire à 90%

❖ Interactions des opioïdes avec d'autres molécules [28]

Les analgésiques opioïdes présentent de nombreuses interactions avec des substances médicamenteuses et non médicamenteuses. En effet de nombreux médicaments peuvent additionner leur effet dépressur du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance du patient. Ces interactions peuvent provoquer des surdosages et faire apparaître de nombreux effets indésirables.

Tableau 5 : Principales interactions des opioïdes avec d'autres substances

Molécules	Effets (risques)
Dérivés morphiniques agonistes-antagonistes et les antagonistes	Diminution de l'effet antalgique
Autres agonistes morphiniques	Majoration de l'effet sédatif et des autres effets secondaires
Benzodiazépines	Augmentation du risque de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage
Hypnotiques, phénothiazines, myorelaxants, Antihistaminiques sédatifs	Induction d'un effet dépresseur supplémentaire, une hypoventilation, une hypotension, une sédation profonde voir un coma
IMAO	Augmentation de l'effet analgésique
Alcool	Majoration de l'effet dépresseur du SNC
Inhibiteurs enzymatiques (ritonavir, kétoconazole ou le jus de pamplemousse)	Inhibition du métabolisme des antalgiques opioïdes et donc augmentation de leur concentration sérique

❖ Toxicité des opioïdes

• Intoxication aiguë

Les morphiniques (agonistes entiers des récepteurs μ) exposent à une toxicité majoritairement respiratoire. Ils peuvent provoquer une hypoventilation à l'origine de la cyanose et de l'hypoxie cérébrale. Il est difficile d'évaluer la dose toxique des analgésiques opioïdes, car il n'y a pas de dose maximale établie. Elle est propre à chaque patient et est définie comme la dose à laquelle apparaissent les effets indésirables. Les symptômes d'une intoxication aiguë sont les effets indésirables liés à l'action des analgésiques morphiniques. On peut voir apparaître les symptômes suivants : un myosis, des vomissements, une constipation, des douleurs abdominales, une bradycardie, une hypotension, une dépression respiratoire associée à une anoxie et une cyanose, un œdème aigu du poumon, un coma.

Le traitement de l'intoxication aiguë repose sur une ventilation assistée et l'administration d'un antagoniste injectable comme la naloxone. La naloxone est un antagoniste non sélectif qui ne présente aucun effet biologique en absence d'opiacés exogènes. Son effet est bref (1 à 4h). Elle est bien résorbée dans le tube digestif mais subit un effet de premier passage hépatique complet, ce qui rend sa biodisponibilité orale nulle.

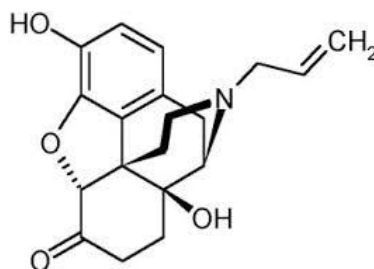


Figure 14 : Structure de la NALOXONE

- **Intoxication chronique**

En cas d'utilisation prolongée d'analgésiques opioïdes, une tolérance et une dépendance peuvent se mettre en place. La tolérance se traduit par le fait de devoir utiliser une dose plus importante pour obtenir le même effet thérapeutique, ici le soulagement de la douleur. La dépendance est caractérisée par un état de manque au niveau physique et psychique. Au bout de 8 à 12 heures après la dernière prise apparaît un syndrome de sevrage qui se traduit par un état de besoin, une anxiété, une agitation, une insomnie, des douleurs musculaires et articulaires, des tremblements, une mydriase, une dyspnée, une fièvre, une sudation, une augmentation des sécrétions, une hypertension, une tachycardie, une toux, des vomissements, une diarrhée, une hyperglycémie.

- **Principaux effets indésirables des opioïdes**

Les opioïdes peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables. Lorsqu'ils sont utilisés en administration chronique, la constipation est pratiquement l'effet indésirable inévitable et doit nécessiter d'emblée des mesures hygiéno-diététiques et des laxatifs. La somnolence survient essentiellement lors de la phase de titration du traitement et doit disparaître en quelques jours. Sa réapparition ou sa persistance au-delà de cette limite doit faire rechercher un surdosage, un trouble métabolique, une potentialisation par des traitements associés. Certains troubles ont tendance eux aussi à s'éliminer avec le temps : nausées, vomissements. Les sueurs, les cauchemars, la dysurie, le prurit, les troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire, les hallucinations, les myoclonies, peuvent survenir et sont plus ou moins bien tolérés.

- ❖ **Pharmacodépendance des opioïdes**

Elle est définie par l'OMS comme « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression » [29]. Ses composantes sont une dépendance physique mais aussi une

compulsion à prendre le produit afin de retrouver ses effets psychiques et d'éviter le malaise de la privation (dépendance psychologique) et l'apparition de troubles comportementaux.

2.3.Législation malienne concernant les opioïdes

2.3.1. Règlementation :

Les opioïdes étant des psychotropes, leur utilisation est régie au plan international par des conventions dont les principales sont :

- la convention unique sur les stupéfiants de 1961 ;
- la convention de 1971 sur les substances psychotropes ;
- la convention des nations unies contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988.

A l'instar de nombreux pays, le Mali a adhéré aux conventions ci-dessus. L'adhésion à la convention de 1961 a été autorisée par la Loi n°62-56/AN-RM du 6 août 1962. L'article 35 de cette convention impose aux États membres d'assurer sur le plan national la coordination de l'action préventive et répressive contre le trafic illicite des drogues à travers la création d'un service approprié chargé de cette coordination. C'est dans le cadre de l'internalisation de cette convention des Nations Unies que le Mali a pris un certain nombre de mesures législatives et institutionnelles parmi lesquelles la Loi n°01-078/AN-RM du 18 juillet 2001 portant contrôle des drogues et des précurseurs, modifiée par l'Ordonnance n°2013-012/P.RM du 02 Septembre 2013 qui crée l'Office Central des Stupéfiants (OCS).

Au Mali, le décret n°199/PG-RM du 12 juillet 1988 fixe la liste des stupéfiants, conformément à l'article premier de la loi n°83-14/AN-RM du 1^{er} septembre 1983 relative à la répression des infractions en matière de stupéfiants et substances vénéneuses. Ce décret classe les opioïdes parmi les stupéfiants.

2.3.2. Règles de prescription des opioïdes

Compte tenu de ses effets centraux, les opioïdes sont inscrits sur la liste des « stupéfiants ». Comme tels, ils ont une prescription particulière, très réglementée, visant à gêner le détournement vers la toxicomanie.

Les prescriptions d'opioïdes doivent être rédigées en toutes lettres sur des ordonnances sécurisées difficilement falsifiables.

Ils ne peuvent être prescrits que par :

- Les médecins ;
- Les chirurgiens-dentistes pour les prescriptions nécessaires à l'exercice de l'art dentaire ;
- Les sages-femmes pour les prescriptions nécessaires à l'exercice de sa profession et dans les limites établies par acte du Ministre chargé de la Santé ;
- Les internes ayant reçu délégation des médecins dont ils relèvent.

Toutes les précautions doivent être prises pour éviter les pertes, les vols et les falsifications des ordonnances. Ainsi, selon le décret n° 97- 230 / PRM du 08 août 1997 fixant les modalités d'importation de stockage et de délivrance des substances vénéneuses et des stupéfiants, toute prescription se fait sur un carnet à souches (annexe 1) délivré par l'Inspection de la santé. Le bénéficiaire du carnet est responsable de son utilisation et est, sans délai, tenu de signaler à l'Inspection de la santé toute perte, vol ou fraude constatée.

Les produits visés au décret n° 199 / PG-RM du 12 juillet 1988 fixant la liste des stupéfiants sont prescrits pour une durée de traitement médical n'excédant pas sept (7) jours. L'ordonnance ainsi délivrée n'est pas renouvelable auprès d'un pharmacien. Toutefois, si le traitement devrait se poursuivre, il ne peut être renouvelé que sur indication écrite du prescripteur précisant le nombre de renouvellements ou la durée du traitement.

2.3.3. Règles de délivrance des opioïdes

Les opioïdes ne sont délivrés que par :

- les pharmaciens d'officine ouverte au public ;
- les pharmaciens des établissements hospitaliers ou de soins publics ou privés ;
- les établissements hospitaliers ou de soins publics ou privés sans pharmacien gérant.

Si le porteur de l'ordonnance n'est pas connu de la personne habilitée à exécuter l'ordonnance, celle-ci doit lui demander une justification de son identité. Il est interdit d'exécuter une ordonnance rédigée depuis plus de sept jours. Les ordonnances sont classées chronologiquement et conservées pendant dix ans par le pharmacien qui doit remettre, au client qui en fait la demande, une copie rayée de deux barres obliques et portant la mention "copie" et le numéro d'inscription à l'ordonnancier.

Toute délivrance à un particulier des médicaments des tableaux II et III doit être enregistrée immédiatement sur l'ordonnancier strictement réservé à cet effet, sans blanc, rature ni surcharge. L'enregistrement doit comporter pour chaque médicament délivré un numéro d'ordre différent et mentionner :

- Les nom, adresse et qualité du prescripteur ;
- Les nom et adresse du malade ;
- La date de la délivrance ;
- La dénomination du médicament ou la formule de la préparation, sa forme, son dosage et sa présentation ;
- La quantité délivrée.

Si le médicament ou la préparation délivré est inscrit au tableau II, doivent en outre être enregistrés sur l'ordonnancier le nom et l'adresse de la personne qui présente l'ordonnance si celle-ci n'est pas le malade et, si le porteur de l'ordonnance n'est pas connu du pharmacien, l'indication de l'autorité qui a délivré la pièce d'identité présentée par le porteur, le numéro de ce document et la date à laquelle il a été délivré.

Tout renouvellement d'une ordonnance prescrivant des médicaments des tableaux II et III doit faire l'objet d'un nouvel enregistrement.

DEUXIEME PARTIE : TRAVAUX PERSONNELS

METHODOLOGIE

3. Méthodologie :

- **Lieu d'étude :**

L'étude s'est déroulée dans trente (30) officines de pharmacie du District de Bamako (Annexe2 : tableau 23) à raison de cinq (05) officines par commune. Les informations relatives à la réglementation sur les stupéfiants ont été obtenues au niveau de la Direction de la Pharmacie et du Médicament (DPM).

- **Type et période d'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique portant sur la prescription, la délivrance et la consommation des opioïdes.

- **Population d'étude :**

L'étude a concerné les ordonnances comportant des opioïdes ainsi que le personnel sanitaire des pharmacies.

- **Technique d'échantillonnage :**

Les données sur la consommation des opioïdes ont été collectées dans les officines choisies de façon aléatoire dans chacune des communes du District de Bamako.

- **Critères d'inclusion et de non inclusion :**

Ont été inclus à l'étude :

- les ordonnances comportant des opioïdes reçues dans les officines enrôlées ;
- les demandes directes d'opioïdes par les clients n'ayant pas d'ordonnances dans les officines enrôlées ;
- les pharmaciens titulaires ainsi que le personnel sanitaire (pharmaciens, auxiliaires en pharmacies, etc.) des officines enrôlées ayant accepté de participer à l'étude.

N'ont pas été inclus à l'étude :

- les ordonnances ne contenant pas d'opioïdes ;
- les pharmaciens titulaires n'ayant pas accepté de participer à l'étude.

- **Recueil des données :**

Les données ont été récoltées à l'aide d'une fiche d'enquête (Annexe 4) que nous avons renseignée au moment de l'exécution des ordonnances dans les officines participant à l'étude.

- ***Appréciation de la conformité de l'ordonnance***

L'ordonnance représente les instructions du prescripteur au dispensateur. Le prescripteur n'est pas toujours un médecin, il peut être un assistant médical, une sage-femme, un infirmier ou tout autre agent paramédical. Il en va de même pour le dispensateur, qui n'est pas toujours un pharmacien, mais peut-être un technicien en pharmacie, un assistant ou un infirmier. Il existe

dans chaque pays des normes minimales relatives aux indications à porter sur l'ordonnance, ainsi qu'une législation et une réglementation définissant quels médicaments ne sont délivrés que sur ordonnance et qui est habilité à établir des ordonnances. En outre, dans de nombreux pays, la prescription d'opiacés fait l'objet de dispositions particulières.

D'une manière générale, une ordonnance doit comporter les informations suivantes :

1. Identification du prescripteur : nom, adresse, qualification, numéro d'identification, etc.
2. Identification du malade : nom, prénom, âge, sexe, taille/poids si nécessaire, etc.
3. Caractéristiques du (des) médicament(s) : dénomination, forme, posologie et mode d'administration, c'est à dire la quantité prescrite ou la durée du traitement.
4. Date de la prescription.
5. Mention telle que « renouvelable » ou « non renouvelable ».
6. Signature du prescripteur apposée immédiatement après la dernière ligne de façon à ne pas laisser d'espace résiduel.

Dans cette étude, ont été considérées comme :

* **Ordonnance conforme** : toute ordonnance comportant obligatoirement les quatre premiers éléments ci-dessus énumérés à savoir i) identification du prescripteur, ii) identification du malade, iii) caractéristiques du (des) médicament(s) et iv) date de la prescription.

* **Ordonnance non conforme** : toute ordonnance ne comportant pas l'un des quatre premiers critères énumérés ci-dessus.

- **Saisies et traitement des données** :

Les données collectées ont été saisies et traitées à l'aide des logiciels IBM SPSS STATISTICS 22 et Microsoft Excel 2016. La rédaction a été faite en utilisant le logiciel Microsoft Word 2016.

- **Considération éthique** :

Pour pouvoir mener notre étude dans les structures sélectionnées, nous avons obtenu au préalable :

- l'autorisation du doyen de la Faculté de Pharmacie (FAPH) ;
- l'autorisation de l'Ordre National des Pharmaciens du Mali à travers une lettre d'introduction auprès des officines de pharmacie ;
- l'aval des pharmaciens titulaires des officines enrôlées et la coopération du personnel ;
- le consentement éclairé des patients ou de leurs préposés.

- **Organisation pratique** :

Pour le bon déroulement de l'étude nous avons pris les dispositions suivantes :

- Présentation aux titulaires des officines enrôlées, au moment de l'enquête, de la lettre d'introduction rédigée par le président de l'Ordre National des Pharmaciens.
- Explications aux pharmaciens titulaires de l'objet de l'étude.

RESULTATS

4. Résultats

Au cours de cette étude, trois cent (300) cas de consommation d'opioïdes ont été recensés à la faveur de 269 prescriptions médicales et 31 demandes par automédication.

Ce chapitre présente dans un premier temps, les résultats évaluant la prescription des opioïdes, présentés avec un accent particulier sur le profil des prescripteurs et les opioïdes les plus prescrits. En un second temps, les résultats relatifs à la délivrance des opioïdes avec ou sans ordonnance ainsi que le profil des dispensateurs sont décrits. Enfin, les résultats relatifs à la consommation d'opioïdes en général, où sont détaillés les types de molécules consommées et les répartitions selon le consommateur (sexe, âge et profession) sont aussi présenté.

4.1 Evaluation de la prescription :

L'évaluation de la prescription a porté sur le profil des prescripteurs, leurs spécialités, la fréquence de prescription des opioïdes, la molécule de prédilection, le choix de la forme galénique et la conformité des ordonnances.

La figure ci-après est l'illustration de la répartition des consommateurs selon qu'ils présentaient ou non une ordonnance médicale.

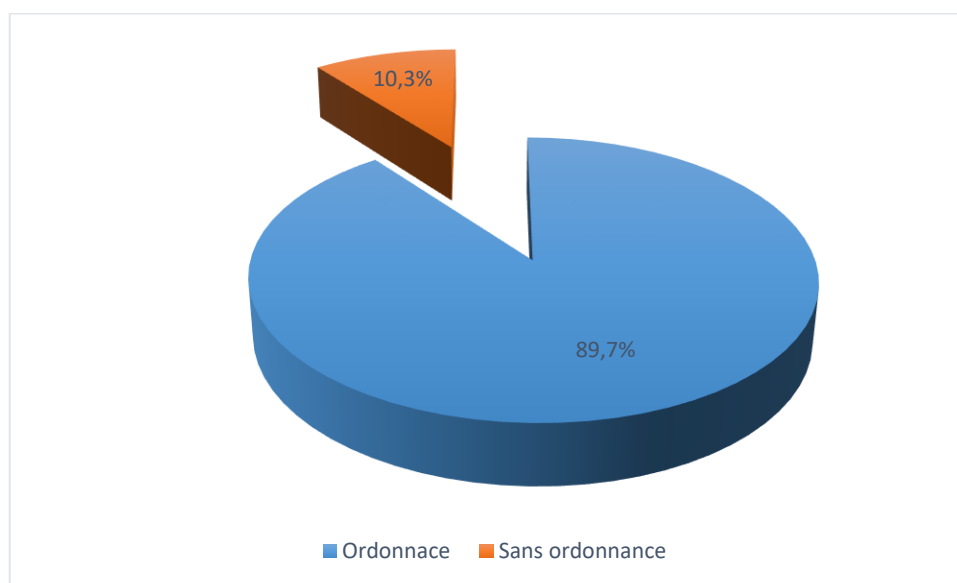


Figure 15 : Répartition des consommateurs selon la possession ou non d'une ordonnance médicale.

Sur les 300 consommateurs enregistrés, 89,7% avaient présenté une ordonnance médicale.

Tableau 6 : Répartition des ordonnances médicales selon le profil des prescripteurs.

Prescripteur	Effectif	Pourcentage (%)
Assistants Médicaux	53	19,70
Infirmiers	14	5,20
Internes	27	10,04
Médecins	169	62,83
Sages-femmes	6	2,23
Total	269	100,0

L'étude a montré que 62,8% des ordonnances étaient prescrites par les médecins, suivis des assistants médicaux avec 19,7%.

La répartition des médecins selon leur spécialité est illustrée dans la figure 16.

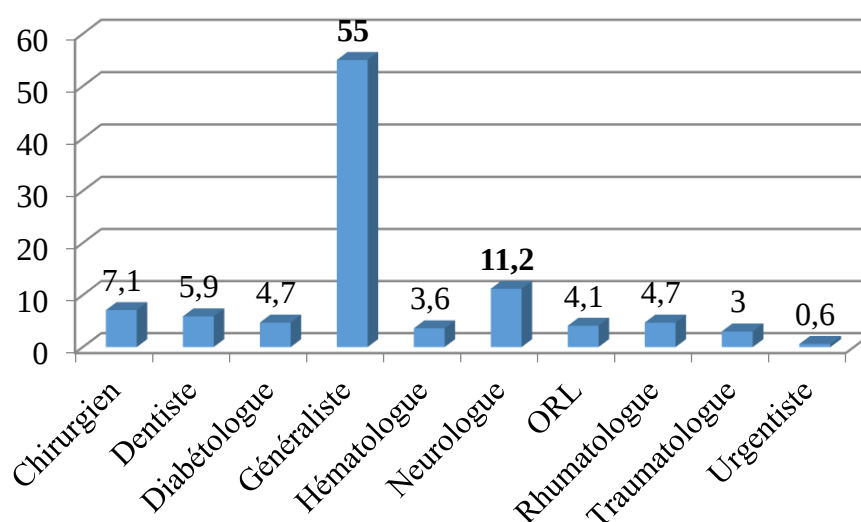


Figure 16 : Répartition des médecins selon leur spécialité.

L'étude a révélé que 55% des médecins prescripteurs étaient généralistes, suivis des neurologues avec 11,2%.

Les types de molécules opioïdes les plus fréquemment prescrits sont illustrés dans la figure 17.

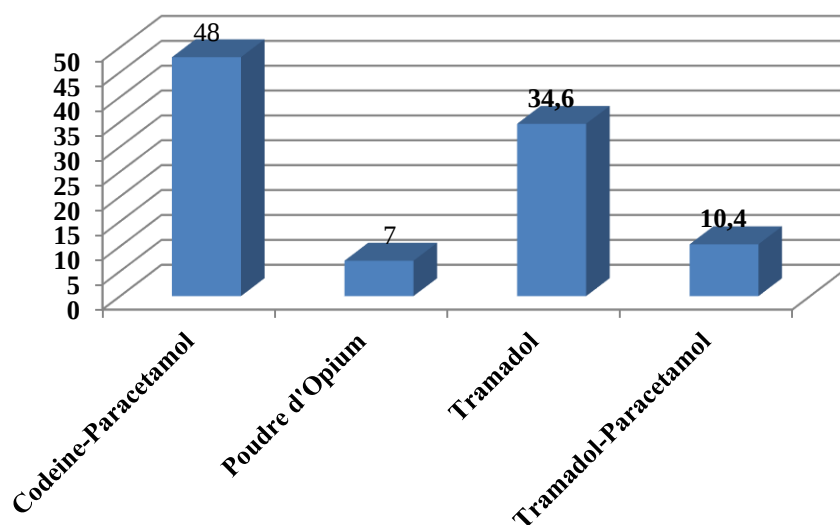


Figure 17 : Proportion des produits prescrits.

L'association, codéine-paracétamol, représentait 48% des opioïdes prescrits, suivie du tramadol seul qui représentait 34,6% et le tramadol associé au paracétamol avec un taux global 10,4%.

La figure 18 illustre les proportions relatives au nombre de boîtes prescrites par ordonnance.

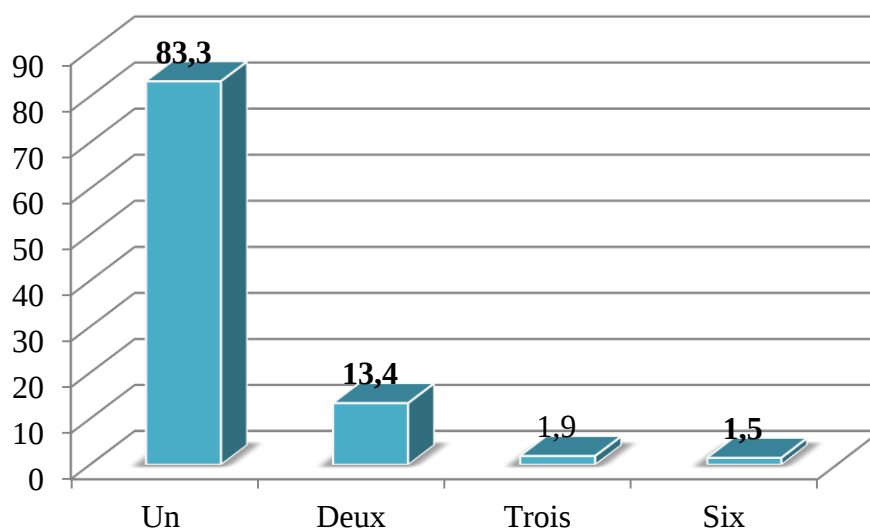


Figure 18 : Répartition des prescriptions selon le nombre de boîtes d'opioïdes prescrit.

La plupart des prescriptions comportaient une (01) boîte d'opioïdes correspondant avec un taux de 83,3% suivies des prescriptions dont le nombre de boîtes correspondait à deux avec un taux

de 13,4%. Il est à noter que de rares prescriptions (1,5% des cas) comportaient jusqu'à six boîtes d'opioïdes.

Tableau 7 : Répartition des opioïdes prescrits selon le profil des prescripteurs.

Prescripteur	Codéine-Paracétamol		Poudre d'Opium		Tramadol		Tramadol-Paracétamol		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Assistant Médical	34	64,2	0	0	15	28,3	4	7,5	53	19,70
Infirmier	4	28,6	2	14,3	8	57,1	0	0	14	5,20
Interne	14	51,9	2	7,4	8	29,6	3	11,1	27	10,04
Médecin	74	43,8	15	8,9	59	34,9	21	12,4	169	62,83
Sage-femme	3	50	0	0	3	50	0	0	6	19,70
Total	129	48	19	7	93	34,6	28	10,4	269	100

A l'exception des infirmiers qui prescrivaient préférentiellement le tramadol avec un taux de 57,1%, la codéine était le produit de prédilection des prescripteurs avec des taux atteignant 64,2% chez les assistants médicaux.

Tableau 8 : Répartition des prescripteurs selon la forme galénique des produits.

Prescripteur	Comprimé		Comprimé effervescent		Gélule		Solution injectable		Suppositoire		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Assistant Médical	21	39,6	21	39,6	8	15,1	3	5,7	0	0	53	19,70
Infirmier	0	0	6	42,9	8	57,1	0	0	0	0	14	5,20
Interne	8	29,6	13	48,1	6	22,2	0	0	0	0	27	10,04
Médecin	53	31,4	62	36,7	44	26	5	3	5	3	169	62,83
Sage-femme	3	50	3	50	0	0	0	0	0	0	6	2,23
Total	85	31,6	105	39	66	24,5	8	3	5	1,9	269	100

Les opioïdes prescrits par les infirmiers étaient essentiellement sous les formes galéniques « gélule » et « comprimé effervescent » avec respectivement 57,1% et 42,9%. Les sages-femmes, les internes en médecine et les médecins choisissaient la forme « comprimé effervescent » avec des taux respectifs de 50%, 48,1% et 36,7%. La forme « suppositoire » qui n'était prescrite que par les médecins représentait 3% de leur prescription.

La conformité de l'ordonnance a été évaluée en s'appuyant sur les critères définis à la section 3.4 (pages 35, 36) notamment l'identification du prescripteur et du patient, les caractéristiques du produit ainsi que la date de la prescription.

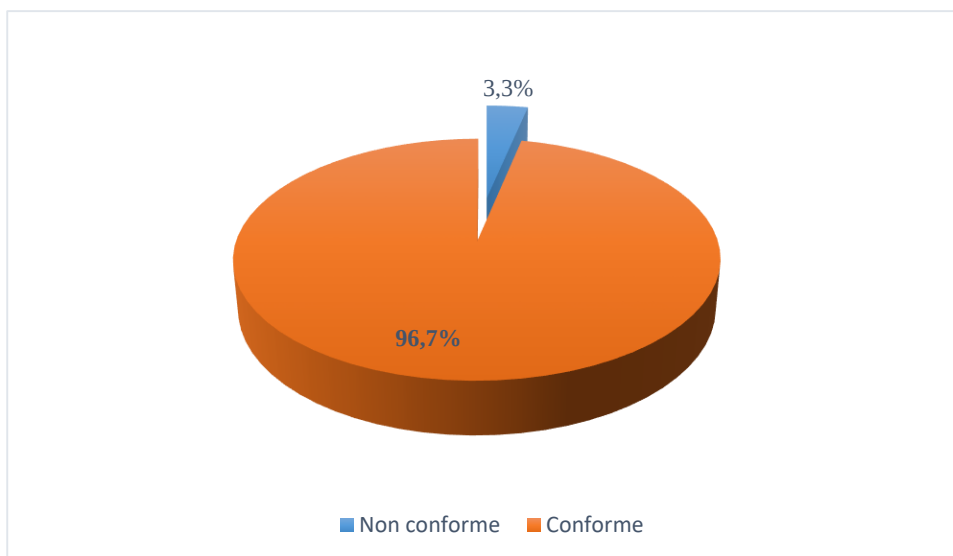


Figure 19 : Conformité de l'ordonnance.

L'évaluation a montré que 96,7% des ordonnances étaient conformes.

4.2 Evaluation de la délivrance

L'évaluation de la délivrance a porté sur le profil des dispensateurs, la dispensation avec ou sans ordonnance, le délai de présentation de l'ordonnance à la pharmacie, les demandes directes d'opioïdes à la pharmacie par les consommateurs.

La répartition des dispensateurs rencontrés au cours de l'étude est illustrée dans la figure 20.

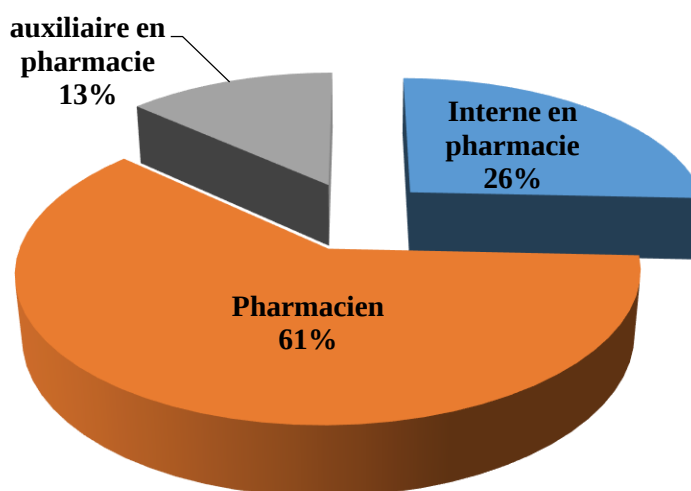


Figure 20 : Proportion des dispensateurs selon leur profil

Le profil des dispensateurs variait d'une pharmacie à une autre. Les dispensateurs rencontrés étaient des pharmaciens dans 61% des cas, des internes et des auxiliaires en pharmacie dans 26% et 13,3% des cas respectivement.

➤ **Le délai de présentation de l'ordonnance à la pharmacie :**

Les ordonnances comportant des opioïdes doivent être présentées à l'officine dans un délai bien déterminé. La figure 21 illustre la répartition des ordonnances selon le délai écoulé entre sa prescription et sa présentation à la pharmacie.

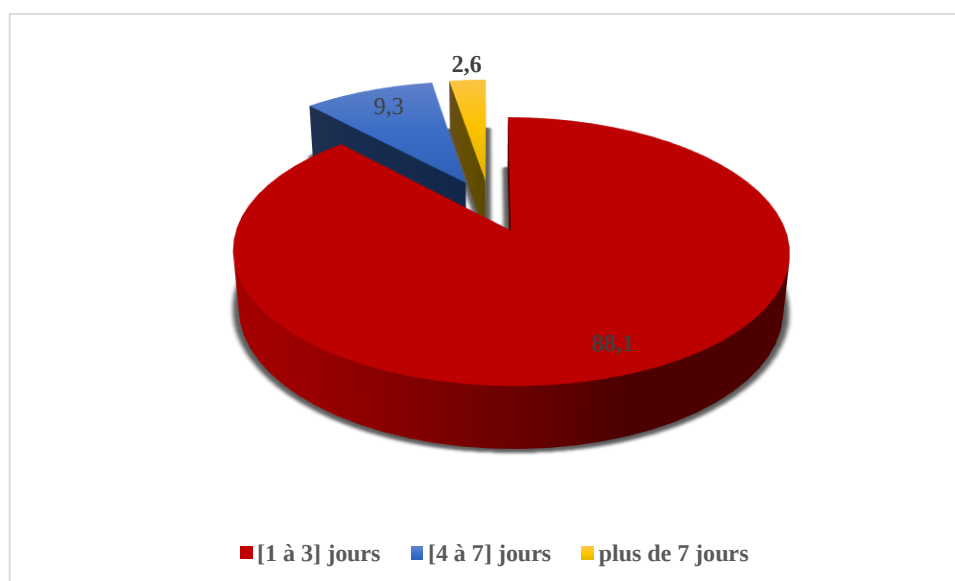


Figure 21 : Répartition des ordonnances selon le délai de présentation à la pharmacie

L'étude a montré que 88,1% des ordonnances ont été présentées dans les pharmacies, dans les trois jours qui ont suivi leur prescription contre 2,6% qui ont été présentées après 7 jours.

La figure 22 est une illustration des dispensateurs qui ont délivré les opioïdes sept (7) jours après la prescription.

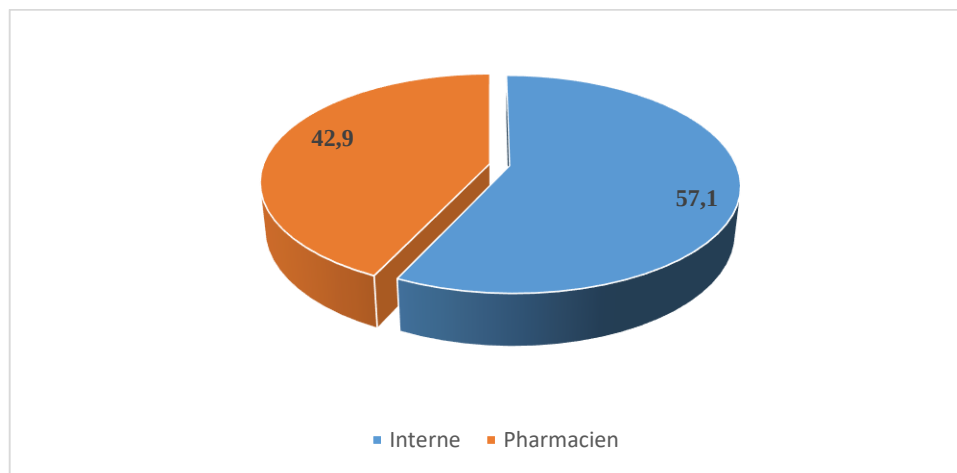


Figure 22 : Répartition des dispensateurs ayant exécuté les ordonnances d’opioïdes vieilles de plus de sept (7) jours selon leur profil.

Les ordonnances vieilles de plus de sept (7) jours ont été exécutées essentiellement par les internes en pharmacie dans 57,1% des cas contre 42,9% par les pharmaciens.

➤ **Les interactions éventuelles des opioïdes avec d’autres molécules :**

Certaines molécules peuvent interagir avec les opioïdes lorsqu’elles sont prescrites en même temps. En effet, le tramadol est susceptible d’être impliqué dans plusieurs interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les substrats de plus forte affinité ainsi que les inhibiteurs des cytochromes CYP 2D6 et CYP 3A4 (ex : paroxétine, amitriptyline) comportent le risque de causer une augmentation des taux de tramadol (et de diminuer les taux de M1). Les principales interactions pharmacodynamiques causées par le tramadol sont dues à la combinaison de celui-ci avec les antidépresseurs plus particulièrement les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).

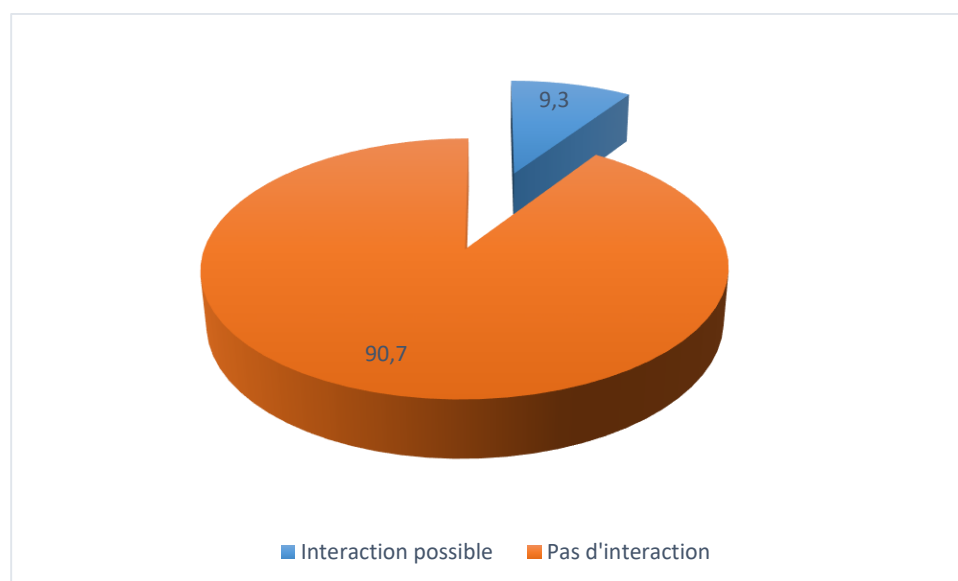


Figure 23 : Répartition des ordonnances selon la possibilité d'interaction médicamenteuse.

La figure 23 montre que 9,3% des ordonnances présentaient des risques d'interactions médicamenteuses.

La figure 24 illustre la répartition des molécules associées aux opioïdes selon leur fréquence.

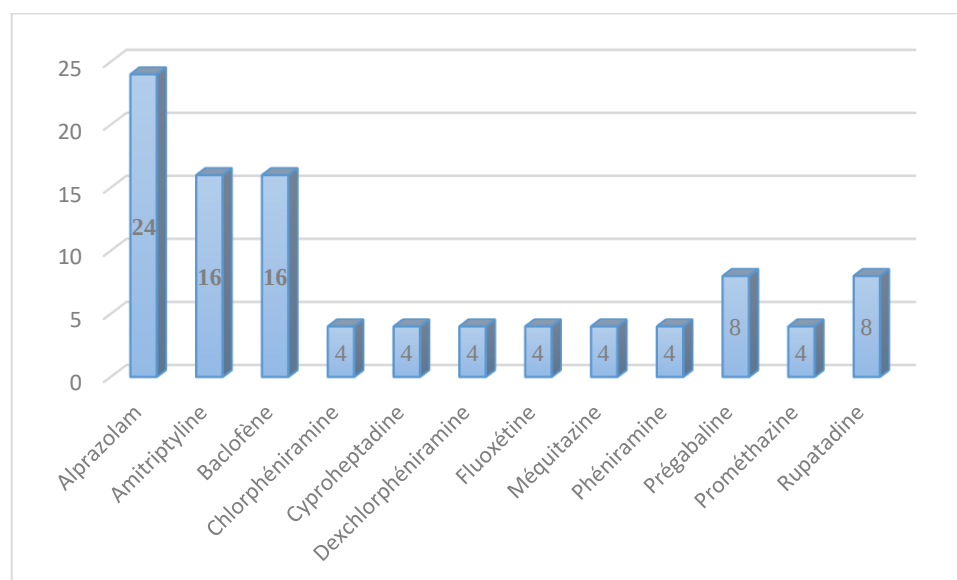


Figure 24 : Répartition des molécules associées aux opioïdes selon leur fréquence

La molécule la plus fréquemment associée aux opioïdes était l'alprazolam avec 24%, suivi de l'amitriptyline et du baclofène pour lesquels un taux de 16% a été enregistré.

La figure 25 illustre la répartition des molécules associées selon les classes thérapeutiques auxquelles elles appartiennent.

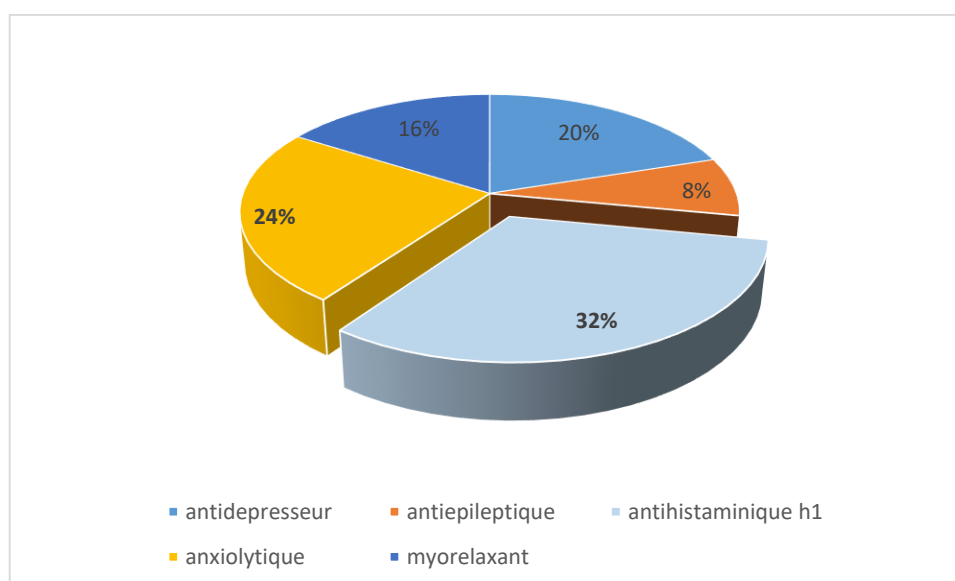


Figure 25 : Répartition des molécules associées aux opioïdes selon leur classe thérapeutique.

La majorité des molécules associées aux opioïdes appartenait à la classe des antihistaminiques H1 avec un taux de 32%, suivie des anxiolytiques avec 24%.

Tableau 9 : Répartition des opioïdes en fonction de la classe thérapeutique des molécules associées.

Désignation	Codéine-Paracétamol		Poudre d'Opium		Tramadol		Tramadol-Paracétamol		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Antidépresseur	2	40	0	0	3	60	0	0	5	20
Antiépileptique	0	0	1	50	1	50	0	0	2	8
Antihistaminique H1	5	62,5	0	0	2	25	1	12,5	8	32
Anxiolytique	3	50	3	50	0	0	0	0	6	24
Myorelaxant	1	25	0	0	2	50	1	25	4	16
Total	11	44	4	16	8	32	2	8	25	100

Ce tableau indique que la codéine (associée au paracétamol) était associée aux antihistaminiques H1 à 62,5% alors que le tramadol était associé aux molécules appartenant à la classe des antidépresseurs dans 60%.

Comme l'illustre la figure 15 (page 38), 10,3% des consommateurs ont obtenu les opioïdes sans ordonnance. Les figures et tableaux ci-après illustrent ces cas d'automédication.

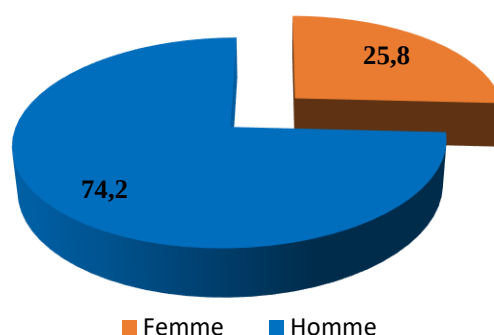


Figure 26 : Répartition des demandes d'opioïdes sans ordonnance selon le genre.

Les consommateurs qui ont eu recours aux opioïdes par automédication étaient des hommes dans 74,2% des cas contre 25,8% pour les femmes.

Tableau 10 : Répartition des consommateurs d'opioïdes par automédication en fonction de la tranche d'âge.

Tranche d'âge (ans)	Effectif	Pourcentage (%)
6-20	4	12,9
21-35	5	16,1
36-50	8	25,8
> 50	14	45,2
Total	31	100,0

L'âge des consommateurs des opioïdes sans ordonnances médicale variait de 17 à 67 ans avec une moyenne d'âge de $44,38 \pm 15,13$. La population âgée de plus de 50 ans était la plus représentée avec 45,2%.

Tableau 11 : les formes galéniques des opioïdes délivrés sur automédication.

Forme pharmaceutique	Effectif	Pourcentage (%)
Comprimé	10	32,3
Comprimé effervescent	15	48,4
Gélule	6	19,4
Total	31	100

Les opioïdes utilisés par automédication étaient principalement consommés par voie orale dont 48,4% sous forme « comprimé effervescent », 32,3% sous forme « comprimé » et 19,4% sous la forme galénique « gélule ».

Au cours de cette étude, nous avons déterminé les modalités d'obtention des opioïdes sans ordonnance médicale, lesquelles sont présentées dans le tableau 12.

Tableau 12 : modalités d'obtention des opioïdes sans ordonnance.

Type de demande	Effectif	Pourcentage (%)
Présentation d'ancien conditionnement	13	41,9
Demande verbale	16	51,6
Autres	2	6,5
Total	31	100,0

Ce tableau indique que 51,6% des demandes ont été formulées verbalement, 41,9% sur présentation d'un ancien conditionnement. D'autres types de demandes ont été également enregistrés de l'ordre de 6,5% notamment sur présentation d'un bout de papier et sur conseils du dispensateur.

Tableau 13 : Proportion du nombre de boîte demandé.

Nombre de boîte	Effectif	Pourcentage (%)
1,0	30	96,8
2,0	1	3,2
Total	31	100,0

Le nombre de boîte d'opioïde faisant l'objet d'automédication et délivré en une fois était de « un » dans 96,8% des cas. Il a été enregistré une demande de deux boîtes soit 3,2% des cas.

Tableau 14 : Répartition des produits délivrés sans ordonnance médicale selon leur fréquence.

Désignation	Effectif	Pourcentage (%)
Codéine-Paracétamol	17	54,8
Poudre d'Opium	1	3,2
Tramadol	7	22,6

Tramadol-Paracétamol	6	19,4
Total	31	100

Ce tableau indique que 54,8% des produits délivrés sans ordonnance médicale étaient la codéine suivie du tramadol seul avec 22,6% et du tramadol combiné au paracétamol avec un taux de 19,4%

Tableau 15 : répartition des produits utilisés en automédication en fonction de l'activité du consommateur

Profession du consommateur	Codéine-Paracétamol		Poudre d'Opium		Tramadol		Tramadol-Paracétamol		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Commerçant	4	40	0	0	3	30	3	30	10	32,26
Agent de santé	1	100	0	0	0	0	0	0	1	3,22
Artisan	3	60	0	0	0	0	2	40	5	16,13
Ménagère	0	0	1	33,3	2	66,7	0	0	3	9,68
Militaire	5	100	0	0	0	0	0	0	5	16,13
Retraité	1	33,3	0	0	1	33,3	1	33,3	3	9,68
Sans-emploi	3	100	0	0	0	0	0	0	3	9,68
Sportif	0	0	0	0	1	100	0	0	1	3,22
Total	17	54,8	1	3,2	7	22,6	6	19,4	31	100,00

Ce tableau indique que les ménagères et les retraités consommaient de préférence le tramadol en automédication avec un taux de 66,7% tandis que les commerçants, les militaires, les agents de santé utilisaient préférentiellement la codéine.

Tableau 16 : répartition des formes galéniques des produits utilisés en automédication selon l'activité du consommateur.

Profession du consommateur	Comprimé		Comprimé effervescent		Gélule		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Commerçant	3	30	4	40	3	30	10	32,26
Agent de santé	0	0	1	100	0	0	1	3,22
Artisan	3	60	1	20	1	20	5	16,13
Ménagère	0	0	2	66,7	1	33,3	3	9,68
Militaire	0	0	5	100	0	0	5	16,13
Retraité	2	66,7	0	0	1	33,3	3	9,68
Sans-emploi	2	66,7	1	33,3	0	0	3	9,68
Sportif	0	0	1	100	0	0	1	3,22
Total	10	32,2	15	48,4	6	19,4	31	100,00

Les opioïdes utilisés en automédication étaient essentiellement sous la forme « comprimé » pour les artisans, les retraités et les consommateurs sans emploi. En revanche, les produits utilisés par les commerçants, les agents de santé, les ménagères et les militaires étaient en majorité sous la forme « comprimé effervescent ».

4.3 Evaluation de la consommation d'opioïdes :

La figure 27 illustre la répartition des consommateurs selon le genre.

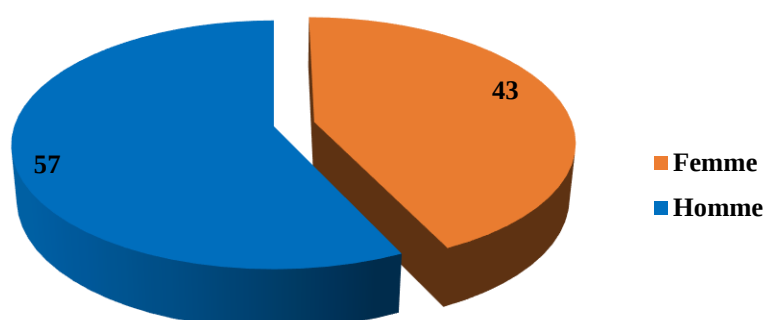


Figure 27 : Répartition des consommateurs selon le genre.

Les consommateurs étaient majoritairement des hommes (57%) avec un sexe ratio de 1,33.

Tableau 17 : Répartition des consommateurs selon l'âge.

Tranche d'âge	Effectif	Pourcentage (%)
6-20	33	11,0
21-35	55	18,3
36-50	70	23,3
> 50	142	47,3
Total	300	100,0

L'âge des consommateurs variait entre 6 et 82 ans avec une moyenne de $45,847 \pm 17,3603$. Il est à noter que 47,3% des consommateurs avaient plus de 50 ans.

Tableau 18 : Répartition des consommateurs en fonction de l'activité professionnelle.

Profession du consommateur	Effectif	Pourcentage (%)
Commerçant	52	17,3
Agent de santé	19	6,3
Artisan	12	4,0
Elève/Etudiant	29	9,7
Fonctionnaire	38	12,7
Ménagère	52	17,3
Militaire	13	4,3
Retraité	49	16,3
Sans emploi	26	8,7
Sportif	10	3,3
Total	300	100,0

D'une manière globale, les ménagères et les commerçants étaient les plus représentés avec un taux de 17,3% pour chacune des deux catégories professionnelles.

Tableau 19 : répartition des molécules d'opioïdes en fonction du sexe des consommateurs.

Désignation	Féminin		Masculin		Total	
	N	%	N	%	N	%

Codéine-Paracétamol	48	32,9	98	67,1	146	48,7
Poudre d'Opium	19	95	1	5	20	6,7
Tramadol	47	47	53	53	100	33,3
Tramadol-Paracétamol	15	44,1	19	55,9	34	11,3
Total	129	43	171	57	300	100

La molécule de codéine (combinée au paracétamol) était l'opioïde le plus consommé avec un taux de 48,7% dont 67,1% par les hommes contre 32,9% pour les femmes. La codéine était suivie du tramadol (utilisé seul ou en association avec le paracétamol) avec un taux global de 44,6% dont plus de la moitié des consommateurs était de sexe masculin. Les femmes ont consommé de la poudre d'opium dans 95% des cas ($p=0,000$).

Tableau 20 : Répartition des opioïdes en fonction de l'activité du consommateur.

Désignation	Codéine-Paracétamol		Poudre d'Opium		Tramadol		Tramadol-Paracétamol		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Commerçant	29	19,9	0	0	15	15	8	23,5	52	17,3
Agent de santé	10	6,8	0	0	8	8	1	2,9	19	6,3
Artisan	10	6,8	0	0	0	0	2	5,9	12	4
Elève/Étudiant	23	15,8	0	0	5	5	1	2,9	29	9,7
Fonctionnaire	12	8,2	3	15	14	14	9	26,5	38	12,7
Ménagère	17	11,6	10	50	21	21	4	11,8	52	17,3
Militaire	13	8,9	0	0	0	0	0	0	13	4,3
Retraité	18	12,3	5	25	17	17	9	26,5	49	16,3
Sans emploi	13	8,9	0	0	13	13	0	0	26	8,7
Sportif	1	0,7	2	10	7	7	0	0	10	3,3
Total	146	48,7	20	6,67	100	33,33	34	11,33	300	100

Les commerçants étaient les plus grands consommateurs de la molécule de codéine (associée au paracétamol) avec un taux d'environ 20% suivis des élèves/étudiants et des retraités avec respectivement 15,8% et 12,3 %. Globalement, le tramadol (combiné ou non au paracétamol) était majoritairement consommé par les retraités et les fonctionnaires avec respectivement 19,4 % et 18,66%.

Tableau 21 : Répartition des produits consommés en fonction de l'âge.

Âge (ans) \ Molécule	6-20		21-35		36-50		> 50		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Codéine- Paracétamol	19	13	27	18,5	38	26	62	42,5	146	48,7
Poudre d'Opium	2	10	1	5	2	10	15	75	20	6,7
Tramadol	10	10	22	22	23	23	45	45	100	33,3
Tramadol- Paracétamol	2	5,9	5	14,7	7	20,6	20	58,8	34	11,3
Total	33	11	55	18,3	70	23,3	142	47,3	300	100

L'étude a révélé que toutes les tranches d'âge ont eu recours aux opioïdes identifiés au cours de l'étude. Les consommateurs de molécules de codéine et de tramadol étaient âgés d'au moins 36 ans. Notons par ailleurs que la poudre d'opium était consommée dans 75% des cas par les plus de 50 ans.

Tableau 22 : Répartition des molécules selon la forme galénique.

Forme galénique	Effectif	Pourcentage (%)
Comprimé	95	31,7
Comprimé effervescent	120	40,0
Gélule	72	24,0
Solution injectable	8	2,7
Suppositoire	5	1,7
Total	300	100,0

La majorité des opioïdes recensés étaient sous forme de comprimés effervescents avec un taux de 40%, suivie des formes comprimés et gélules avec respectivement 31,7% et 24,0%.

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

5. Commentaires et discussion

5.1.Limites de l'étude

Notre étude a porté sur 300 cas de consommations d'opioïdes, dont 269 cas de prescription médicale et 31 cas d'automédication dans les officines privées du District de Bamako. Les centres de santé de référence et les hôpitaux n'ont pas été concernés par cette étude, ce qui pourrait limiter le nombre de types de molécules identifiées.

5.2. Evaluation de la Prescription

Sur les 300 consommateurs enregistrés, 89,67% avaient présenté une ordonnance médicale.

➤ Prescripteurs :

Les ordonnances étaient prescrites par les médecins dans 62,8% des cas, suivis des assistants médicaux dans 19,7% des cas. Il est à noter que 5,20% des prescripteurs étaient des infirmiers. Ces prescriptions concerneraient les patients assurés qui se sont fait consulter dans des centres non conventionnés. Parmi les médecins, les généralistes représentaient 55%, suivis des neurologues avec 11,2%. Ces tendances sont comparables à celles rapportées en 2017 par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), où 86,3% des opioïdes faibles étaient prescrits par les médecins généralistes en France. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les médecins généralistes sont généralement les premiers professionnels de santé sollicités par les patients souffrant de douleurs chroniques. Ils sont à l'origine de l'initiation du parcours de soin médicamenteux et/ou non médicamenteux et orientent les patients vers les spécialistes en cas de besoin [30].

A l'exception des infirmiers (57,1%) qui ont préférentiellement prescrit le tramadol, tous les prescripteurs ont le plus fréquemment prescrit la codéine. Il est à noter qu'aucun assistant médical ni sage-femme n'a prescrit la poudre d'opium.

➤ Opioïdes les plus prescrits :

Globalement, la codéine représentait 48% des opioïdes prescrits, suivie du tramadol (associé ou non au paracétamol) avec un taux global 45%. Cette préférence de prescription de la codéine pourrait s'expliquer par le fait qu'elle aurait une balance bénéfices-risques plus acceptable comparée au tramadol [31].

➤ **Nombre de boîte prescrit en une fois :**

L'unité représentait 83,3% du nombre de boîte prescrit en une fois et la prescription de deux (02) boîtes avait une part de 13,4%. Partant de ce constat, les quantités prescrites étaient motivées par la couverture de la durée du traitement.

➤ **Formes galéniques :**

Les prescripteurs ont plus fréquemment prescrit les formes galéniques destinées à la voie orale. La forme « comprimée effervescente » était choisie par les sages-femmes, les internes en médecine et les médecins avec des taux respectifs de 50%, 48,1% et 36,7%. L'usage de cette forme serait motivé par sa relative rapidité d'action [32]. Les infirmiers ont surtout porté leur choix sur les gélules avec 57,1%. La forme suppositoire a été uniquement prescrite par les médecins (3%).

➤ **Conformité de l'ordonnance**

L'évaluation a montré que 96,7% des ordonnances étaient conformes au regard des critères définis à la section 3.4 (pages 35, 36). Ce taux encourageant serait dû au fait que la majorité des prescriptions étaient sur des feuilles de soins de l'assurance maladie obligatoire (AMO). En effet, la validité de ces feuilles de soins pour le remboursement dépend de leur remplissage correct avec la mention des principaux critères définis pour une ordonnance.

5.3. Evaluation de la délivrance

➤ **Dispensateur :**

Le profil des dispensateurs variait d'une pharmacie à une autre. Cependant, les pharmaciens étaient à l'origine de l'exécution de 61% des ordonnances recensées au cours de cette étude, suivis des auxiliaires en pharmacie avec un taux de 13,3%. Ces résultats qui méritent d'être améliorés, révèlent que les pharmaciens sont de plus en plus présents à l'officine et jouent leur rôle de premiers dispensateurs.

➤ **Délai de présentation de l'ordonnance à la pharmacie :**

La plupart des ordonnances, soit 88,1%, ont été délivrées dans les différentes pharmacies, dans les trois jours qui ont suivi leur prescription.

Il est à noter que certaines ordonnances ont été exécutées au-delà de sept (7) jours après leur prescription. Les internes en pharmacie et les pharmaciens étaient les principaux dispensateurs au-delà des sept (7) jours réglementaires avec respectivement 57,1% et 42,9%. Ces résultats

dénotent d'une insuffisance en ce qui concerne le respect des règles de délivrance des opioïdes (cf. section 2.3.3, page 31).

L'analyse des ordonnances a montré que 25 d'entre elles soit 9,3%, 25 ordonnances contenaient des produits pouvant interagir avec les opioïdes. Ces produits étaient en majorité des antihistaminiques H1 dans 32% des cas, puis les anxiolytiques dans 24% des cas. La molécule la plus fréquemment associée aux opioïdes était l'alprazolam avec 24%, suivis par l'amitriptyline et le baclofène avec chacun 16%. L'analyse a montré que 62,5% des antihistaminiques H1 étaient associés à la codéine et 60% des antidépresseurs au tramadol.

Ces résultats montrent que les prescripteurs devraient être sensibilisés à garder à l'esprit les interactions médicamenteuses liées à la co-prescription d'opioïdes et d'autres molécules. En effet, l'association des opioïdes avec les antidépresseurs tels que la fluoxétine, l'amitriptyline est fortement déconseillée (à prendre en compte) compte tenu du risque de majoration du syndrome sérotoninergique, ceci étant plus accentué avec le tramadol [33]. D'autre part, l'utilisation simultanée d'opioïdes et de gabapentinoïdes (prégabaline par exemple) augmente le risque de surdose d'opioïdes avec des effets secondaires graves tels que la dépression respiratoire, une sédation accrue, des étourdissements, des évanouissements et la mort [34].

Les antalgiques opioïdes présentent plusieurs interactions avec les sédatifs. Ils sont de puissants dépresseurs du système nerveux central, amenant somnolence et risque de chutes, tout particulièrement chez les personnes âgées. C'est pourquoi il est important d'éviter au maximum leur association à des substances présentant le même profil d'effets indésirables (sédation) au risque de les majorer [35 ; 16 ; 36]. Lorsque cette co-prescription existe, le praticien doit prévenir son patient sur les effets indésirables liés à cette association : conduite de véhicule dangereuse, perte de mémoire, etc.

➤ **Délivrance sans ordonnance**

La consommation de produits opioïdes sans ordonnance médicale représentait 10,3% dont 74,2% par les hommes et 25,8% par les femmes. Leur âge variait de 17 à 67 ans avec une moyenne d'âge de $44,38 \pm 15,13$. La population âgée de plus de 50 ans était la plus représentée avec 45,2%. Les consommateurs âgés de plus de 50 ans comprenaient des personnes habituées à des épisodes douloureux fréquents (lombalgies, céphalées, arthrose etc.).

Ces personnes renouvelaient constamment leur produit pour soulager leurs douleurs sans avoir conscience des risques de mésusages et de dépendances.

Les produits ont été délivrés dans 51,6% des cas sur demande verbale et dans 41,9% sur présentation d'une ancienne boîte. La molécule la plus demandée était la codéine avec un taux de 54,8%. Ce taux met en évidence les cas d'usage abusif et détourné de la codéine. On peut citer par exemple le cas du « *purple drunk* » ou « *lean* », une boisson composée à l'origine de sirop à base de codéine, de prométhazine et de soda dont la consommation a émergé aux États-Unis à la fin des années 1990. En France, les premiers signalements ont été rapportés au réseau d'addictovigilance en 2013 [8]. Ces résultats montrent l'intérêt d'entreprendre des activités de sensibilisation de la population sur les risques liés à l'usage abusif des opioïdes.

5.4. Consommation d'opioïdes en général

➤ Consommateurs

D'une manière générale, les consommateurs d'opioïdes étaient majoritairement des hommes (57%) avec un sexe ratio de 1,33. Ce résultat est contraire à celui de l'Agence Nationale de sécurité du médicament (ANSM) qui, dans son rapport sur l'état des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques, indique que les femmes (57,7%) ont majoritairement consommé les opioïdes faibles en France en 2015 [8].

L'âge des consommateurs variait de 6 à 82 ans avec une moyenne de $45,847 \pm 17,3603$ ans. Chez les sujets âgés de plus de 50 ans (47,3% des consommateurs), la douleur chronique interfère avec la qualité de vie. Cette idée est en accord avec des informations publiées dans un article de la revue médicale Suisse en 2018 [37].

Les catégories professionnelles les plus représentées étaient les ménagères et les commerçants avec chacun 17,3%. L'exposition de ces personnes aux oxydes de carbone (CO₂ et CO) à partir du feu de bois (cas des ménagères) ou des magasins mal aérés (cas des commerçants) serait à l'origine de symptômes (céphalées ou autres types de douleurs) justifiant la consommation d'opioïdes [38].

➤ Types de produits consommés

Sur l'ensemble des opioïdes recensés au cours de cette étude (avec ou sans ordonnance), la codéine (associée au paracétamol) était l'opioïde le plus consommé avec un taux de 48,7% dont 67,1% par les hommes contre 32,9% pour les femmes. Le deuxième opioïde le plus consommé était le tramadol (utilisé seul ou en association avec le paracétamol) avec un taux global de 44,6% dont plus de la moitié des consommateurs était de sexe masculin. Par ailleurs, il est à noter que la poudre d'opium était consommée dans 95% des cas par les femmes contre 5% pour

les hommes ($p=0,000$). L'étude a montré que 70% des sportifs ont eu recours au tramadol contre 20% pour la poudre d'opium et 10% pour la codéine. La capacité à surmonter les douleurs est un facteur limitant de la performance. Les propriétés antalgiques et euphorisantes du tramadol motiveraient son utilisation par les sportifs afin de performer. Cette hypothèse est soutenue par les chiffres annoncés par l'union cycliste internationale (UCI) qui révèle que 4,4 % des contrôles en compétition révèlent l'usage de tramadol [39].

CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

6. Conclusion :

Nous avons mené une étude prospective, descriptive et analytique qui a porté sur la prescription, la délivrance et la consommation des opioïdes. Cette étude a été réalisée dans 30 officines de pharmacie réparties dans les six communes du District de Bamako. Elle a permis de recenser 300 cas de consommation d'opioïdes à la faveur de 269 prescriptions médicales et 31 demandes par automédication.

Les principaux prescripteurs étaient des médecins suivis des assistants médicaux. La codéine (associée au paracétamol) et le tramadol étaient les opioïdes les plus consommés, obtenus aussi bien sur prescription que par automédication. Les opioïdes étaient délivrés dans la majorité des cas (61%) par des pharmaciens. L'étude a mis en évidence que 9,3% des prescriptions associaient les opioïdes avec des produits pouvant interagir avec eux, notamment des antihistaminiques H1 (32% des cas) et des anxiolytiques (24%). L'analyse a montré que ces interactions médicamenteuses étaient de type pharmacodynamique avec majoration des effets indésirables. Il s'avère nécessaire de sensibiliser sur la prescription rationnelle des opioïdes et les interactions médicamenteuses possibles en cas de co-prescription avec certaines molécules notamment celles du groupe des Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO) ou des Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).

Par ailleurs, il serait intéressant de mener une étude dans les centres de santé afin d'étendre l'analyse des pratiques de prescription aux opioïdes forts.

6.1 Recommandations :

Au terme de cette étude, nous faisons les recommandations suivantes :

➤ Aux pharmaciens d'officine

- ✓ Faire preuve d'une plus grande vigilance lors de la délivrance des opioïdes.
- ✓ Respecter les procédures de renouvellement des ordonnances.
- ✓ Exiger l'ordonnance avant de servir un stupéfiant et/ou un psychotrope.
- ✓ Sensibiliser les patients sur les dangers liés à l'automédication.
- ✓ Disposer de la nomenclature des médicaments autorisés au Mali.

➤ Aux prescripteurs

- ✓ Respecter les règles de prescription des opioïdes.
- ✓ Respecter les règles générales de prescription des analgésiques en tenant compte de l'échelle thérapeutique médicamenteuse définie par l'OMS pour les douleurs.

➤ **Au Ministère de la Santé et des Affaires Sociales :**

- ✓ Réviser les textes relatifs à la prescription et à la délivrance des opioïdes.
- ✓ Renforcer le contrôle des officines en ce qui concerne le respect des textes réglementaires sur les opioïdes.
- ✓ Initier des études périodiques dans l'intérêt de la santé publique sur la prescription, la consommation et la délivrance des opioïdes au Mali.
- ✓ Assurer la formation continue des professionnels de la Santé sur les lois et arrêtés afférents à la profession.

➤ **A l'endroit du Conseil National de l'Ordre des Médecins (CNOM)**

- ✓ Elaborer et diffuser le répertoire des prescripteurs.

➤ **A l'endroit des consommateurs**

- ✓ Eviter toute prise de médicament en automédication.
- ✓ Respecter les conseils des agents de la pharmacie pour ce qui concerne l'utilisation des opioïdes.

REFERENCES

7. Références :

- [1] Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015 ; 372:241-8.
- [2] Sommaire canadien sur la drogue : opioïdes d'ordonnance. centre canadien de lutte contre les toxicomanies. 2013.
- [3] Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Prescription Drug Misuse and Abuse. <http://www.samhsa.gov/prescriptiondrug-misuse-abuse> (consulté le 26/09/16).
- [4] Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systematic review of the literature. *Eur Addict Res* 2012 ; 18:228–45.
- [5] Biological research on addiction: comprehensive addictive behaviors disorders. Academic Press ; 2013 [759 pp].
- [6] Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, et al. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry* 2013; 170:834–51.
- [7] Barth KS, Maria MM-S, Lawson K, Shaftman S, Brady KT, Back SE. Pain and motives for use among non-treatment seeking individuals with prescription opioid dependence. *Am J Addict* 2013 ;22:486–91.
- [8] Rapport ANSM, État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques, Février 2019
- [9] Majesté la reine du Chef du Canada, représentée par le Ministre de la Santé, 2009 No de catalogue : H13-7/65-2009F-PDF ISBN : 978-1-100-93100-5).
- [10] Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology* 2011 ; 115:1363–81.
- [11] Santé Canada, Health Canada, Analgésiques opioïdes, 2009
- [12] Le bon usage des opioïdes : l'affaire de tous ! Novembre 2018, consulté le 30/04/19
- [13] Rebecca O'Hayon Naïm, Monica Escher, Antalgiques en automédication : quels sont les risques ? *Rev Med Suisse* 2010 ; 6 : 1338-41
- [14] Langlade A, Serrie A, Thurel C. Le dictionnaire de la douleur ; 2001.
- [15] Burke RE. Sir Charles Sherrington's the integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. *Brain*. 2007 ; 130 (Pt 4) : 887-94.

- [16] Nouaille Y., Vuillet-A-Ciles H., Buxeraud J., Billet F. « La douleur et ses médicaments à l'officine ». Actual. Pharm. Juin 2013. n°527, p. 64.
- [17] Porth CM, Gaspard KJ. Essentials of Pathophysiology: Concepts of Altered Health States. Sixth ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
- [18] Goodman L, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Twelfth ed. New York McGraw-Hill Medical; 2011.
- [19] Aline H. Recherche de facteurs génétiques intervenant dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements de substitution. Thèse de pharmacie, France ; 2012 N°29-168
- [20] Cheick Kader SANGARE. Problématique de la prescription et de la délivrance des psychotropes. Thèse de Pharmacie, Bamako; 2001/2002 N°3-66 pages
- [21] Masson Gulland John, Robinson R. The Constitution of the Morphine Alkaloids : Researcheson the Naphthyridines and Other Heterocyclic Compounds. [s.l.] : University of St Andrews, 1924.
- [22] Boulanger L., Thibault M. « Le cocktail de Brompton. » Sept. 1979. Vol. 12, n°7.
- [23] Mague SD, Blendy JA. OPRM1 SNP (A118G): involvement in disease development, treatment response, and animal models. Drug Alcohol Depend. 2010 ; 108(3):172-82.
- [24] Katzung BG, Trevor AJ, Masters SB. Basic and Clinical Pharmacology Eleventh ed: McGraw-Hill Medical 2009.
- [25] Le Marec T. Etude des effets comportementaux induits par la morphine, la méthadone et la buprenorphine chez la souris : rôle des systemes dopaminergiques et opioïdes. Paris: Paris Descartes; 2010.
- [26] Collier JK, Christrup LL, Somogyi AA. Role of active metabolites in the use of opioids. Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(2):121-39.
- [27] Gates M., Tschudi G. « The Synthesis of Morphine. » J. Am. Chem. Soc. [En ligne]. 1 avril 1956. Vol. 78, n°7, p. 1380-1393. Disponible sur : <<http://dx.doi.org/10.1021/ja01588a033>>
- [28] Vidal 2014
- [29] Ueda H, Matsushita Y. [Anti-opioid action of glutamate-NMDA receptor systems underlying morphine analgesic tolerance]. Masui. 2009;58(9):1136-42.
- [30] Johnson M., Collett B., Castro-Lopes J.M. The challenges of pain management in primary care: a pan-European survey. J Pain Res. 2013 May 22;6, pp. 393-401.

- [31] « Arrêts de commercialisation » Rev Prescrire 2011 ; 31 (329) : 185. Consulté le 12/11/19.
- [32] Pr Jean Guillard ; Université Catholique de Louvain-la-Neuve ; « pourquoi les médicaments effervescents nous soulagent plus rapidement » ; <http://www.e-sante.be/pourquoi-medicaments-effervescents-nous-soulagent-plus-rapidement/actualite/384> consulté le 10/11/19
- [33] ANSM, Thesaurus des interactions médicamenteuses septembre 2019 P155.
- [34] Lyrica et Neurontin sont risqués avec des antidouleurs opioïdes (tramadol, codéine, etc.) ; Alerte Santé Canada, Communiqué du 17 septembre 2019
- [35] Drew D., Gordon D., Renner L. Morgan B., Swensen H. Manworren R., A Position Statement on the Use of “As-Needed” Range Orders For Opioid Analgesics in the Management of Pain, A Consensus Statement of the American Society of Pain Management Nurses and the American Pain Society, 2013, [en ligne]. Disponible sur : http://www.americanpainsociety.org/uploads/files/Range_Order_Position_Paper_May_2013f.pdf (Page consultée le 8 JUIN 2019)
- [36] Uhart M., Odouard E., Carlier C., Maire P., Ducher M., Bourguignon L. Relation entre consommation de benzodiazépines et chutes en gériatrie : étude multicentrique dans trois établissements gériatriques d’un CHU. Annales Pharmaceutiques Françaises. 2012 Jan;70(1), pp. 46-52.
- [37] E Thomas, G Peat, L Harris. The prevalence of pain and pain interference in a general population of older adults: cross-sectional findings from the North Staffordshire Osteoarthritis Project (NorStOP). Pain 2004 (110) (en ligne). Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2018/RMS-N-612/Prescription-des-opioides-chez-les-patients-vulnerables-les-enfants-et-les-personnes-agees.-Recommandations-pratiques#B5> (page consultée le 22/10/19)
- [38] Ilano AL, Raffin TA, « Management of carbon monoxide poisoning », Chest, vol.97, n°1, 1990, p.165-9.
- [39] Dr. Patrick. B dopage du sportif : produits dopants. Disponible sur : <https://www.irbms.com/tramadol/> consulté le 05/12/19.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Modèle de carnet à souches : carnet de 25 feuillets (médecin)

Recto

Ministère de la santé de la solidarité et des personnes âgées	République du Mali Un peuple- Un but – Une foi
Volet à conserver par le médecin	
Numéro :	
Nom et prénom du malade : Adresse précise :	
Prescription (en toutes lettres)	
Nom et prénoms du malade : Adresse professionnelle : Numéro d’inscription à l’ordre :	
Date Signature et cachet du médecin :	

Verso

Nom et prénoms du pharmacien : Adresse professionnelle Numéro d’inscription à l’ordre Numéro d’inscription au registre des stupéfiants
Date

Signature et cachet du pharmacien

Ce modèle est en quatre exemplaires carbonés : un destiné au prescripteur, un au malade, un au pharmacien et un à l'Inspection de la santé et de l'action sociale.

ANNEXE 2 : Liste des officines enrôlées

Tableau 23 : Liste des officines enrôlées pour l'étude.

Désignation	Nom de l'officine de Pharmacie	Quartier
Commune I	PHARMACIE BEN	KOROFINA
	PHARMACIE ESPOIR	BANCONI
	PHARMACIE ROND POINT	BANCONI
	PHARMACIE BOUKENEM	SOTUBA
	PHARMACIE CAMP DIGUE	DJELIBOUGOU DOUMANZANA
Commune II	PHARMACIE BADJI SOUSSOKO	MEDINE
	PHARMACIE BIEN ETRE	MISSIRA
	PHARMACIE HIRONDELLES	HIPPODROME
	PHARMACIE SAHEL	BAGADADJI
	PHARMACIE BASSAN	GOLONINA
Commune III	PHARMACIE COURA	BAMAKO COURA
	PHARMACIE POINT G	POINT G
	PHARMACIE FLATENE	N'TOMIKOROBOUGOU
	PHARMACIE MASSAMAN KEITA	BOLIBANA
	PHARMACIE DIA	CENTRE COMMERCIAL
Commune IV	PHARMACIE MAKORO KONE	SEBENICORO
	PHARMACIE TIEBA	SEBENICORO
	PHARMACIE M'PEWO	LAFIABOUGOU
	PHARMACIE BOUGIE BA	ACI 2000
	PHARMACIE FATA	HAMDALAYE
Commune V	PHARMACIE KOMOGA	TOROKOROBOUGOU
	PHARMACIE RENAISSANCE	QUARTIER MALI
	PHARMACIE KAJURU PATHE JALLO	SABALIBOUGOU
	PHARMACIE PALAIS DE LA CULTURE	BADALABOUGOU
	PHARMACIE WASSA	DAOUDABOUGOU
Commune VI	PHARMACIE MIEUX VIVRE	FALADIE
	PHARMACIE ZANGA COULIBALY	MAGNAMBOUGOU

	PHARMACIE DIAN SIDIBE	BANANKABOUGOU
	PHARMACIE HOPITAL DU MALI	MISSABOUGOU
	PHARMACIE LES HALLES	MARCHE HALLES DE BAMAKO (FALADIE)

ANNEXE 3 : Fiche d'enquête

Etude de la prescription, de la délivrance et de la consommation des opioïdes
dans les officines du District de Bamako.

Date...../...../.....

Structure.....

Adresse

1. Identification du prescripteur et du patient – Conformité de l'ordonnance

a. Profil du prescripteur

- Médecin ☐
- Interne ☐
- Infirmier ☐
- Sage-femme ☐
- Etudiant ☐
- Autres ☐

b. Qualité du prescripteur.....

c. Profil du consommateur/demandeur

- Sexe.....M ☐ F ☐
- Profession.....
- Age.....

d. Nom du prescripteur oui ☐ non ☐

e. Adresse du prescripteur oui ☐ non ☐

- f. Date de la prescription oui ☐ non ☐
- g. Nom du patient oui ☐ non ☐
- h. Age du patient oui ☐ non ☐
- i. Poids du patient oui ☐ non ☐
- j. Posologie oui ☐ non ☐
- k. Durée du traitement oui ☐ non ☐
- l. Cachet du prescripteur oui ☐ non ☐
- m. Ordonnance renouvelable oui ☐ non ☐

2. Identification du médicament opioïde

▪ Produits

Nom en DCI	Dosage	Forme	Posologie	Quantité	Durée du Traitement

▪ Produit associé

Nom en DCI	Dosage	Forme	Posologie	Quantité	Durée du Traitement

3. Dispensation

▪ Profil du dispensateur

Pharmacien

☐

Interne

☐

Vendeur

☐

Autres

☐

Si vendeur, alors précisez son diplôme de base (Technicien de santé, diplômé en droit, etc.).....

• Délai de présentation de l'ordonnance

- Moins de 3 jours
- 3 à 7 jours
- Plus de 7 jours

• Le dispensateur :

- Conserve-t-il une souche d'ordonnance

des produits délivrés ?

oui ☐

non ☐

- Délivre-t-il la quantité totale prescrite pour le traitement ?

oui

non

☐☐

- Délivre-t-il les opioïdes en automédication

oui ☐

non ☐

Si oui, passez à la section 4

4. Demande en automédication

Verbal

☐

Bout de papier

☐

Ancienne boîte

☐

Si verbale, précisez la demande du patient ou le conseil du pharmacien

.....

MERCI DE VOTRE COLLABORATION

FICHE SIGNALÉTIQUE

Nom : DIOP

Prénom : IBRAHIM

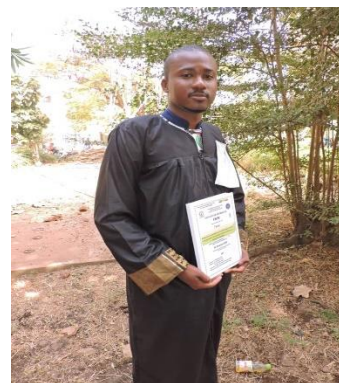
Ville de la soutenance : Bamako (Mali)

Titre : Etude de la prescription, de la délivrance

et de la consommation des opioïdes dans le district de Bamako.

Contact : ibibra10@yahoo.fr

Année universitaire : 2018-2019.



Lieu de dépôt : Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie et de la Faculté de Pharmacie.

Secteur d'intérêt : Chimie Thérapeutique, Législation et Santé publique

Résumé :

Les opioïdes sont de puissants antalgiques dits centraux appartenant aux paliers 2 et 3 selon la classification OMS des analgésiques. Leur consommation est de plus en plus élevée. Nous avons entrepris une étude visant à analyser la prescription, la délivrance et la consommation de ces produits dans le District de Bamako. Cette étude a été réalisée dans les officines privées de pharmacie où trois cent (300) cas de consommation d'opioïdes ont été recensés à la faveur de 269 prescriptions médicales et 31 demandes par automédication.

L'étude a montré que 62,8% des ordonnances étaient prescrites par les médecins, dont 55% étaient des généralistes. Parmi les opioïdes recensés, la codéine (associée au paracétamol) était le plus consommé non seulement sur prescription médicale avec (48%) mais aussi sur automédication (54,8%). Ce produit était suivi du tramadol avec des taux de 45% et 22,6% respectivement pour la prescription médicale et l'automédication. Il est à noter que le tramadol était la molécule de prédilection des infirmiers. Les dispensateurs rencontrés étaient des pharmaciens dans 61% des cas. L'étude a montré que 88,1% des ordonnances ont été exécutées conformément aux règles de dispensation des opioïdes c'est-à-dire dans les trois jours qui ont suivi leur prescription.

Par ailleurs, cette étude a révélé que 9,3% des ordonnances comportaient des molécules dont l'association avec les opioïdes peut entraîner des interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique avec majoration des effets indésirables.

Mots clés : opioïdes, prescription, délivrance, consommation, District de Bamako.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence des maîtres de la faculté,
Des conseillers de l'ordre des pharmaciens et
De mes condisciples :
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les
Préceptes de mon art et de leur témoigner ma
Reconnaissance en restant fidèle à leur
Enseignement ;
D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
Ma profession avec conscience et de respecter
Non seulement la législation en vigueur mais
Aussi les règles de l'honneur, de la probité et du
Désintéressement ;
De ne jamais oublier ma responsabilité et mes
Devoirs envers le malade et sa dignité humaine ;
En aucun cas, je ne consentirais à utiliser mes
Connaissances et mon état pour corrompre les
Mœurs et favoriser des actes criminels.
Que les hommes m'accordent leur estime si je
Suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de
Mes confrères si j'y manque.
Je le jure !

Résumé :

Les opioïdes sont de puissants antalgiques dits centraux appartenant aux paliers 2 et 3 selon la classification OMS des analgésiques. Leur consommation est de plus en plus élevée. Nous avons entrepris une étude visant à analyser la prescription, la délivrance et la consommation de ces produits dans le District de Bamako. Cette étude a été réalisée dans les officines privées de pharmacie où trois cent (300) cas de consommation d'opioïdes ont été recensés à la faveur de 269 prescriptions médicales et 31 demandes par automédication.

L'étude a montré que 62,8% des ordonnances étaient prescrites par les médecins, dont 55% étaient des généralistes. Parmi les opioïdes recensés, la codéine (associée au paracétamol) était le plus consommé non seulement sur prescription médicale avec (48%) mais aussi sur automédication (54,8%). Ce produit était suivi du tramadol avec des taux de 45% et 22,6% respectivement pour la prescription médicale et l'automédication. Il est à noter que le tramadol était la molécule de prédilection des infirmiers. Les dispensateurs rencontrés étaient des pharmaciens dans 61% des cas. L'étude a montré que 88,1% des ordonnances ont été exécutées conformément aux règles de dispensation des opioïdes c'est-à-dire dans les trois jours qui ont suivi leur prescription.

Par ailleurs, cette étude a révélé que 9,3% des ordonnances comportaient des molécules dont l'association avec les opioïdes peut entraîner des interactions médicamenteuses de type pharmacodynamique avec majoration des effets indésirables.

Mots clés : opioïdes, prescription, délivrance, consommation, District de Bamako.

Abstract :

Opioids are powerful central analgesics which belong to the 2 and 3 level according to the WHO's classification of analgesic drugs. Their consumption is becoming higher and higher. The aim of this study is to analyze opioids prescription, their dispensing and their consumption in Bamako District. The study was carried out in private pharmacies where three hundred (300) cases of opioid consumption were identified using 269 medical prescriptions and 31 requests for self-medication.

The study found that 62.8% of prescriptions were made by physicians, 55% of whom were general practitioners. Among the identified opioids, codeine (associated to paracetamol) was the most consumed as well on medical prescription in 48% of cases as on self-medication in 54.8% of cases. This product was followed by tramadol with rates of 45% and 22.6% respectively for medical prescription and self-medication. It should be noted that tramadol was the most prescribed drug by nurses. The providers met during this study were pharmacists in 61% of cases. The study showed that in 88.1% of cases, dispensing were made in accordance with the rules for opioids dispensing, particularly with regard to the time limit, that is to say within three days of their prescription.

In addition, the study found that 9.3% of prescriptions contained molecules whose association with opioids could lead to pharmacodynamic drug interactions with increased adverse events.

Keywords : opioids, prescription, dispensing, consumption, Bamako District.