

Ministère de l'Enseignement Supérieur  
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

**Un Peuple- un but- une Foi**



Université des Sciences, des Techniques,  
et des Technologies de Bamako  
(USTTB)  
Faculté de Pharmacie (FAPH)



Année universitaire 2021-2022

N°.....

Titre de la thèse

# Connaissances et attitudes face aux opioïdes des sortants des facultés de médecine et de pharmacie de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako

Thèse présentée et soutenue publiquement le 12/05/2022 devant la  
Faculté de Pharmacie

**Par Mlle FATOUMATA DIARRA**

Pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat)

**Jury**

**Président :** Prof. Saibou MAIGA

**Membres :** Dr Thomas COULIBALY

Dr Souleymane dit Papa COULIBALY

Dr Karim TRAORE

**Co-directeur:** Dr Seidina A S DIAKITE

**Directeur :** Prof. Mahamadou DIAKITE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



# FACULTE DE PHARMACIE

REPUBLIQUE DU MALI  
Un Peuple-Un But-Une Foi

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE DE PHARMACIE ANNEE UNIVERSITAIRE 2020-2021

### ADMINISTRATION

Doyen : Boubacar TRAORE, Professeur

Vice-doyen : Sékou BAH, Maître de Conférences

Secrétaire principal : Seydou COULIBALY, Administrateur Civil

Agent comptable : Ismaël CISSE, Contrôleur des Finances.



### PROFESSEURS HONORAIRES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Flabou	BOUGOUDOGO	Bactériologie-Virologie
2	Boubacar Sidiki	CISSE	Toxicologie
3	Bakary Mamadou	CISSE	Biochimie
4	Daouda	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
5	Souleymane	DIALLO	Bactériologie - Virologie
6	Kaourou	DOUCOURE	Physiologie
7	Ousmane	DOUMBIA	Chimie thérapeutique
8	Boukassoum	HAÏDARA	Législation
9	Gaoussou	KANOUTE	Chimie analytique
10	Alou A.	KEÏTA	Galénique
11	Mamadou	KONE	Physiologie
12	Mamadou	KOUMARE	Pharmacognosie
13	Brehima	KOUMARE	Bactériologie/Virologie
14	Abdourahmane S.	MAÏGA	Parasitologie
15	Saïbou	MAÏGA	Législation
16	Elimane	MARIKO	Pharmacologie
17	Mahamadou	TRAORE	Génétique
18	Sékou Fantamady	TRAORE	Zoologie

### PROFESSEURS DECEDES

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	CISSE	Biologie
2	Drissa	DIALLO	Pharmacognosie
3	Moussa	HARAMA	Chimie analytique

**DER : SCIENCES BIOLOGIQUES ET MEDICALES**



**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

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

**2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Aldjouma	GUINDO	Hématologie
2	Kassoum	KAYENTAO	Santé publique/ Bio-statistique
3	Bourèma	KOURIBA	Immunologie <b>Chef de DER</b>
4	Almoustapha Issiaka	MAÏGA	Bactériologie-Virologie
5	Issaka	SAGARA	Bio-statistique
6	Mahamadou Soumana	SISSOKO	Bio-statistique
7	Ousmane	TOURE	Santé Publiq/Santé environnement

**3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
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	Dinkorma	OUOLOGUEM	Biologie Cellulaire
17	Fanta	SANGHO	Santé Publique/Santé communautaire
18	Oumar	SANGHO	Epidémiologie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

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



**DER : SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Rokia	SANOGO	Pharmacognosie <b>Chef de DER</b>

2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
-	Néant	-	-

3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Loséni	BENGALY	Pharmacie hospitalière
2	Bakary Moussa	CISSE	Galénique
3	Yaya	COULIBALY	Législation
4	Issa	COULIBALY	Gestion
5	Balla Fatogoma	COULIBALY	Pharmacie hospitalière
6	Mahamane	HAÏDARA	Pharmacognosie
7	Hamma Boubacar	MAÏGA	Galénique
8	Moussa	SANOGO	Gestion
9	Adiaratou	TOGOLA	Pharmacognosie

4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
----	---------	-----	------------

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. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Benoît Yaranga	KOUMARE	Chimie Analytique <b>Chef de DER</b>
2	Ababacar I.	MAÏGA	Toxicologie

**2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Sékou	BAH	Pharmacologie

**3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Dominique Patomo	ARAMA	Pharmacie chimique
2	Mody	CISSE	Chimie thérapeutique
3	Ousmane	DEMBELE	Chimie thérapeutique
4	Tidiane	DIALLO	Toxicologie
5	Madani	MARIKO	Chimie Analytique
6	Hamadoun Abba	TOURE	Bromatologie

**4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mahamadou	BALLO	Pharmacologie
2	Dalaye Bernadette	COULIBALY	Chimie analytique

3	Blaise	DACKOOU	Chimie Analytique
4	Fatoumata	DAOU	Pharmacologie
5	Abdourahamane	DIARA	Toxicologie
6	Aiguerou dit Abdoulaye	GUINDO	Pharmacologie
7	Mohamed El Béchir	NACO	Chimie analytique
8	Mahamadou	TANDIA	Chimie Analytique
9	Dougoutigui	TANGARA	Chimie analytique

**DER : SCIENCES FONDAMENTALES**

**1. PROFESSEUR/DIRECTEUR DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mouctar	DIALLO	Biologie/ Chef de DER

**2. MAITRE DE CONFERENCES/MAITRE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Lassana	DOUMBIA	Chimie appliquée

**3. MAITRE ASSISTANT/CHARGE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Mamadou Lamine	DIARRA	Botanique-Biologie végétale
2	Abdoulaye	KANTE	Anatomie
3	Boureima	KELLY	Physiologie médicale

**4. ASSISTANT/ATTACHE DE RECHERCHE**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Seydou Simbo	DIAKITE	Chimie organique
2	Modibo	DIALLO	Génétique
3	Moussa	KONE	Chimie Organique
4	Massiriba	KONE	Biologie Entomologie

**CHARGES DE COURS (VACATAIRES)**

N°	PRENOMS	NOM	SPECIALITE
1	Cheick Oumar	BAGAYOKO	Informatique
2	Babou	BAH	Anatomie

3	Souleymane	COULIBALY	Psychologie
4	Yacouba M	COULIBALY	Droit commercial
5	Bouba	DIARRA	Bactériologie
6	Moussa I	DIARRA	Biophysique
7	Babacar	DIOP	Chimie organique
8	Aboubakary	MAÏGA	Chimie organique
9	Modibo	SANGARE	Anglais
10	Satigui	SIDIBE	Pharmacie vétérinaire
11	Sidi Boula	SISSOKO	Histologie-embryologie
12	Fana	TANGARA	Mathématiques
13	Djénébou	TRAORE	Sémiologie et Pathologie médicale
14	Mamadou B	TRAORE	Physiologie
15	Boubacar	ZIBEÏROU	Physique

**Bamako, le 07 septembre 2021**

**P/Le Doyen PO  
P/Le Secrétaire Principal PO  
Le Chargé des examens**

**Dr Issa COULIBALY  
Maître-assistant**



## **Dédicaces**

### **Louange à ALLAH,**

Je rends grâce à Allah le Tout Puissant, le Clément et le Miséricordieux pour nous avoir permis de mener à bien ce travail et pour nous avoir assisté en toutes circonstances et en tous lieux.

**A mon feu père Ousmane Diarra**, nul ne peut contre la volonté divine, même si je t'aime de tout mon cœur, je n'ai pas pu te garder auprès de moi, ce moment allait être un moment de gloire pour toi, ton absence a laissé un très grand vide en moi. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, tu es fière de ta fille Puisse Dieu, le tout Puissant, t'avoir en sa sainte miséricorde !

**A ma mère Badiallo Diallo**, toi qui m'as donné le souffle de vie, toi qui m'as élevé dans la sérénité du cœur, toi qui m'as nourri et m'as éduqué. Que ce travail soit la récompense de tant d'amour, de sacrifices et de tant de patience pour toi. Puisse l'Eternel t'accorder une longue vie afin que je puisse te témoigner tout mon amour et ma gratitude. Merci pour tout ce que tu fais pour moi.



## REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements

**A mes mamans Hawa DOUMBIA (paix a son âme) et Fanta SIDIBE**, recevez ici ma profonde gratitude

**A mon frère Badra Aliou Diarra**, si j'en suis là aujourd'hui, c'est grâce à ton regard bienveillant sur moi qui m'a aidée à me tenir droit, à grandir comme il faut.

Ta tendresse, ton soutien tant sur le plan financier, matériel et physique ne nous a jamais fait défaut. Qu'Allah te le rend ici-bas et dans l'au-delà. Je te dédie ce travail et te rends grâce pour ton assistance constante.

**A tous mes frères et sœurs**, j'ai toujours pu compter sur vous. Vos soutiens ne m'ont jamais fait défaut et soyez rassurés du mien car unis pour le meilleur et le pire nous sommes condamnés à œuvrer main dans la main pour soulever haut et fort le flambeau de la famille. Ce travail est le fruit de notre fraternité. Que nos liens fraternels se resserrent davantage.

**A mon très cher Abdoul Karim Malle**, tu m'as accordé ton soutien, ton affection, ta compréhension tout le long de ce travail. Tes encouragements n'ont jamais cessé. Depuis que je t'ai connu, tu n'as cessé de me soutenir et de m'épauler. Ton amour ne m'a procuré que confiance et stabilité. Je remercie le bon dieu qui a croisé nos chemins. Puisse-t-il nous procurer santé et longue vie.

### **A ma Famille**

Je ne saurais oublier les soutiens que vous m'avez apportés. Que ce travail soit la récompense de vos efforts déployés.

**A tous mes enseignants du primaire au secondaire à tout le corps professoral de la Faculté de pharmacie (FAPH)**, Vous m'aviez dispensé des cours de qualité. Merci pour tout ce que vous avez fait pour ma formation. Que Dieu vous récompense et vous donne longue vie.

**Au Pr Mahamadou Diakité**, pour m'avoir accueilli à bras ouvert au sein de son unité de recherche. Merci pour votre humanisme et votre encouragement.

**Au Dr Sory I Diawara**, merci pour votre contribution de qualité pour la réalisation de ce travail. Votre encadrement et vos précieux conseils m'ont guidé tout au long de l'élaboration de ce travail. Soyez rassurer de notre reconnaissance pour tous vos soutiens.

**Au Dr Drissa Konate**, vous avez été pour nous un père et un grand frère. Vous nous avez passionnés avec votre leadership, votre rigueur dans le travail, votre respect et votre patriotisme. Ces qualités font de vous un homme exceptionnel. En présentant ce modeste travail, j'espère m'être approché de vos attentes. Encore merci de votre franche collaboration.

**Au Dr Seidina A.S. Diakité**, pour votre générosité, votre sympathie, votre dévouement, votre formation et votre soutien durant tout le long de ce travail, que Dieu vous récompense.

**AU Dr Dominique Arama**, votre aide a été capitale dans la réalisation de ce travail et j'espère que vous en serez fier. Retrouvez ici ma profonde gratitude et reconnaissance.

**Au Dr Bourama Keita**, merci pour votre disponibilité, votre sens de responsabilité et votre soutien sans faille. Soyez en remercier avec toute ma gratitude.

**Au Dr Oumou Coulibaly**, merci pour le soutien et l'effort consentis pour la réalisation de ce document.

**A toute l'équipe de l'Unité d'Immunogénétique & Parasitologie du Centre International d'Excellence en Recherche (ICER-Mali)**, merci pour vos conseils, vos soutiens et vos encouragements, vos gentillesse, vos disponibilités et vos bienveillances. Recevez ici mes sincères salutations ainsi que ma reconnaissance.

#### **A mes aînés et collègues thésards**

Tous, vous avez répondu présent et avec enthousiasme à mes appels pour me servir le long de ce travail. Je vous souhaite plein de succès dans la vie.

**A mes amies de la Faculté de Pharmacie**, Aminata Goro, Rouguiatou Diop, Adam Dombia, Aissata Diall, Aissata Sangaré, Zeina Khalil pour vos aides, vos humours et vos amitiés manifestées tout au long de nos études et dans ce travail. Qu'ALLAH renforce encore plus ce lien.

**A mes amis et collaborateurs du labo** : Dr Abdouramane Traoré, M. Abdourhamane Cissé, Dr Salimata Kanté et Dr Assitan Dembélé, M.Kathrino Mouhamedou ce travail est le vôtre, recevez mes sincères remerciements.

**Au Dr Clément Banou**, Pharmacien, Promoteur de la Pharmacie la Référence votre abord facile, votre esprit critique, votre humanisme, votre pragmatisme font de vous un homme exemplaire pour votre hospitalité.

**Au personnel de la pharmacie la Référence**, merci pour votre collaboration et votre soutien

**Aux personnels de la FMOS/FAPH**, pour l'enseignement reçu et votre disponibilité tout au long de ma carrière universitaire

## **HOMMAGES AUX HONORABLES MEMBRES DU JURY**

### **A notre Maître et Président du jury**

#### **Professeur Saïbou MAIGA**

- Professeur Honoraire en Législation Pharmaceutique à la Faculté de Pharmacie ;
- Membre du comité Ethique de la FMOS/FAPH ;
- Directeur Adjoint de la Revue Mali Médical ;
- Chevalier de l'Ordre du Mérite de la Santé du Mali ;
- Médaille d'argent du Mérite National Effigié Abeille.

Cher Maître,

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury malgré vos multiples préoccupations. Nous avons admiré vos qualités scientifiques, humaines et pédagogiques. Votre gentillesse et votre amour pour le travail bien fait, font de vous un homme apprécié. En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez trouver ici cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

**A notre Maître et juge : Docteur Thomas COULIBALY**

- Spécialiste en Neurologie ;
- Praticien hospitalier au CHU du Point ;
- Maître-assistant en Neurologie à la FMOS ;
- Titulaire d'un certificat de neuroscience ;
- Membre de la société Malienne de Neurosciences.

Cher maître,

Nous sommes honorés de vous compter dans ce jury et de pouvoir bénéficier de votre apport pour l'amélioration de la qualité de ce travail. Votre disposition, votre simplicité, votre rigueur scientifique, ont forcé notre admiration et font de vous un exemple à suivre.

Trouvez ici cher maître, le témoignage de notre gratitude et de notre plus grand respect.

**A notre Maître et juge : Docteur Souleymane dit Papa COULIBALY**

- Spécialiste en Psychiatrie ;
- Maître-Assistant à la FMOS.

Cher Maître,

Vos qualités humaines et scientifiques, votre modestie et votre amour du travail bien fait nous laisse sans mots. Nous avons été marqués par la qualité de votre démarche diagnostique qui fait de vous un homme de qualité exceptionnelle. Apprendre à vos côtés fut un immense honneur. Acceptez ici cher maître, toute notre reconnaissance.

**A notre maitre et juge : Docteur Karim TRAORE**

- Pharmacien ; Assistant en Pharmacologie a la FAPH du MALI ;
- Master en neuro pharmacologie ;
- PhD en pharmacologie.

Cher Maître,

Merci de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail en acceptant de prendre part au jury.

Votre simplicité, votre amour pour le travail bien fait imposent respect et admiration.

Permettez-nous cher Maitre de vous adresser l'expression de nos sentiments les plus distingués.

**A notre Maître et Co-directeur**

**Docteur Seidina A. S. DIAKITE**

- Docteur en Pharmacie ;
- PhD en immunologie ;
- Maître-assistant en Immunologie à la FAPH.

Cher Maître,

Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos qualités humaines et scientifiques.

Votre disponibilité constante et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître respecté et respectable.

Permettez-nous, cher Maître, de vous adresser l'expression de notre immense gratitude et de nos sincères remerciements.



## **A notre Maître et Directeur de Thèse**

### **Pr Mahamadou DIAKITE**

- PhD en Immunogénétique à l'Université d'Oxford ;
- Vice-recteur de l'USTTB ;
- Directeur Scientifique Adjoint du Centre Universitaire de Recherche Clinique ;
- Secrétaire Permanent du Comité d'Ethique de l'USTTB.

### **Cher Maître,**

Vous nous avez fait un immense honneur en nous acceptant dans votre équipe de recherche médicale. Tout au long de ce travail, nous avons apprécié vos grandes qualités scientifiques et humaines, vos enseignements et surtout votre sens élevé de la responsabilité et de la rigueur dans le travail font de vous un exemple à suivre.

Cher Maître, veuillez recevoir l'expression de notre immense gratitude.

## Liste des abreviations

<b>AINS</b>	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
<b>ANSM</b>	Agence Française de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
<b>AP</b>	Années-Personnes
<b>APCA</b>	Association Africaine de Soins Palliatifs
<b>CDC</b>	Centers for Disease Contrôle (Centres de contrôle et de prévention des maladies)
<b>CHU</b>	Centre hospitalier universitaire
<b>CNCP</b>	Commission nationale de la certification professionnelle
<b>CNOS</b>	Centre National d'Odonto Stomatologie
<b>CSAP</b>	
<b>A</b>	Centres de Soins d'Accompagnement et de Prevention en Addictologie
<b>DCNC</b>	Douleurs Chroniques Non cancéreuse
<b>DSM-5</b>	Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux
<b>EMM</b>	Equivalents Milligrammes de Morphine C
<b>FAPH</b>	Faculté de Pharmacie
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Administration des denrées alimentaires et des médicaments)
<b>FMOS</b>	Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie
<b>GBD</b>	Global Burden of Disease (charge mondiale de morbidité)
<b>HCV</b>	Virus de l'Hépatite C
<b>HDB</b>	Hôpital de Dermatologie de Bamako
<b>ICER</b>	Centre International pour l'Excellence dans la Recherche
<b>LI</b>	Libération Immédiate
<b>LP</b>	Libération Prolongée
<b>MME</b>	Morphine Milligram Equivalent
<b>MOR</b>	Mu Opioid Receptor (Récepteur Opioïde Mu)
<b>MRTC</b>	Malaria Research and Training Center (Centre de Recherche et de Formation sur le Paludisme)
<b>OCS</b>	Office Central des Stupéfiants
<b>OICS</b>	Organe International de Contrôle des Stupéfiants
<b>OMS</b>	L'Organisation Mondiale de la Santé
<b>PRFM</b>	Pays à Revenu Faible et Intermédiaire

## Connaissances et attitudes face aux opioïdes

<b>PWID</b>	People Who Inject Drugs (Personnes qui s'injectent des drogues)
<b>SB</b>	Solution Buvable
<b>TAO</b>	Traitement aux Agonistes Opioïdes
<b>TB</b>	Tuberculose
<b>TCA</b>	Trouble des Conduites Alimentaires
<b>TPO</b>	ThyroPérOxydase
<b>TSO</b>	Traitement de Substitution aux Opiacés
<b>TUO</b>	Trouble de l'Usage des Opioïdes
<b>USTTB</b>	Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine

## Table des matières

<b>1. Introduction .....</b>	<b>23</b>
2. Objectifs .....	27
2.1. Objectif général.....	27
2.2. Objectifs spécifiques.....	27
<b>3. Généralités sur les opioïdes .....</b>	<b>28</b>
3.1. Antalgiques opioïdes .....	28
3.1.1. Paliers de douleur selon l’OMS .....	30
3.1.2. Types de douleurs indiquées.....	32
3.2. Utilisations thérapeutiques des opioïdes.....	32
3.3. Trouble lié à l’usage de substances.....	33
3.3.1. Abus d'une substance .....	34
3.3.2. Dépendance à une substance.....	35
3.3.3. Norme diagnostique .....	36
3.4. Épidémiologie de l'usage extra-médical d'opioïdes et de la dépendance aux opioïdes .....	36
3.5. Prévalence de la dépendance aux opioïdes.....	37
3.6. Évolution de la dépendance aux opiacés.....	39
3.7. Facteurs de risque de la dépendance aux opiacés .....	40
3.8. Problèmes comorbides de toxicomanie et de santé mentale .....	40
3.9. Surdose d'opioïdes.....	40
3.10. Dépendance aux opioïdes .....	42
3.11. Prévalence du surdosage fatal des opioïdes .....	45
3.12. Mécanismes du surdosage en opioïdes .....	46
3.13. Facteurs de risque de surdose fatale liée aux opioïdes .....	46
3.14. Autres méfaits sanitaires et sociaux chez les personnes consommant des opioïdes .....	47
3.14.1. Méfaits non-mortels chez les personnes dépendantes aux opiacés .....	47
3.14.2. Mortalité chez les personnes consommant des opioïdes illicites et des opioïdes prescrits pour des douleurs chroniques .....	48
3.15. Réduire les méfaits chez les personnes qui consomment des opioïdes .....	48
3.15.1. Impact du traitement par méthadone ou buprénorphine sur les résultats .....	48
3.15.2. Directives relatives au traitement par agonistes opioïdes (TAO) pour le traitement de la dépendance aux opioïdes.....	49
3.16. Offre actuelle du TAO dans le monde.....	51
3.17. Améliorer l'accès, la rétention et les résultats du traitement par agonistes opioïdes .....	52
3.18. Dérivés de l’opium, des molécules antidouleur au potentiel addictif très fort. 54	
3.19. Risques de dépendances aux opioïdes.....	55
3.19.1. Prévenir le risque de dépendance.....	56
3.20. Effets sur les nourrissons .....	58

3.21. Opioïdes en début de grossesse .....	59
3.22. Réglementation .....	60
3.23. Règles de prescription des opioïdes .....	60
3.24. Règles de délivrance des opioïdes[153, 154].....	64
3.25. Idées fausses concernant les opioïdes et la toxicomanie.....	65
3.26. Formulations pour la dissuasion de l'abus .....	66
3.26.1. Association de l'agoniste opioïde avec un antagoniste .....	66
3.26.2. Délivrer l'opioïde sous une forme qui ne peut être écrasée et extraite. ....	67
3.26.3. Association de l'opioïde avec une substance qui déclenche une réaction indésirable. ....	67
3.26.4. Développer des promédicaments qui nécessitent une activation enzymatique. ....	67
3.26.5. Facteurs associés au risque de surdose ou de dépendance aux opioïdes .....	67
3.27. Messages clés.....	68
<b>4. Méthodologie .....</b>	<b>71</b>
4.1. Lieu d'étude.....	71
4.2. Type et période d'étude .....	71
4.3. Population d'étude .....	71
4.4. Critères d'inclusion.....	71
4.5. Critères de non-inclusion.....	71
4.6. Echantillonnage .....	72
4.7. Variables mesurées .....	72
4.8. Déroulement de l'étude.....	73
4.9. Gestion des données .....	74
4.10. Considérations éthiques.....	74
<b>5. Résultats.....</b>	<b>75</b>
5.1. Résultats globaux.....	75
5.2. Résultats sur les connaissances et les attitudes .....	76
<b>6. Commentaires et discussion.....</b>	<b>84</b>
<b>7. Limites de notre étude.....</b>	<b>90</b>
<b>8. Conclusion et recommandations.....</b>	<b>90</b>
8.1. Conclusion .....	90
8.2. Recommandations.....	91
<b>9. Références bibliographiques .....</b>	<b>92</b>
<b>10. Fiche signalétique.....</b>	<b>104</b>
<b>11. Annexes.....</b>	<b>107</b>
Liste des médicaments opioïdes [204] .....	113
<b>Serment de Galien .....</b>	<b>114</b>

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1.</b> Liste des antalgiques opioïdes disponibles .....	29
<b>Tableau 2 :</b> Conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes... 62	
<b>Tableau 3.</b> Antalgiques opioïdes pouvant être utilisés chez l'enfant .....	63
<b>Tableau 4.</b> Score de réponse des risques, des indications, des règles de délivrance, des contre-indications, des effets secondaires et des règles de prescription des opioïdes .....	73
<b>Tableau 5.</b> Répartition des enquêtés selon leur statut professionnel .....	76
<b>Tableau 6.</b> Répartition de nos enquêtés selon leurs connaissances sur la réglementation qui encadre la prescription et la délivrance des opioïdes au Mali .....	76
<b>Tableau 7.</b> Répartition selon l'habitude de conseiller ou de prescrire les opioïdes... 77	
<b>Tableau 8.</b> Modalités de délivrance des opioïdes par les internes en pharmacie .....	79
<b>Tableau 9.</b> Répartition des enquêtés selon leurs indications des antalgiques de palier 2 et 3 en fonction du type de douleurs.....	80
<b>Tableau 10.</b> Niveau de connaissance des enquêtés sur les risques de l'opioïdes ...	81
<b>Tableau 11.</b> Niveau de connaissance des enquêtés sur les indications des opioïdes .....	81
<b>Tableau 12.</b> Niveau de connaissance des enquêtés sur les contres indications des opioïdes .....	82
<b>Tableau 13.</b> Niveau de connaissance des enquêtés sur les effets secondaires des opioïdes .....	82
<b>Tableau 14.</b> Niveau de connaissance des enquêtés sur les règles de prescription des opioïdes.....	83
<b>Tableau 15.</b> Connaissances des enquêtés sur les structures qui sont habilitées à la délivrance des opioïdes .....	83

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Paliers de douleur selon l'OMS .....	31
<b>Figure 2.</b> Pays ayant le plus grand nombre de doses quotidiennes définies standardisées (s-DDD) d'analgésiques opioïdes consommées par million de personnes par jour, 2016. ....	33
<b>Figure 3.</b> Consommation d'analgésiques opioïdes dans les pays les plus élevés (en 2016), nombre de doses quotidiennes définies standardisées (s-DDD) d'analgésiques opioïdes consommées par million de personnes par jour, 1990-2016. ....	38
<b>Figure 4.</b> Prévalence estimée de la dépendance aux opioïdes et mortalité par surdose d'opioïdes au cours de l'étude Global Burden of Disease de 2017 [88]. ....	54
<b>Figure 5.</b> Estimation du nombre de décès par overdose d'opioïdes standardisés pour l'âge pour 100 000 habitants .....	54
<b>Figure 6.</b> Evolution des prescriptions en France et des décès aux Etats-Unis [142]. ....	57
<b>Figure 7.</b> Types d'opioïdes conseillés ou prescrits par nos enquêtés .....	77
<b>Figure 8.</b> Motivations de recours aux opioïdes par les internes en médecine et les médecins généralistes.....	78

## 1. Introduction

Les opioïdes désignent l'ensemble des molécules agissant sur les récepteurs de l'opium. Ce sont des molécules synthétiques ou semi-synthétiques couvrant diverses activités pharmacologiques en fonction des récepteurs opioïdes. Elles sont utilisées en thérapeutique surtout comme antalgique et antitussif. Cependant, l'utilisation prolongée, abusive ou sans supervision médicale peut induire une pharmacodépendance [1], les maladies chroniques neurologique, cardiovasculaires, troubles psychiatriques et les accidents de la voie publique [2], constituant ainsi un problème tant sur la santé individuelle que sur la santé publique. À l'échelle mondiale, environ un demi-million de décès sont attribuables à la consommation de drogues, parmi lesquels plus de 70% sont liés à la consommation des opioïdes dont 30% sont dû aux surdosage [1].

Les opioïdes peuvent être administrés de façon légale par les professionnels de santé dans le cadre d'un traitement antidouleur. Cependant sa consommation illégale dans un cadre non professionnel contribue largement à problème mondial croissant dit du trouble de l'usage des opioïdes (TUO). La consommation d'opioïdes s'est accrue de manière disproportionnée dans les pays à revenu élevé, les pays à faible revenu représentant 6% de la consommation mondiale d'opioïdes [3]. Comme les routes du trafic d'opioïdes ont changé au niveau mondial pour utiliser de plus en plus les routes commerciales africaines, la consommation d'opioïdes pour des indications non cliniques a augmenté dans cette région. Alors que la consommation a souvent commencé chez les fumeurs de cannabis dans les zones proches des lieux d'importation des opioïdes (par exemple, les ports), cette consommation croissante d'opioïdes a touché les travailleurs, les agriculteurs, les jeunes et d'autres personnes, dans les zones rurales comme dans les zones urbaines [4].

A l'origine, l'introduction des opioïdes sur le marché africain visait à les faire passer en contrebande vers des marchés plus rémunérateurs, à savoir l'Europe. Cette stratégie a été couronnée de succès : 87% des saisies illicites d'opioïdes pharmaceutiques dans le monde ont lieu en Afrique [5]. Cette disponibilité a créé des opportunités de ventes locales et, par conséquent, un marché des opioïdes en plein essor en Afrique subsaharienne, facilité par des infrastructures de transport



plus nombreuses (au lieu de devoir traverser de hautes montagnes en Asie centrale) et la promesse de richesse [6].

Les programmes visant à lutter contre l'abus d'opioïdes et la consommation de substances en général sont peu nombreux en Afrique [7]. De même, la disponibilité des professionnels de la santé mentale et de la toxicomanie est insuffisante [8] par rapport aux pays à revenu élevé (14,63 pour 100 000 au Royaume-Uni contre 0,01 psychiatre pour 100 000 en Tanzanie) [9].

Depuis des décennies, la prise en charge insuffisante de la douleur, avec notamment une sous-utilisation des morphiniques, la prescription des antalgiques à base d'opioïdes a bien changé [10]. Les indications de prescriptions se sont assouplies et se sont étendues aux douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC) avec notamment en France, par exemple, les recommandations de Limoges portant sur les douleurs ostéoarticulaires publiées en 1999 et réévaluées en 2010 [11] [12]. La place des opioïdes a également été définie au sein des recommandations pour la prise en charge de la douleur neuropathique [13]. Cependant, le risque de mésusage et notamment d'addiction a fait l'objet de plusieurs publications alarmantes aux États-Unis et a relancé la controverse sur leur utilisation dans la DCNC [14-17]. Déjà, les recommandations deviennent plus strictes aux États-Unis en raison du nombre de décès et de comorbidités engendrées par la mauvaise utilisation des opioïdes forts [18]. Cependant, une réglementation trop stricte risquerait de priver certains patients souffrant de DCNC réfractaires aux autres thérapeutiques, d'un traitement pouvant être bénéfique, entraînant un problème éthique. De ce fait, il devient à ce jour nécessaire d'aider à la bonne prescription des opioïdes forts dans l'indication de la DCNC, afin d'améliorer l'efficacité et la sécurité de la prise en charge des patients avec une prescription scientifiquement étayée.

La consommation des opioïdes expose à un risque d'abus et de dépendance, qu'ils soient faibles ou forts, que le patient soit naïf ou non de traitement opioïde, avec des antécédents de trouble de l'usage de substance ou non, et quelle que soit la durée du traitement. Par conséquent, toute prescription d'antalgique opioïde doit faire objet non seulement d'une réglementation mais aussi d'une surveillance renforcée pour faciliter la prise en charge des risques spécifiques [19]. En effet, dans de nombreux pays, la prescription des opioïdes est strictement règlementée pour minimiser le

risque de dépendance. Au Mali, les molécules opioïdes thérapeutiques sont inscrit sur le tableau B [20]. Le caractère inducteur de pharmacodépendance expose les patients sous opioïdes à une surconsommation entraînant les conséquences sanitaires d'ordres individuel et publique. La consommation d'opioïdes a explosé, au point de devenir un enjeu préoccupant pour les autorités sanitaires mondiales. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à plus de 15 millions le nombre de personnes dépendantes à ces produits à travers le monde [21].

Au Mali la notion de consommation de substance psychoactive a été recensé chez 42,7% des patients avant l'apparition de leur trouble mental[22].

La consommation à des fins non médicales des 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 [23]. Cette situation conduit à une augmentation de la consommation des opioïdes et pourra entraîner une hausse du risque d'intoxication par surdosage aux opioïdes. Le recours accru à ces médicaments dans la prise en charge de la douleur chronique et de la consommation accrue d'opioïdes très puissants émergeant sur le marché des drogues illicites dans plusieurs pays ces dernières années constituent aussi des facteurs de risque la survenue des effets néfastes des opioïdes [1].

Le nombre de personnes soignées pour leur addiction aux opioïdes comme le tramadol a augmenté au cours des dernières années en Afrique de l'ouest, et particulièrement au Mali [24]. Au Mali, les études menées sur les opioïdes ont surtout porté sur la prescription et la délivrance des opioïdes [25, 26], mais très peu d'études ont été menées sur la connaissance des opioïdes par les professionnels de santé. Le niveau de connaissance des agents de santé ainsi que leurs attitudes face à ces produits opioïdes sont déterminant dans la compréhension des prescriptions et usage médicaux qu'ils en font dans leurs activités professionnelles.

Dans les facultés de Médecine et Pharmacie de l'USTTB, les opioïdes à l'instar des autres médicaments classés ne font pas l'objet de cours spécialement dédiés aux règles de prescription et de délivrance. Ils sont enseignés à travers les cours concernant leurs classes thérapeutiques respectives, ce qui ne prennent pas en compte les aspects règlementaires de l'usage des ces médicaments.

## Connaissances et attitudes face aux opioïdes

C'est ainsi que nous nous proposons de mener cette étude auprès des médecins généralistes et les internes des Facultés de Médecine et d'Odontostomatologie et de Pharmacie, de l'Université de Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (USTTB) pour évaluer leurs niveaux de connaissances et leurs attitudes face à ces substances.

## **2. Objectifs**

### **2.1. Objectif général**

Évaluer la connaissance et attitude face aux opioïdes des sortants des facultés de pharmacie, de médecine et d'odontostomatologie de Bamako

### **2.2. Objectifs spécifiques**

- Déterminer le niveau de connaissance des sortants des facultés de pharmacie, de médecine et d'odontostomatologie de Bamako sur les risques, les indications et les contre-indications des opioïdes ;
- Déterminer le niveau de connaissance des sortants des facultés de pharmacie, de médecine et d'odontostomatologie de Bamako sur la réglementation qui encadre la prescription des opioïdes ;
- Déterminer le niveau de connaissance et attitude des sortants des facultés de pharmacie de Bamako sur les conditions de délivrance des opioïdes ;
- Identifier les différents types d'opioïdes conseillé ou prescrit par les médecins généralistes, les internes en pharmacie et en médecine ;
- Déterminer les motifs de conseils et de prescription des opioïdes par les internes en pharmacie, en médecine et les médecins généralistes.

### 3. Généralités sur les opioïdes

#### 3.1. Antalgiques opioïdes

Il existe deux catégories d'antidouleurs : les non-opioïdes, d'usage courant, à l'instar du paracétamol, de l'aspirine et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les opioïdes, un terme générique qui regroupent tous les dérivés de l'opium, qu'ils soient naturels ou de synthèse. Nous parlons d'opiacés pour les antalgiques d'origine naturelle, comme la morphine et la codéine qui sont des extraits du pavot. A ces produits s'ajoutent les opioïdes semi-synthétiques ou synthétiques, tels que le fentanyl, le tramadol ou l'oxycodone.

Les opioïdes constituent un vaste éventail de composés naturels et fabriqués (synthétiques) destinés à soulager la douleur. Ainsi, on distingue trois principaux groupes de médicaments opioïdes :

- **Naturels** : ces médicaments proviennent du liquide recueilli à partir des gousses non mûres de la fleur du pavot commun, par exemple la codéine et la morphine.
- **Semi-synthétiques** : ces opioïdes proviennent de la modification de la structure chimique d'un opioïde naturel, par exemple l'héroïne et l'oxycodone.
- **Synthétiques** : ces composés sont des produits chimiques fabriqués, comme la mépéridine et la méthadone.

Tous les opioïdes produisent des effets semblables. Les principales différences sont la puissance (la quantité de drogue nécessaire pour produire un effet et la durée de celui-ci). Les opioïdes à action rapide doivent être pris tous les trois à six heures pour maintenir l'effet, tandis que les opioïdes à action prolongée doivent être pris moins souvent, soit une ou deux fois par jour. Certaines préparations pharmaceutiques sont conçues pour libérer des opioïdes lentement, de sorte que le médicament doit être pris moins souvent.

Les antalgiques opioïdes sont utilisés dans la prise en charge de la douleur aiguë, notamment pour soulager les malades du cancer et les patients en situation post-opératoire. Au total, les opioïdes regroupent six molécules : la codéine, la morphine,

la poudre d'opium, le fentanyl, le tramadol et l'oxycodone. Toutes ces molécules ont un mécanisme d'action commun. Elles vont activer les récepteurs sensibles aux opioïdes, dont le principal est le récepteur mu. Ce qui revient à dire qu'elles entraîneront toutes à peu près les mêmes effets indésirables. Deux niveaux sont pourtant communément retenus pour répertorier ces molécules. Le niveau 2 dit faible, qui concerne la poudre d'opium, la codéine et le tramadol, et le niveau 3 considéré comme fort, qui regroupe la morphine, l'oxycodone et le fentanyl.

**Tableau 1.** Liste des antalgiques opioïdes disponibles

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Voie d'administration	Dosages
<b>Prescription médicale obligatoire</b>			
Codéine + paracétamol	Algicalm <sup>®</sup> , Algisedal <sup>®</sup> , Codoliprane <sup>®</sup> , Claradol codéiné <sup>®</sup> , Compralgy <sup>®</sup> , Dafalgan codéiné <sup>®</sup> , Gaosedal <sup>®</sup> , Klipal codéiné <sup>®</sup> , Lindilane <sup>®</sup>	Orale	20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg
Codéine + ibuprofène	Antarène codéiné <sup>®</sup>	Orale LI	30 mg, 60 mg
Codéine + paracétamol + aspirine	Novacetol <sup>®</sup>	Orale LI	10 mg
Codéine + paracétamol + caféine	Migralgine <sup>®</sup> , Prontalgine <sup>®</sup>	Orale LI	20 mg
Codéine + aspirine + caféine	Sedaspir <sup>®</sup>	Orale LI	20 mg
Dihydrocodéine	Dicodin <sup>®</sup>	Orale LP	40 mg
Nalbuphine	Nalpain <sup>®</sup> et génériques	Injectable	20 mg/2 ml
Opium (poudre d')	Lamaline <sup>®</sup> , Izalgi <sup>®</sup>	Orale LI Rectale	10 mg, 25 mg 15 mg
Tramadol	Topalgic <sup>®</sup> , Contramal <sup>®</sup> , et génériques	Orale SB Orale LI Orale LP	100 mg/ml 50-100 mg 50-100-150-200-300 mg
Tramadol	Topalgic <sup>®</sup> , Tramadol <sup>®</sup> , Lavoisier <sup>®</sup>	Injectable	50 mg/ml, 100 mg/ml, 100 mg/2ml

Tramadol + paracétamol	Ixprim <sup>®</sup> , Zaldiar <sup>®</sup> et génériques	Orale LI	37,5 mg, 75 mg
Tramadol + dexkétoprofène	Skudexum <sup>®</sup>	Orale LI	75 mg
<b>Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée</b>			
Buprénorphine	Temgesic <sup>®</sup>	Sublinguale	0,2 mg
Fentanyl à action prolongée	Durogesic <sup>®</sup> , Matrifen <sup>®</sup> et génériques	Transdermique	12-25-50-75-100 µg/heure
Fentanyl à action rapide (citrate de)	Abstral <sup>®</sup> , Breakyl <sup>®</sup> , Instanyl <sup>®</sup> , Recivit <sup>®</sup> , Actiq <sup>®</sup> , Effentora <sup>®</sup> , Pecfent <sup>®</sup>	Transmuqueux	100 à 1200 µg
Hydromorphone	Sophidone <sup>®</sup>	Orale LP	4 mg, 8 mg, 16 mg, 24 mg
Morphine (chlorhydrate/ sulfate de)	Lavoisier <sup>®</sup> , Renaudin <sup>®</sup> , Aguetant <sup>®</sup> , Cooper <sup>®</sup>	Injectable	0,1-1-10-20-40-50 mg/ml
Morphine (sulfate de)	Actiskénan <sup>®</sup> , Sevredol <sup>®</sup> , Oramorph <sup>®</sup>	Orale SB  Orale LI	10 mg/5 ml, 20 mg/1 ml, 30 mg/5 ml, 100 mg/5 ml 5-10-20-30 mg
Morphine (sulfate de)	Skénan LP <sup>®</sup> , Moscontin <sup>®</sup>	Orale LP	10-30-60-100-200 mg
Oxycodone	Oxynorm <sup>®</sup> , Oxynormoro <sup>®</sup> et génériques	Orale SB  Orale LI  Injectable	10 mg/ml 5-10-20 mg 10-50 mg/ml
Oxycodone	Oxycontin <sup>®</sup> et génériques	Orale LP	5-10-15-20-30-40-60- 80-120 mg
Péthidine	Péthidine <sup>®</sup> Renaudin <sup>®</sup>	Injectable	50 mg/ml
Tapentadol	Palexia <sup>®</sup>	Orale	50-75-100 mg

Pour la voie orale : **SB** : solution buvable ; **LI** : libération immédiate ; **LP** : libération prolongée

### 3.1.1. Paliers de douleur selon l'OMS

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a défini 3 paliers de la douleur avec une prise en charge par des antalgiques de plus en plus forts :

> **Palier 1 (douleur faible à modérée)** : le paracétamol, l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

> **Palier 2 (douleur modérée à sévère)** : les opioïdes faibles avec deux molécules, le tramadol et la codéine (le dextropropoxyphène que l'on trouvait dans le Di-Antalvic® a été interdit en raison d'effets secondaires graves).

> **Palier 3 (douleur intense)** : la morphine et les morphiniques, notamment le fentanyl et l'oxycodone.

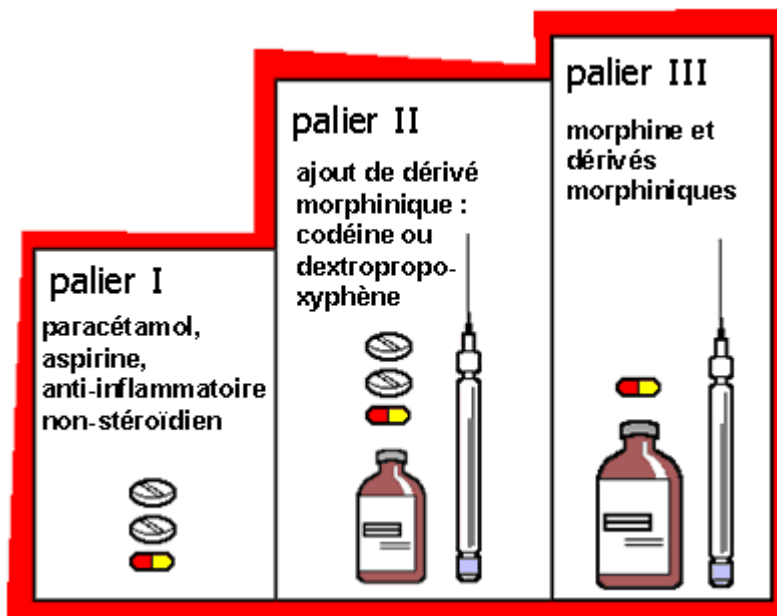


Figure 1. Paliers de douleur selon l'OMS

*Une hiérarchie qui fait débat.* Elaborée en 1986 par l'Organisation mondiale de la santé, elle ne s'applique qu'à la prise en charge de la douleur induite par le cancer. Elle n'a aucune valeur dans les autres situations et ce n'est pas sa seule limite[27, 28]. Ce classement peut laisser croire à une certaine innocuité des molécules du niveau dit faible. Or si elles sont prises à des doses importantes, elles auront les mêmes effets délétères que les molécules du niveau 3[29].

C'est la dose qui fait le poison, disait déjà le médecin Paracelse, au XVI<sup>e</sup> siècle. Une observation qui n'a rien perdu de sa pertinence eu égard à la crise sanitaire majeure qui sévit aux Etats-Unis, à cause des opioïdes.



### 3.1.2. Types de douleurs indiquées

**Les antalgiques opioïdes faibles** sont indiqués dans les douleurs aiguës modérées à intenses soit après échec des antalgiques non-opioïdes, soit si la douleur nécessite une prise en charge par un opioïde. Certains peuvent également être utilisés dans le traitement de douleurs chroniques (dihydrocodéine et tramadol).

**Les antalgiques opioïdes forts** sont indiqués dans les douleurs plus intenses et préférentiellement après échec des antalgiques opioïdes faibles. Certains sont indiqués uniquement dans les douleurs aiguës (péthidine et tapentadol) et d'autres dans les douleurs aiguës et chroniques (morphine et oxycodone). Compte-tenu de sa présentation en "patch", le fentanyl à action prolongée est réservé à la prise en charge de la douleur chronique sévère nécessitant une administration continue.

L'hydromorphone et le fentanyl à action rapide ou transmuqueuse sont deux opioïdes réservés aux douleurs d'origine cancéreuse [30, 31]. Ce dernier ne peut être utilisé que dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes utilisant des morphiniques pour traiter les douleurs chroniques d'origine cancéreuse par ailleurs contrôlées par un traitement de fond opioïde [32].

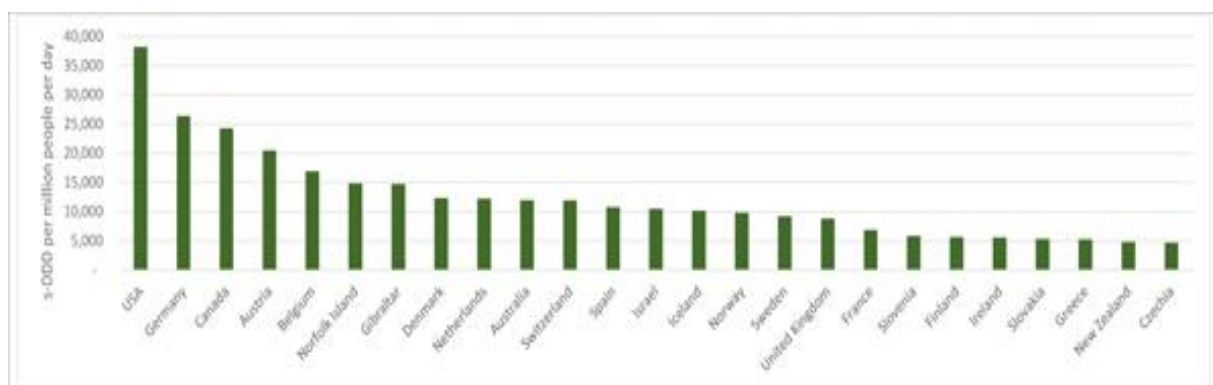
Bien que le type de douleur ne soit pas toujours précisé dans les indications, sur la base des données disponibles, le service médical rendu de la buprénorphine, du fentanyl à action prolongée, de la morphine et de l'oxycodone était important dans la prise en charge des douleurs intenses et/ou rebelles d'origine cancéreuse, neuropathique ou post-opératoire et rencontrées dans l'arthrose du genou ou de la hanche et dans la lombalgie chronique comme traitement de dernier recours après échec des autres mesures médicamenteuses et physiques [33]. En revanche, le SMR est insuffisant dans les autres situations de douleurs chroniques non cancéreuses et non neuropathiques, notamment dans les rhumatismes inflammatoires chroniques représentés principalement par la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite [33].

### 3.2. Utilisations thérapeutiques des opioïdes

L'OMS considère les opioïdes comme des médicaments essentiels pour la douleur aiguë et cancéreuse, les soins palliatifs et la dépendance aux opioïdes [34]. Dans

certains pays, notamment aux États-Unis et au Canada, la prescription d'opioïdes pour un large éventail de douleurs chroniques non-cancéreuses (DCNC) a considérablement augmenté au cours des deux dernières décennies. Les preuves de l'utilisation à long-terme des opioïdes pour la DCNC sont limitées [35, 36] et font l'objet d'une controverse considérable.

Les données de l'Organe international de contrôle des stupéfiants (OICS) sur l'utilisation des opioïdes pharmaceutiques au niveau des pays (figure2) montrent que l'utilisation des analgésiques opioïdes est faible en Afrique, en Asie, en Amérique centrale, dans les Caraïbes, en Amérique du Sud, en Europe de l'Est et du Sud-Est8.



**Figure 2.** Pays ayant le plus grand nombre de doses quotidiennes définies standardisées (s-DDD) d'analgésiques opioïdes consommées par million de personnes par jour, 2016.

Dans les pays où la consommation d'opioïdes est la plus élevée (figure2), la plupart des utilisations concernent la DCNC. Les États-Unis dépassent de loin les autres nations, consommant 68 % des analgésiques opioïdes prescrits dans le monde entre 2011-2013 [37]. Ces niveaux de sur-prescription sont en partie responsables de l'augmentation sans précédent de la dépendance aux opioïdes et des surdoses aux États-Unis [37].

### 3.3. Trouble lié à l'usage de substances

Les troubles liés à l'utilisation de substances se divisent en deux catégories : les troubles liés à l'utilisation d'une substance et les troubles induits par une substance. L'abus d'une substance et la dépendance à une substance sont les deux types de

troubles liés à l'utilisation d'une substance. Les troubles liés à l'utilisation d'une substance est l'affection ouvrant droit à pension. Il est question des troubles induits par une substance dans les parties B et C des considérations relatives au droit à pension de la présente ligne directrice.

Dans ce travail, le terme substance peut renvoyer à une substance donnant lieu à un abus, à une médication ou à un toxique.

### **3.3.1. Abus d'une substance**

#### **3.3.1.1. Critères A**

Selon la 4<sup>e</sup> édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux - Texte révisé de l'American Psychiatric Association[38], la dépendance à une substance est un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- utilisation répétée de substances conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de substances, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères)
- utilisation répétée de substances dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance)
- problèmes judiciaires liés à l'utilisation de substances (p. ex. arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de substances)
- utilisation continue de substances malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des substances (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

### **3.3.1.1. Critères B**

Les symptômes n'ont jamais satisfait aux critères de la dépendance à une substance.

### **3.3.2. Dépendance à une substance**

Le DSM-5 n'a pas apporté de changement à la définition de la dépendance à une substance décrite dans le DSM-IV.

Selon le DSM-IV-TR, la dépendance à une substance est un mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins trois des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
- besoin de quantités notablement plus fortes d'une substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
- effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'une substance
- sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
- syndrome de sevrage\* caractéristique de la substance
- la substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex. consulter plusieurs médecins ou parcourir de longues distances en voiture), à utiliser la substance ou à récupérer de ses effets
- des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importants sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

### **3.3.3. Norme diagnostique**

Un diagnostic doit avoir été posé par un praticien qualifié (un médecin de famille ou un psychiatre) ou un psychologue agréé. Le diagnostic est fondé sur un examen clinique. Les documents à l'appui doivent être aussi complets que possible et satisfaire aux critères diagnostiques énoncés dans le DSM-IV-TR.

### **3.4. Épidémiologie de l'usage extra-médical d'opioïdes et de la dépendance aux opioïdes**

Les tendances en matière d'usage extra-médical et de dépendance aux opioïdes varient d'un pays à l'autre. L'héroïne produite illicitement est traditionnellement le principal opioïde utilisé à des fins extra-médicales. Les exceptions notables ont été les pays sources et leurs proches voisins comme l'Afghanistan et l'Iran, où l'opium a été le plus répandu et où la consommation et l'injection d'héroïne sont désormais en augmentation [39]. Dans de nombreuses régions d'Amérique du Sud, du Moyen-Orient et d'Afrique, des opioïdes comme le tramadol sont prescrits pour soulager la douleur. Des rapports font également état d'un usage extra-médical important du tramadol, accompagné de dépendance, d'overdose et de décès [40]; certains suggèrent qu'il s'agit en grande partie de tramadol produit de manière illicite [41]. De même, les problèmes liés à l'usage extra-médical de la codéine en vente libre seraient courants au Nigeria, au Kenya, au Zimbabwe et au Tchad [42].

Il existe des preuves que des quantités substantielles d'opioïdes, y compris de fentanyl, sont fabriquées illicitement au Mexique[43], en Chine et en Inde [44]. Dans les pays à revenu élevé, l'augmentation de la prescription d'opioïdes pour la CNCP a entraîné une dépendance iatrogène et une augmentation ultérieure de l'utilisation illicite d'opioïdes, notamment aux États-Unis et au Canada. Des années 1990 à 2011 environ [45], la promotion agressive, la sous-réglementation et la prescription excessive d'opioïdes pharmaceutiques ont entraîné une augmentation considérable de la dépendance aux opioïdes et des décès par surdose [46]. Aux États-Unis, des interventions ont été introduites à partir de 2010 [47] pour réduire l'offre et l'utilisation extra-médicale des opioïdes prescrits (par exemple, des limites à la prescription, des programmes de surveillance des prescriptions, des lois sur les "usines à pilules", des reformulations dissuasives d'abus). Ces mesures privilégiaient la réduction de l'offre

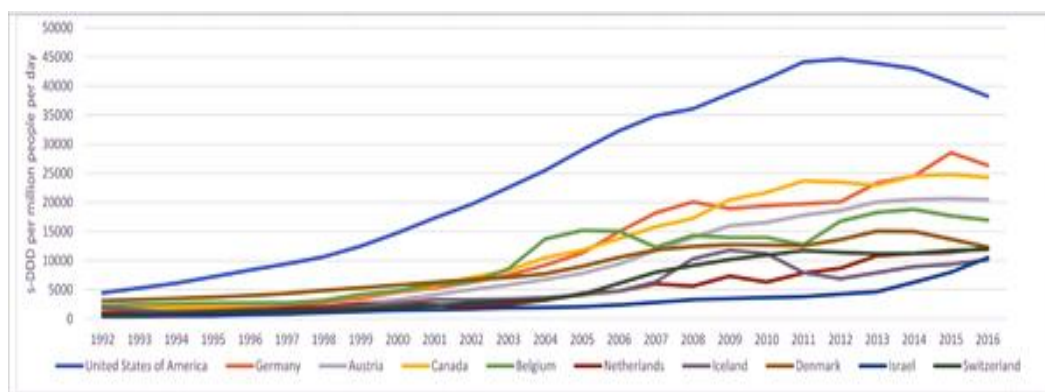
au détriment de la réduction de la demande et de l'accès aux interventions pour les personnes ayant développé un usage problématique des opioïdes.

A partir de la fin des années 2000 [45], on a assisté à une augmentation de l'offre d'héroïne et à des transitions vers la consommation et l'injection d'héroïne [48-50]. Une "troisième vague" à partir de 2013 [51] environ a impliqué un afflux d'opioïdes synthétiques très puissants tels que le fentanyl fabriqué illicitement [51-53].

La gravité du problème des opioïdes a réduit l'espérance de vie des adultes aux États-Unis pendant deux années consécutives, une première depuis 1964. En Colombie-Britannique, au Canada, la consommation accrue de fentanyl et de carfentanyl a réduit l'espérance de vie malgré l'accès aux soins de santé universels et à des services considérables de réduction des risques et de traitement. Des changements similaires, mais beaucoup moins spectaculaires, ont été observés dans la prescription d'opioïdes, l'utilisation d'opioïdes illicites et les surdoses dans certains autres pays [54].

### **3.5. Prévalence de la dépendance aux opioïdes**

L'étude *Global Burden of Disease* (GBD, charge mondiale de morbidité) a estimé la prévalence nationale, régionale et mondiale de la dépendance aux opioïdes en 2017 [55] (figure 3). À l'échelle mondiale, le taux de dépendance aux opioïdes normalisé selon l'âge était de 510 personnes pour 100 000 habitants (intervalle d'incertitude à 95 % [IU] 430-605 ; 40,5 millions de personnes, IU 95 % 34,3-47,9 millions). La prévalence estimée la plus élevée en 2017 se situait aux États-Unis (taux standardisé sur l'âge de 1 347 personnes pour 100 000 habitants (intervalle d'incertitude de 95 % [UI] 1 136-1 609 ; 4,8 millions de personnes, 95 % UI 4,1-5,6 millions). Des taux élevés de dépendance aux opiacés ont également été estimés au Moyen-Orient et en Asie de l'Est.



**Figure 3.** Consommation d'analgésiques opioïdes dans les pays les plus élevés (en 2016), nombre de doses quotidiennes définies standardisées (s-DDD) d'analgésiques opioïdes consommées par million de personnes par jour, 1990-2016.

**Source :** Données fournies par l'Organe international de contrôle des stupéfiants. Moyennes mobiles sur trois ans utilisés. Les analgésiques opioïdes comprennent la codéine, le dextropropoxyphène, la dihydrocodéine, le fentanyl, l'hydrocodone, l'hydromorphone, la morphine, la kétobémidone, l'oxycodone, la péthidine, la tilidine et la trimépéridine.

Il est important de noter qu'il existe des lacunes dans la communication des données par les États membres et qu'il peut y avoir des différences dans la qualité des données communiquées entre les pays. Voir l'annexe C du guide sur l'évaluation des besoins de substances placées sous contrôle international [56] . Veuillez noter que ces chiffres portent sur un sous-ensemble d'opioïdes utilisés pour l'analgésie et ne comprennent pas la liste complète des stupéfiants figurant dans les rapports annuels de l'OICS.

Toutes les personnes qui consomment des opioïdes de manière extra-médicale ne développent pas forcément une dépendance aux opioïdes [57]. Une enquête de 1991 auprès de la population américaine a suggéré qu'environ une personne sur quatre ayant consommé des opioïdes (principalement de l'héroïne) avait développé une dépendance à un moment donné avant l'entretien [58], tandis qu'une étude britannique ajustant les biais potentiels a estimé que deux consommateurs d'héroïne sur trois pouvaient devenir dépendants [57]. Une étude récente d'enquêtes américaines sur la population sur une période de 15 ans suggère qu'environ 30 % des personnes ont développé une dépendance à l'héroïne dans l'année qui a suivi le

début de la consommation [59]. Une enquête de 2011 auprès de la population iranienne a révélé que la moitié (49 %) des personnes ayant consommé des opioïdes (principalement de l'opium) au cours de l'année écoulée étaient dépendantes des opioïdes [60].

La dépendance peut également être spécifique au contexte : une étude fondamentale de 1974 sur les vétérans américains de la guerre du Vietnam a révélé qu'un sur trois avait consommé de l'héroïne au Vietnam, et que 59 % d'entre eux étaient dépendants pendant cette période, mais que 98 % étaient sortis de leur dépendance à leur retour aux États-Unis [61].

Les estimations du risque de développer une dépendance aux opiacés chez les personnes à qui l'on prescrit des opiacés varient considérablement. Dans les études portant sur les personnes à qui l'on a prescrit des opioïdes pour n'importe quel type de douleur, le risque médian de développer une dépendance a été estimé à 5 % (fourchette de 0 à 31 %) [62]; parmi les personnes atteintes de CNCP à qui l'on a prescrit des opioïdes à long terme dans le cadre des soins primaires, les estimations varient entre 3 et 26 % [36].

Une revue systématique (n=15, principalement des enquêtes américaines) a estimé que 15% des personnes ayant consommé des opioïdes à des fins extra-médicales au cours de l'année écoulée (95%CI 14-17%) pourraient être dépendantes [63].

### **3.6. Évolution de la dépendance aux opiacés**

La dépendance aux opiacés se caractérise par une affection chronique et récidivante, avec des périodes de consommation active, d'abstinence et de rechute sur des années ou des décennies, entrecoupées de périodes de traitement et/ou d'incarcération [64]. Ces périodes exposent les individus à des risques accrus de conséquences négatives graves. Il existe un risque élevé de mortalité par surdose [65, 66], lors de l'initiation ou de l'arrêt du traitement, ou lorsque la tolérance est réduite après une période d'abstinence, d'arrêt du traitement et de libération de l'incarcération.

Il existe peu d'études sur l'histoire naturelle de la dépendance aux opiacés pharmaceutiques. Certaines données provenant des États-Unis suggèrent un risque



élevé de transition de l'usage extra-médical d'opioïdes sur ordonnance vers l'héroïne injectable [48-50].

### **3.7. Facteurs de risque de la dépendance aux opiacés**

Les facteurs de risque comprennent la génétique, le début de la vie et l'environnement. Les facteurs de risque sociaux et contextuels de la consommation extra-médicale d'opioïdes sur ordonnance et d'opioïdes illicites [67] comprennent : la disponibilité des médicaments, la consommation de substances par les pairs [60, 68, 69]; les normes sociales relatives à la consommation de substances [70] ; les expériences négatives vécues dans l'enfance, notamment le désavantage social, les antécédents familiaux de consommation de drogues [71], la maltraitance dans l'enfance [72], les conflits parentaux [73] et les relations parentales problématiques [60, 74-77]. Les facteurs de risque individuels comprennent le fait d'être un homme, les troubles extériorisés dans l'enfance [78] et un faible niveau d'instruction [79]. La toxicomanie est partiellement héréditaire, mais il s'agit probablement d'une disposition génétique aux troubles de la consommation de drogues en général plutôt qu'aux opioïdes en particulier [80].

### **3.8. Problèmes comorbides de toxicomanie et de santé mentale**

Les personnes qui consomment des opioïdes à des fins extra-médicales utilisent généralement plusieurs substances et présentent souvent des troubles comorbides de polytoxicomanie [81] et des maladies mentales [82]. Ces relations ne sont pas nécessairement causales, mais l'usage problématique de substances autres que les opioïdes [76, 83] et la dépression, l'anxiété et les troubles de stress post-traumatique [76, 83] augmentent nettement le risque de dépendance aux opioïdes. De même, la consommation d'alcool, de stimulants, de benzodiazépines [84] et les problèmes de santé mentale réduisent les résultats positifs du traitement de la dépendance aux opiacés et augmentent le risque de surdose. Des interventions supplémentaires sont nécessaires en cas de comorbidité psychiatrique [85].

### **3.9. Surdose d'opioïdes**

Les opioïdes induisent une dépression respiratoire en activant les MOR sur les neurones du tronc cérébral qui contrôlent la respiration [72]. Cependant, la

dépression respiratoire fatale induite par les opioïdes peut être évitée avec une administration/titration correcte, l'éducation du patient, une surveillance fréquente et une intervention rapide avec naloxone. Bien que tous les opioïdes puissent entraîner une surdose dans certains contextes, les recherches suggèrent que les risques de surdose augmentent avec des doses quotidiennes plus élevées. Plus précisément, les doses d'opioïdes supérieures à 80-100 MME sont associées de manière disproportionnée à des admissions à l'hôpital/aux urgences et à des décès liés à une surdose [85-87]. En outre, l'utilisation des opioïdes à action prolongée, comme la méthadone et l'oxycodone, a également été associée à un risque accru de surdose [86]. L'association des opioïdes avec l'alcool ou avec des hypnotiques sédatifs tels que les benzodiazépines et les antihistaminiques augmente le risque de surdose [88]. Les cliniciens doivent donc examiner minutieusement les autres médicaments que prennent leurs patients avant de leur prescrire un opioïde.

Certaines caractéristiques cliniques sont prédictives du risque de surdose d'opioïdes. Premièrement, des antécédents de surdose augmentent le risque de surdose future [89]. Deuxièmement, des antécédents de dépendance à toute substance (mais particulièrement à l'alcool, aux benzodiazépines ou aux opioïdes) constituent un facteur de risque majeur [89]. Troisièmement, les problèmes de santé associés à une atteinte respiratoire et/ou la prescription simultanée de tout médicament ayant des effets dépresseurs sur la respiration, comme les benzodiazépines ou les hypnotiques sédatifs, imposent un risque accru de surdose [88]. En outre, l'apnée centrale du sommeil est un facteur de risque de surdose d'opioïdes [90]. Un dysfonctionnement rénal ou hépatique augmente également les risques de surdosage car la clairance de nombreux médicaments opioïdes est altérée, laissant des niveaux de médicament plus élevés et plus durables dans le sang [91].

Enfin, étant donné qu'une certaine proportion des surdoses peut être des tentatives de suicide délibérées [92], des pensées/tentatives suicidaires antérieures ou un diagnostic de dépression majeure sont également des marqueurs de risque élevé de surdose. Les stratégies recommandées pour prévenir les surdoses comprennent une évaluation approfondie du risque ainsi que des tests de dépistage de drogues dans l'urine avant de prescrire ou de reprécrire un médicament. Le test urinaire

permet de s'assurer de l'absence d'autres drogues susceptibles d'amplifier les effets des opioïdes sur la respiration.

L'identification de ces risques n'exclut pas automatiquement les opioïdes dans le cadre d'une prise en charge efficace de la douleur, mais la découverte de tels facteurs de risque nécessitera (a) une éducation beaucoup plus importante du patient (et de sa famille) sur les risques d'overdose, (b) le recours à un contrat de traitement des opioïdes (voir l'encadré intitulé Détournement des opioïdes et stratégies d'atténuation), (c) une plus grande prudence dans la prescription de doses élevées d'opioïdes ou d'opioïdes à longue durée d'action, (d) un suivi clinique plus fréquent et, éventuellement, (e) une prescription et une formation à l'utilisation de la naloxone, un antagoniste des opioïdes qui peut inverser les surdoses induites par les opioïdes.

### **3.10. Dépendance aux opioïdes**

Pendant de nombreuses années, on a cru à tort que la douleur protégeait contre le développement d'une dépendance aux médicaments opioïdes. Il est désormais reconnu que les patients souffrant de douleurs aiguës ou chroniques peuvent potentiellement devenir dépendants de leurs analgésiques opioïdes. De plus, des études précliniques ont montré que la douleur chronique peut renforcer les effets des opioïdes de manière dose-dépendante [93-95]. Nous soulignons à nouveau la distinction entre la tolérance et la dépendance physique aux opioïdes, d'une part, et la dépendance aux opioïdes, d'autre part. La tolérance et la dépendance physique sont une conséquence commune et attendue de l'exposition répétée aux opioïdes, quel que soit le type d'opioïde et les caractéristiques du patient, et elles se développent rapidement. En revanche, la dépendance aux médicaments opioïdes est beaucoup plus rare et se développe beaucoup plus lentement, généralement après des mois d'exposition [96].

Les estimations de prévalence de l'addiction iatrogène varient considérablement de <1% à >26% des patients prescrits [97]. Une grande partie de cette variabilité est due à la confusion concernant la définition, en particulier l'assimilation des soi-disant "comportements aberrants" ou des "symptômes de sevrage" et de la "dépendance" à un véritable diagnostic d'addiction [73]. Les taux de dépendance soigneusement

diagnostiquée dans les études publiées sont en moyenne inférieurs à 8 % des cas, alors que la prévalence du " mésusage " et des " comportements aberrants " liés à la dépendance a été rapportée dans 15 à 26 % des cas[50, 98, 99]. Un pourcentage faible (4-6%) mais croissant d'individus dépendants des opioïdes de prescription passent à l'héroïne, principalement parce qu'elle est généralement moins chère et plus disponible [100].

On sait maintenant que le développement de la dépendance aux opioïdes (ou à d'autres drogues) fait intervenir plusieurs processus neurobiologiques, notamment des mécanismes d'apprentissage qui consolident les comportements automatiques en réponse à la drogue et aux stimuli qui lui sont associés. Plus précisément, les effets agréables des opioïdes (et de nombreuses autres drogues addictives) sont déclenchés par la libération de dopamine dans le noyau accumbens, une région clé de la récompense. Il en résulte une association apprise entre l'administration de la drogue et l'expérience du plaisir. Ce type d'apprentissage est appelé conditionnement. En outre, le conditionnement aux opioïdes peut se produire à la suite du soulagement de la douleur en raison de leurs effets analgésiques inhérents, et parce qu'ils réduisent les symptômes d'abstinence. Bien que, chez la plupart des patients, la dépendance physique disparaisse avec une diminution progressive et un arrêt du traitement, chez certains patients, le conditionnement au soulagement des symptômes de sevrage rend difficile l'arrêt du médicament. Des expositions répétées aux médicaments opioïdes renforceront toutes ces associations apprises et, avec le temps et la répétition, peuvent entraîner le désir (envie) des effets de la drogue et la forte motivation à les rechercher [93].

En raison du conditionnement, même une douleur légère ou des symptômes de sevrage peuvent déclencher la motivation pour le soulagement, ce qui conduit à une administration inutilement précoce de l'opioïde et à des doses plus fréquentes. La répétition des expositions aux drogues perturbe les voies striatocorticales modulées par la dopamine, ce qui nuit au fonctionnement des régions corticales préfrontales nécessaires à l'autorégulation et au contrôle. En particulier chez les personnes génétiquement ou autrement vulnérables, ces neuroadaptations peuvent conduire à une escalade de la consommation d'opioïdes, à la prise compulsive de drogues et à l'altération de la maîtrise de soi qui caractérisent la dépendance [96]. Ces

symptômes reflètent des changements fonctionnels non seulement dans les circuits cérébraux impliqués dans la récompense, le conditionnement et l'autorégulation, mais aussi dans les circuits qui régulent la réactivité au stress - des circuits qui rendent la personne dépendante vulnérable à la dysphorie, à l'anxiété et à l'irritabilité [96].

Ces changements persistent même des années après l'arrêt de la drogue [101], ce qui explique pourquoi la dépendance est considérée comme une maladie chronique du cerveau et pourquoi son traitement nécessite des soins continus. Dans le cas de la dépendance aux opiacés, il existe des médicaments efficaces (méthadone, buprénorphine et naltrexone) qui améliorent considérablement les résultats (c'est-à-dire réduction des rechutes, prévention des overdoses, prévention du VIH) [102]. Malgré les preuves de leurs avantages thérapeutiques, les médicaments pour le traitement des troubles de l'utilisation des opioïdes sont sous-utilisés [103].

La dépendance aux opiacés est complexe sur le plan étiologique et a une longue latence d'expression, ce qui la rend difficile à prévoir avant la prescription initiale d'opiacés. Cependant, les recherches suggèrent que les troubles actuels ou passés de la toxicomanie ou les comorbidités psychiatriques (par exemple, l'anxiété, la dépression) et/ou les antécédents familiaux de ces troubles sont des signes d'alerte cliniquement pertinents [104]. Et les adolescents sont particulièrement à risque en raison de la neuroplasticité accrue de leur cerveau, qui leur permet d'apprendre plus rapidement mais les conduit également à se conditionner plus rapidement aux drogues [105]. Bien qu'il n'existe pas de lignes directrices sur l'utilisation des médicaments opioïdes chez les adolescents, leur risque plus élevé de dépendance signifie que les opioïdes ne doivent être utilisés que lorsque les autres analgésiques ne sont pas efficaces, et que la durée d'utilisation des opioïdes doit être aussi courte que possible.

Les risques de dépendance aux opioïdes augmentent avec la dose et la durée du traitement. Les directives des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) demandent aux prescripteurs de réévaluer régulièrement les risques de dépendance au cours de la prise en charge de la douleur et surtout au moment de la re-prescription des opioïdes. Selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles

mentaux (DSM-5) [106], la dépendance doit être suspectée en cas d'envie prononcée de consommer le médicament, de préoccupation obsessionnelle à son égard, d'incapacité à s'abstenir de le consommer et d'escalade de la consommation. Encore une fois, la présence de facteurs de risque n'exclut pas l'analgésie aux opiacés mais doit alerter les cliniciens sur la nécessité d'une éducation, d'une surveillance et d'une prise en charge plus actives.

Lorsque des risques élevés de dépendance sont identifiés, des interventions cliniques visant à stopper la progression vers la dépendance peuvent être lancées dans le cadre des soins primaires. Les médecins responsables doivent être prêts à orienter le patient vers un traitement spécialisé de la dépendance lorsque cela est indiqué. Bien que la dépendance soit une maladie chronique grave, la guérison est un résultat prévisible d'un suivi et de soins complets et continus [107, 108]. En particulier, Weiss et al. [109] rapportent que l'utilisation d'une thérapie assistée par médicaments dans la gestion de la dépendance aux opiacés chez les patients souffrant de douleurs concomitantes a considérablement amélioré les résultats. Les résultats de cette étude soulignent également la nécessité d'un traitement continu pour éviter les rechutes et sont cohérents avec la prise en charge de la dépendance aux opiacés en tant que maladie chronique.

### **3.11. Prévalence du surdosage fatal des opioïdes**

Le surdosage fatal d'opioïdes est un résultat indésirable majeur de la consommation d'opioïdes prescrits et extra-médicaux qui est en augmentation aux États-Unis, au Royaume-Uni, au Canada, en Australie et dans toute l'Europe [110]. Au niveau mondial, le GBD 2017 [88] a estimé qu'il y avait environ 109 500 décès par surdose d'opioïdes, dont 43 % aux États-Unis. Les taux estimés de surdoses mortelles d'opioïdes pour 100 000 habitants les plus élevés ont été enregistrés dans la Fédération de Russie, dans les pays d'Europe de l'Est et aux États-Unis.

Toutes les surdoses ne sont pas fatales ; il y a beaucoup plus de surdoses non fatales que de surdoses fatales. Une cohorte de personnes à qui l'on a prescrit des opioïdes dans l'État de Washington, aux États-Unis, a révélé un taux de 0,13 surdose non fatale liée aux opioïdes pour 100 années-personnes (AP), et 0,017 surdose fatale pour 100 AP (rapport de 7,6:1) [89]. En revanche, dans une cohorte

de personnes s'adonnant à la prostitution à Vancouver, au Canada, on a relevé 12,0 surdoses non fatales pour 100 AP et 0,89 surdose fatale pour 100 AP - soit un rapport de 13,5:1 [90].

### **3.12. Mécanismes du surdosage en opioïdes**

À des doses plus élevées, les opioïdes suppriment la génération du rythme respiratoire et réduisent la réactivité physiologique normale des chimiorécepteurs centraux et périphériques, voir l'annexe G du Guide sur l'évaluation des besoins de substances placées sous contrôle international [56]. En conséquence, les niveaux de CO<sub>2</sub> augmentent et l'hypoxie se développe [91], les rythmes respiratoires diminuent et finissent par s'arrêter.

Les personnes qui utilisent des opioïdes à long terme développent une tolérance à l'euphorie plus rapidement qu'à la dépression respiratoire [111]. Le fentanyl et ses analogues structuraux pénètrent rapidement dans le cerveau après une injection intraveineuse, accélérant la dépression respiratoire [92] et induisant une "paralysie respiratoire".

### **3.13. Facteurs de risque de surdose fatale liée aux opioïdes**

La comorbidité d'une maladie systémique peut augmenter le risque de surdose fatale d'opioïdes, par exemple par une sensibilité accrue aux effets dépressifs respiratoires, une altération de la fonction cardiaque ou une altération du métabolisme des opioïdes en raison d'une altération de la fonction hépatique ou rénale. L'hypoxie prolongée et la perte de conscience résultant de surdoses multiples peuvent aggraver les maladies systémiques [93, 112].

Les décès liés aux opioïdes impliquent souvent l'alcool, les benzodiazépines, la cocaïne et les amphétamines [94]. La consommation concomitante ou polytoxicomanie augmente considérablement les risques de surdose d'opioïdes [95-98, 100] par le biais d'effets dépresseurs respiratoires synergiques [95, 100]; d'une tolérance inverse à la dépression respiratoire [99, 101] ; et d'un risque accru de rechute chez les héroïnomanes abstinents [102]. L'utilisation de gabapentinoïdes prescrits pour traiter la douleur chronique a augmenté chez les consommateurs d'héroïne [101, 103, 105, 106, 113] et a été trouvée avec des opioïdes lors

d'autopsies [101, 107, 108]. Un risque accru de décès lié aux opioïdes a également été signalé chez les patients auxquels on a prescrit des opioïdes et de la gabapentine pour le traitement de la douleur [114].

### **3.14. Autres méfaits sanitaires et sociaux chez les personnes consommant des opioïdes**

#### **3.14.1. Méfaits non-mortels chez les personnes dépendantes aux opiacés**

La plupart des preuves proviennent d'études sur les personnes qui consomment de l'héroïne, dont la plupart s'injectent ; il existe moins d'études sur les personnes qui consomment des opioïdes pharmaceutiques de manière extra-médicale et qui consomment des opioïdes sans les injecter.

Le VIH et le VHC constituent un risque majeur pour les personnes qui s'injectent des drogues (PWID) [115]. La prévalence de l'injection d'opioïdes varie considérablement d'un point de vue géographique et en fonction du principal type d'opioïde utilisé ; par exemple, dans les pays d'Asie du Sud, les voies d'administration non injectables sont les plus courantes. Le tableau 1 montre également que les infections de la peau et des tissus mous [116], ainsi que l'endocardite infectieuse [116], constituent des risques importants chez les PWID. Parmi les autres conséquences associées à la dépendance aux opiacés, citons une moins bonne qualité de vie [117], des problèmes de santé mentale [118], une augmentation de l'activité criminelle [119] et des démêlés avec le système de justice pénale [119].

La consommation prolongée d'héroïne est associée à des lésions de la matière blanche du cerveau [120, 121], à des modifications de la connectivité entre les régions corticales et sous-corticales [122] et à une diminution de la densité de la matière grise [123, 124]. La consommation chronique d'opioïdes à des fins extra-médicales entraîne des périodes répétées d'hypoxie lors de surdoses non mortelles. Le nombre de surdoses non fatales d'héroïne permet de prédire les troubles neurocognitifs [125], mais moins que les autres drogues [126], les traumatismes crâniens, la comorbidité psychiatrique et les infections chroniques (VHC et VIH) [96, 127].



### **3.14.2. Mortalité chez les personnes consommant des opioïdes illicites et des opioïdes prescrits pour des douleurs chroniques**

Une étude systématique de la mortalité chez les personnes qui consomment des opioïdes a trouvé 97 cohortes éligibles de personnes utilisant des opioïdes de façon extra-médicale [128] et neuf cohortes de personnes auxquelles on a prescrit des opioïdes pour des douleurs chroniques non cancéreuses [129]. Le taux brut de mortalité (CMR) toutes causes confondues chez les personnes utilisant des opioïdes à des fins extra-médicales était de 1,7 pour 100 personnes-années (AP ; IC95% 1,5-1,9), soit près de 10 fois le taux attendu pour les personnes de cet âge (ratio standardisé de mortalité (SMR 9,9 ; IC95% 7,5-13,1)). Parmi les personnes s'injectant des opioïdes à des fins extra-médicales, le RMM combiné était de 14,1 (IC 95 % : 10,1-19,7), ce qui souligne un risque plus élevé chez les injecteurs. Les CMR étaient les plus élevés pour les décès par surdose (0,5 pour 100PY ; IC 95% 0,5-0,6), mais le SIDA et les maladies du foie étaient des causes majeures de mortalité (CMR SIDA 0,2 pour 100PY ; IC 95% 0,1-0,3 ; CMR lié au foie 0,2 pour 100PY ; IC 95% 0,1-0,3).

Chez les personnes auxquelles on a prescrit des opioïdes pour une CNCP, le taux de mortalité toutes causes confondues était élevé (2,4 pour 100PY ; IC 95 % : 0,9-6,2) en raison de l'âge et du mauvais état de santé de ces échantillons. Le surdosage représentait une petite proportion de TPO la mortalité (taux combiné de surdosage CMR 0,06 pour 100PY ; IC 95% 0,01-0,2).

### **3.15. Réduire les méfaits chez les personnes qui consomment des opioïdes**

#### **3.15.1. Impact du traitement par méthadone ou buprénorphine sur les résultats**

Différents termes (et leurs acronymes) sont utilisés pour décrire les agonistes opioïdes à longue durée d'action ou les agonistes partiels pour le traitement de la dépendance aux opioïdes, y compris le "traitement d'entretien à la méthadone" et le traitement aux agonistes opioïdes (TAO102). Dans cet article, nous utilisons TAO pour désigner la méthadone ou la buprénorphine spécifiquement, bien que tous les termes aient des limites [130].

L'TAO est le traitement le plus efficace de la dépendance aux opiacés et fait partie des médicaments essentiels de l'OMS [34]. Il réduit les effets nocifs sur de nombreux résultats de santé. D'autres opioïdes peuvent être utilisés dans le traitement de la dépendance aux opioïdes. Une série d'autres services sont souvent fournis en plus du TAO, selon le contexte, et peuvent inclure d'autres soins médicaux, des services de santé mentale, une assistance professionnelle et autre, et la fourniture de naloxone.

### **3.15.2. Directives relatives au traitement par agonistes opioïdes (TAO) pour le traitement de la dépendance aux opioïdes**

Les lignes directrices internationales les plus récentes concernant le traitement de Substitution aux Opiacés (TSO) pour le traitement de la dépendance aux opiacés ont été publiées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2009 [131]. Elles ne reflètent pas la pratique actuelle ou les lignes directrices en vigueur ailleurs, y compris plusieurs modalités de traitement comme la morphine à libération lente et les formes injectables et implantables du TSO qui font désormais partie des normes de pratique et des lignes directrices nationales dans de nombreux pays. Le texte ci-dessous combine les anciennes recommandations des directives de l'OMS avec certaines mises à jour clés (notées en gras) guidées par des preuves plus récentes et figurant dans les directives nationales. Il sera important pour l'OMS de mettre à jour les directives de l'OMS étant donné les développements dans ce domaine au cours de la décennie depuis la publication des directives.

En raison d'une meilleure rétention et d'un meilleur rapport coût-efficacité, la méthadone à dose plus élevée pourrait être considérée comme le médicament privilégié pour le TAO[131]. Il existe de multiples raisons pour lesquelles la buprénorphine peut être préférée, notamment une supervision moins rigide et la préférence du client, un meilleur profil de sécurité, l'expérience d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses avec la méthadone et une mauvaise réponse à la méthadone [131].

La dose initiale de méthadone dépend du niveau de tolérance et est de 10 mg à 30 mg (pas plus de 30 mg) par jour. Les doses doivent être augmentées rapidement en surveillant les symptômes d'excès d'opioïdes afin de favoriser une moindre rechute

et une meilleure rétention. Des doses d'entretien plus élevées (entre 60 et 120 mg par jour) entraînent une réduction de l'utilisation extra-médicale d'opioïdes et une meilleure rétention. La dose initiale de buprénorphine varie selon les clients ; pour ceux qui présentent une neuro-adaptation modérée, elle devrait être de 4 à 8 mg, et les doses d'entretien devraient être d'au moins 8 mg (fourchette : 8 mg à 24 mg) [131]. Les doses de buprénorphine supérieures à 24 mg par jour sont associées au détournement du médicament.

Les doses doivent être directement supervisées au début du traitement, surtout avec la méthadone. La supervision des doses de buprénorphine doit être variable et, dans certains cas, des inductions à domicile peuvent avoir lieu avec des cliniciens expérimentés. Les doses à emporter (c'est-à-dire les doses fournies au patient pour qu'il puisse les prendre sans supervision) doivent être fournies surtout lorsque les avantages de la réduction de la fréquence des visites l'emportent sur les risques de détournement de médicaments, et cela doit être régulièrement revu [131].

Les recommandations de l'OMS ne traitent pas du dépistage urinaire des drogues pendant le TAO. Les exigences en matière de dépistage des drogues dans l'urine varient selon les contextes. Toutefois, lorsqu'elles sont mises en place, elles doivent servir à guider le dosage du TAO et le conseil psychosocial concomitant - et non l'interruption du TAO, qui peut entraîner une rechute, une overdose et la mort.

Les clients sous méthadone peuvent être transférés avec succès à la buprénorphine, mais seulement lorsque les doses de méthadone ont été suffisamment réduites, généralement en dessous de 40 mg. Le traitement pharmacologique de la dépendance aux opiacés doit être largement accessible. Le TAO peut être dispensé avec succès dans de multiples contextes, notamment dans les centres spécialisés dans le traitement de la dépendance, les hôpitaux, les centres de soins primaires et autres bureaux, les pharmacies et les établissements de justice pénale.

On considère que les meilleures pratiques impliquent une série d'autres interventions selon les besoins des clients, notamment des conseils, un traitement psychiatrique et un soutien social, y compris une aide au logement, à l'emploi, à l'éducation et aux problèmes juridiques. Le traitement pharmacologique assisté psychosocial ne devrait pas être obligatoire car tous les patients n'en ont pas besoin.

Des liens avec le conseil psychosocial, le traitement du VIH, de la tuberculose et de l'hépatite devrait être disponibles.

La synthèse des données disponibles suggère que dans de nombreux contextes, l'administration du TAO dans la pratique clinique courante peut être sous-optimale. Dans certains pays, les doses moyennes semblent être inférieures à la dose minimale recommandée, et l'accès à un dosage non-supervisé est souvent limité, en particulier pour la méthadone.

### **3.16. Offre actuelle du TAO dans le monde**

Une étude réalisée en 2017 a révélé des niveaux très faibles de couverture en TSO chez les personnes PWID. Seuls 86 des 179 pays présentant des preuves de consommation de drogues injectables fournissaient des TSO [116]. La couverture était le plus souvent faible selon les indicateurs de l'OMS (définie comme <20 bénéficiaires de TPO pour 100 personnes PWID par an) ; seuls 20 pays (5% de la population PWID mondiale) mettaient en œuvre un TPO à couverture élevée ( $\geq 40$  bénéficiaires de TPO pour 100 PWID)<sup>123</sup>. La rétention du traitement antirétroviral peut également être faible et la modélisation mathématique démontre que le passage d'une couverture faible à une couverture élevée du TAO parmi les PWID pourrait éviter 2,4 à 8,1 % de tous les décès, 9,8 à 19,3 % des décès par surdose et 21,8 à 34,9 % des décès dus au VIH chez les personnes qui s'injectent des drogues au Kentucky, à Téhéran et à Kiev au cours des 20 prochaines années si le TAO atteignait une couverture de 40 % des PWID en dehors des prisons. Des effets encore plus importants sont prévus si la rétention du TAO était améliorée (à 2 ans) et si le TAO était dispensé dans les milieux de la justice pénale.

Dans une étude systématique du TAO dans la pratique clinique courante, le dosage sous-optimal de la méthadone et de la buprénorphine était courant [132]. L'accès à un dosage non supervisé était plus facile avec la buprénorphine qu'avec la méthadone [132]. La limitation de l'accès au dosage non supervisé peut signifier une présence quotidienne à la clinique, ce qui interfère avec l'emploi, l'éducation et les responsabilités familiales, et constitue un obstacle à l'entrée et à la rétention dans le traitement. Le dépistage de drogues dans l'urine est très répandu dans le cadre de l'TAO, mais rien ne prouve qu'il améliore les résultats cliniques [133]. Dans

certaines pays, l'obligation de communiquer aux forces de l'ordre des informations sur les clients du TAO constitue un obstacle important au traitement [132]

L'TAO pourrait être amélioré par une plus grande implication des clients dans la conception et la prestation des services. Le groupe D examine une série de moyens d'améliorer l'accès, la rétention et les résultats du TSO.

### **3.17. Améliorer l'accès, la rétention et les résultats du traitement par agonistes opioïdes**

Il existe de nombreuses possibilités d'améliorer la qualité des soins dispensés dans le cadre du TCA. Les principaux obstacles à l'entrée dans le traitement sont : l'absence de dosage non supervisé, les processus d'évaluation approfondis, les retards dans le traitement après la présentation, l'engagement obligatoire dans un conseil psychosocial, le cloisonnement du TAO dans les cliniques spécialisées, et l'éloignement géographique des cliniques et des pharmacies pour la délivrance des médicaments.

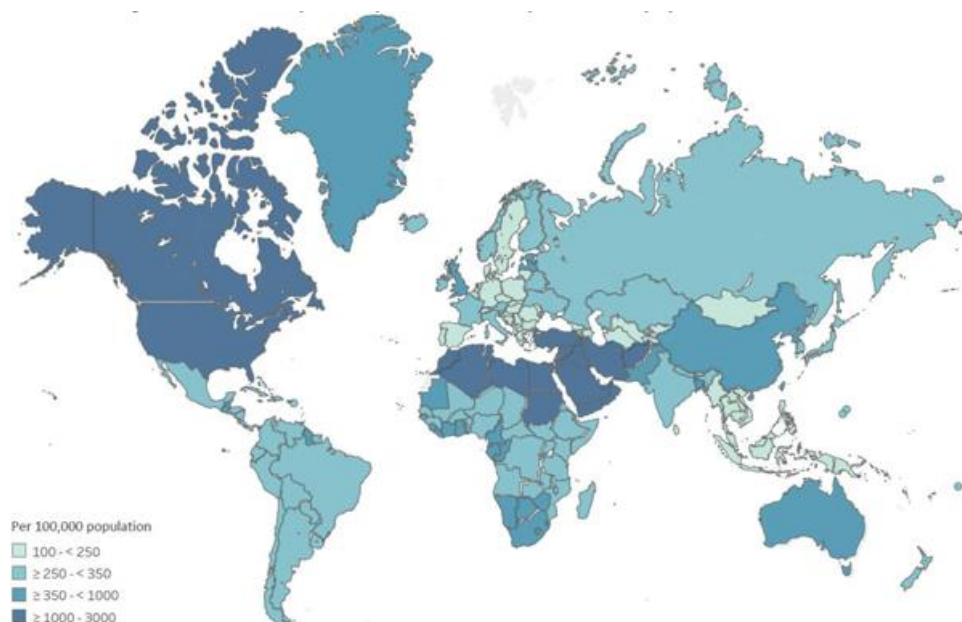
Dans de nombreux pays, l'enregistrement officiel d'un patient est obligatoire en raison de la programmation des médicaments opioïdes. Cette information peut parfois être partagée avec la police (soit par la loi, soit dans la pratique), et les clients peuvent être ciblés par la police, perdre leur permis de conduire, subir des restrictions d'emploi et d'autres conséquences négatives [134, 135].

Possibilités d'améliorer l'accès, la rétention et les résultats du TAO :

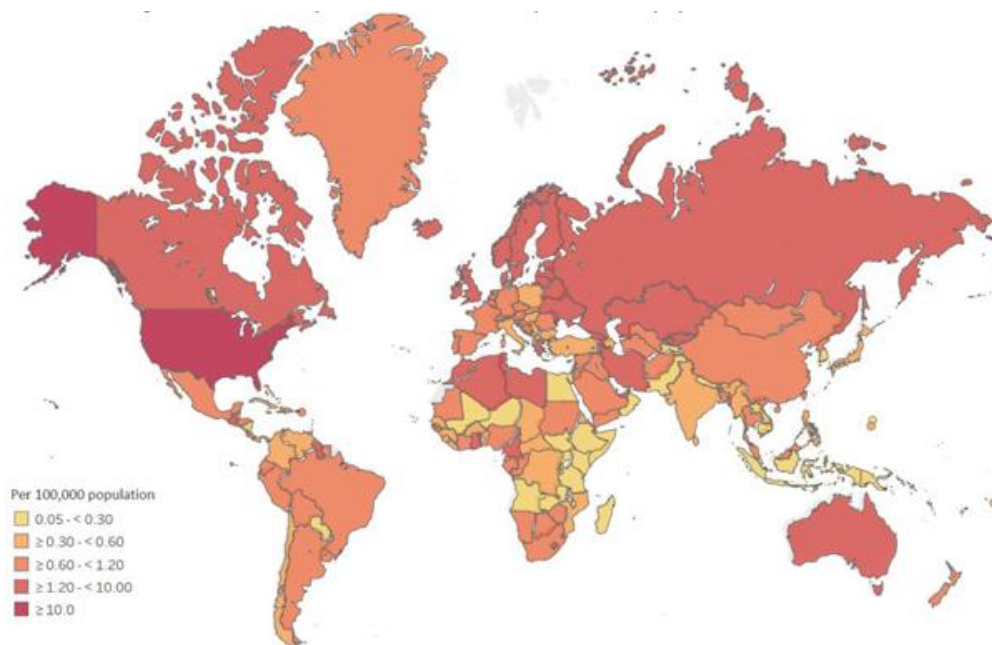
- Accès rapide au TAO avec une évaluation minimale pour établir la dépendance aux opiacés dans plusieurs milieux tels que les salles d'urgence, les milieux communautaires, les soins primaires et les milieux de la justice pénale.
- Prescription du TAO dans plusieurs milieux, au-delà des milieux spécialisés, y compris les soins primaires, et délivrance du TAO dans les pharmacies communautaires.
- Suppression de l'obligation de conseil (par exemple aux États-Unis), au profit de services psychosociaux accessibles sur une base volontaire.
- Réduire l'intensité des soins au fur et à mesure que les personnes se stabilisent dans le traitement (par exemple, passer à une supervision moindre lorsque les patients deviennent cliniquement stables).

- Accès accru et rapide au dosage non supervisé, en particulier pour les personnes auxquelles on a prescrit de la buprénorphine ou qui sont stabilisées sous méthadone.
- Minimiser le recours au dépistage de drogues dans l'urine ; utiliser les résultats de ce dépistage pour améliorer les soins (c'est-à-dire l'ajustement de la dose) plutôt que pour mettre fin au traitement.
- Soins adaptés et à bas seuil pour les personnes désengagées, telles que les sans-abris ou les personnes souffrant de problèmes de santé mentale (par exemple, de nombreuses évaluations requises peuvent être obtenues après le début du TSO).
- Accès à des traitements agonistes alternatifs tels que la morphine orale à libération lente et le traitement agoniste opioïde injectable pour les personnes qui ne répondent pas à la méthadone ou à la buprénorphine.

Il existe peu de données sur l'impact de la flexibilité de l'offre du TAO sur le détournement des médicaments du TAO. Le profil de sécurité de la buprénorphine (surtout par rapport aux opioïdes illicites comme le fentanyl et l'héroïne) signifie que ces inconvénients sont limités. Au Royaume-Uni, la fourniture de méthadone par des pharmacies communautaires supervisées a réduit les surdoses liées à la méthadone malgré une augmentation de près de 400 % du nombre de patients [136].



**Figure 4.** Prévalence estimée de la dépendance aux opioïdes et mortalité par surdose d'opioïdes au cours de l'étude Global Burden of Disease de 2017 [88].



**Figure 5.** Estimation du nombre de décès par overdose d'opioïdes standardisés pour l'âge pour 100 000 habitants

Source: Global Burden of Disease 2017 [88]

### **3.18. Dérivés de l'opium, des molécules antidouleur au potentiel addictif très fort**

Aux États-Unis, la consommation des opiacés a explosé au début des années 2000 avec l'assouplissement très marqué des règles de prescription médicale. La France, pour sa part, vient de prendre des mesures de contrôle de la vente des dérivés morphiniques. L'opium recèle mille trésors. Ou mille poisons, c'est selon. Ce latex, récolté par incision des boutons de pavot somnifère avant qu'ils n'atteignent leur maturité, contient de nombreuses molécules. Ils ont des propriétés narcotiques (elles endorment), antalgiques (antidouleur) et antitussives (contre la toux) bien connues. À commencer par la célèbre morphine. Il est possible, par des réactions chimiques, d'obtenir d'autres molécules opiacées, aussi appelées opioïdes, à partir de ces composés naturels. L'acétylation de la morphine donne par exemple l'héroïne. Cette

dernière pénètre plus facilement dans le cerveau où elle se retransforme d'un coup en morphine, provoquant un afflux brutal de molécules. C'est ce qui déclenche chez l'utilisateur ce « flash » orgasmique tant recherché.

L'industrie pharmaceutique produit quant à elle des dérivés morphiniques à partir de la thébaïne ou de la codéine (deux autres molécules issues du pavot): respectivement l'oxycodone (commercialisé sous les noms de Percocet<sup>®</sup> ou OxyContin<sup>®</sup>) et l'hydrocodone (le célèbre Vicodin qui rend accro le Dr House dans la série éponyme, ou le Norco). Ces opiacés sont de puissants antidouleur «de palier 3 », le niveau le plus élevé défini par l'Organisation mondiale de la santé. Aux États-Unis, leur consommation a explosé au début des années 2000 avec l'assouplissement très marqué des règles de prescription (et un lobbying intense de l'industrie pharmaceutique). « En France, ces molécules sont considérées comme des stupéfiants, au même titre que la morphine, car elles présentent un fort potentiel addictif. Elles ne sont prescrites que sur ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 28 jours et pour traiter des douleurs particulièrement intenses ». La codéine, de palier 2, n'est-elle plus en vente libre depuis cet été. Quant au tramadol, l'opioïde de palier 2 qui a remplacé le Diantalvic<sup>®</sup>, sa prescription et sa consommation sont très surveillées.

### **3.19. Risques de dépendances aux opioïdes**

Toutes ces molécules agissent sur les récepteurs opiacés présents dans le cerveau. Outre leur action antalgique, elles perturbent les centres du plaisir, ce qui attise le besoin de récompense immédiate. Qui est satisfait par la prise d'opiacés. Un cercle vicieux qui ne s'arrête pas là puisque l'effet des médicaments s'estompe avec le temps (le corps s'adapte), ce qui pousse les patients à augmenter les doses. Jusqu'à atteindre la surdose. « Les récepteurs opioïdes jouent un rôle sur les voies de la vigilance et de la respiration. Il y a un risque de perte de connaissance, puis d'arrêt respiratoire en cas de surdosage » Un médicament, la naloxone, permet désormais de soigner la surdose. Cette molécule se fixe en effet sur les mêmes récepteurs que les opioïdes, mais sans les activer. Elle entre ainsi en compétition avec la drogue (ou le médicament) permettant de sauver le patient. Rien à voir avec la méthadone ou la buprénorphine (plus connue sous le nom commercial de Subutex<sup>®</sup>), deux opioïdes de substitution à l'héroïne. Cela aurait pu sauver le



chanteur Prince, décédé l'année dernière après une overdose de fentanyl, un opioïde entièrement synthétique, cent fois plus puissant que la morphine, principalement utilisé comme anesthésiant ou en réanimation en France, mais dont l'usage comme antalgique se démocratise aux États-Unis. Et dont commencent à s'emparer les trafiquants. « Nous recevons des jeunes qui font des surdoses de dérivés de fentanyl produits dans des labos clandestins ».

### **3.19.1. Prévenir le risque de dépendance**

Depuis quelques années, spécialistes de la douleur et addictologues travaillent main dans la main pour venir en aide aux médecins généralistes, premiers prescripteurs d'opioïdes en France.

#### **3.19.1.1. Prévention des surdoses**

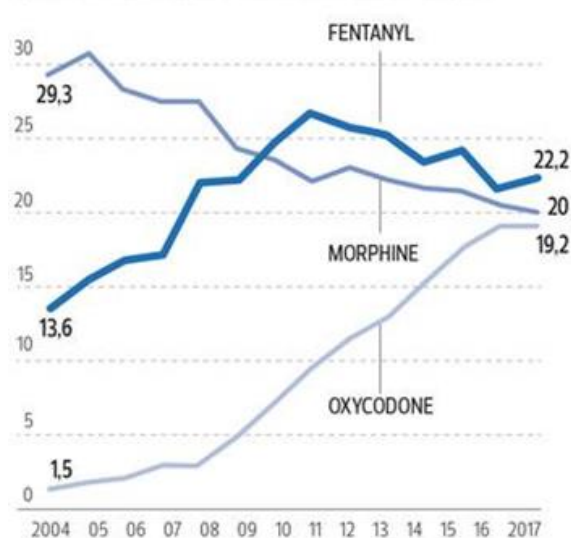
Plusieurs stratégies peuvent limiter les méfaits des analgésiques opioïdes, qui comptent parmi les médicaments les plus efficaces utilisés pour traiter la douleur. Les cliniciens qui prescrivent ces agents doivent comprendre les bases d'un dosage sûr des opioïdes, dépister les maladies mentales chez les bénéficiaires potentiels d'opioïdes, effectuer des tests comportementaux et des dépistages urinaires pour détecter une utilisation problématique des opioïdes, et utiliser des programmes électroniques de surveillance des médicaments sur ordonnance (voir l'annexe supplémentaire) pour aider à identifier les patients qui peuvent recevoir des opioïdes de manière inappropriée de la part de plusieurs prescripteurs [137-139]. Les fabricants d'analgésiques opioïdes doivent faire preuve d'une honnêteté assidue dans la commercialisation de leurs produits, financer le développement indépendant d'informations de prescription objectives et contribuer à prévenir l'exposition des enfants aux opioïdes en distribuant des dispositifs de sécurité pour enfants et des documents éducatifs pour les prescripteurs, les patients et les familles [140]. Enfin, les patients doivent comprendre que les analgésiques opioïdes ne sont pas efficaces pour traiter tous les états douloureux, qu'ils peuvent engendrer une utilisation à long terme et qu'ils sont hautement mortels lorsqu'ils sont utilisés de manière inappropriée [141].

### 3.19.1.2. Aux États-Unis, les opioïdes tuent plus que les armes à feu

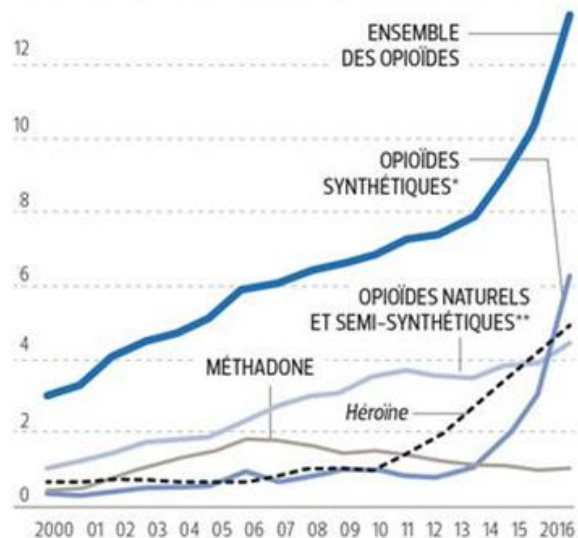
Près de 64.000 personnes ont fait une surdose en 2016 après avoir consommé des doses excessives de ces médicaments, obtenus pour la majorité sur prescription. Les surdoses par opioïdes font plus de victimes que les accidents de la route ou les armes à feu aux États-Unis [142]. En 2016, près de 64. 000 personnes ont perdu la vie après avoir consommé des doses excessives d'opioïdes obtenus pour la majorité sur prescription, soit 175 morts par jour. « Aucune région des États-Unis n'est épargnée par cette épidémie. Nous avons tous un proche, un membre de la famille, un être aimé détruit par les opioïdes », s'est émue Anne Schuchat, directrice des Centres de prévention et de contrôle des maladies (CDC), en mars 2021 en annonçant ce nouveau bilan dramatique en constante augmentation.

#### Évolution des prescriptions en France et des décès aux États-Unis

PART DE PATIENTS ATTEINTS DE DOULEURS CHRONIQUES (HORS CANCER) TRAITÉS PAR OPIOÏDES FORTS EN FRANCE



PART DES MORTS PAR OVERDOSE D'OPIOÏDES SELON LE TYPE D'OPIOÏDE, EN NOMBRE DE MORTS POUR 100 000 HABITANTS AUX ÉTATS-UNIS



**Figure 6.** Evolution des prescriptions en France et des décès aux Etats-Unis [142].

Car la situation ne fait qu'empirer d'année en année. Depuis 1999, les prescriptions d'opioïdes forts (morphine, mais surtout oxycodone), les hospitalisations et les décès par surdose, ont été multipliés par quatre. Près de 11 millions de personnes souffriraient de dépendances à ces molécules. « Une urgence de santé publique », avait martelé Donald Trump fin 2017. Quelques mois plus tard, un plan était présenté pour lutter contre ce fléau. Centré sur la répression des dealers pour mettre

un terme à la vente de Fentanyl fabriqué illégalement, ce plan promeut aussi l'accès à l'antidote aux opioïdes : la naloxone.

En spray nasal ou sous forme de stylo injecteur, ce médicament permet de sauver les personnes en arrêt respiratoire. Une quarantaine d'États autorisent sa délivrance sans ordonnance, et certains ont équipé leurs forces de police. Tous les services d'urgence en sont également dotés. Et des nouvelles données du CDC montrent qu'ils n'hésitent pas à l'utiliser : entre 2012 et 2016, l'administration de naloxone aux urgences a augmenté de 75 %. En France, ce traitement est disponible à l'hôpital et dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). Il devrait prochainement être disponible en pharmacie. « Quand il le sera, je pense qu'il sera pertinent de prescrire un kit aux patients sous opioïdes, comme cela est recommandé aux États-Unis. Cela permet de sensibiliser les patients et de les responsabiliser face à leur traitement potentiellement dangereux », commente le Pr Nicolas Authier, chef du service de pharmacologie médicale au CHU de Clermont-Ferrand.

### **3.20. Effets sur les nourrissons**

Mais la surdose n'est pas la seule conséquence dramatique de cette crise des opioïdes. Les CDC rapportent que le nombre de femmes enceintes dépendantes à ces morphiniques explose. Elles seraient quatre fois plus nombreuses en 2014 qu'en 1999 [143], d'après une étude réalisée à partir des données de toutes les maternités du pays. En conséquence, les cas de nourrissons atteints de syndrome d'abstinence se multiplient. Il existe pourtant des moyens thérapeutiques pour aider ces femmes à se sevrer et réduire les risques pour leurs bébés à naître [143, 144]. Il est notamment possible de mettre en place un traitement de substitution aux opioïdes avec de la méthadone ou de la buprénorphine. D'action lente, il permet d'espacer les doses, d'éviter les périodes de sevrage et l'envie irrépressible de la substance.

Désormais au pied du mur, les États-Unis tentent de faire volte-face. « L'éducation des médecins et du grand public est un élément clé », assure Yasmin Hurd, directrice de l'Institut des addictions de l'hôpital Mount Sinai à New York[145]. Elle semble d'autant plus indispensable que le durcissement des conditions de prescription ne semble avoir aucun effet sur les médecins américains [146]. Pour

sensibiliser les médecins aux risques des opioïdes, le Dr Jason Doctor, spécialiste de santé publique à l'université de Californie du Sud, a eu une simple idée : avertir par courrier les médecins lorsque l'un de leurs patients décède d'une surdose. Et il montre dans la revue *Science* que cela fonctionne [147]. En moins de trois mois, les médecins ayant appris la mort de leur malade ont réduit de 10 % les doses d'opioïdes prescrites, et ont même rédigé moins d'ordonnances que les médecins laissés dans l'ignorance.

### **3.21. Opioïdes en début de grossesse**

Une enquête réalisée en 2014 aux Etats-Unis montrait que 22 % des bénéficiaires de *Medicaid* et 14 % des bénéficiaires d'une assurance privée recevaient au moins une prescription d'antalgique opioïde pendant la grossesse [148]. En Europe, au Canada et en Australie, le taux est plus faible, mais ces prescriptions concerneraient toutefois environ 5 % des femmes enceintes. Les preuves de la tératogénicité des opioïdes sont limitées, et les résultats souvent contradictoires [149, 150].

Une équipe Etats-unienne a réalisé une étude de cohorte incluant près de 3 millions de femmes enceintes et leurs nouveau-nés [151]. Dans cette cohorte, 83 000 femmes ont reçu au moins 2 dispensations d'un opioïde pendant le premier trimestre de la grossesse (4,4 % de celles bénéficiant de *Medicaid* et 1,1 % de celles bénéficiant d'une assurance privée). Selon les données de *Medicaid*, le risque absolu de malformations (toutes confondues) est de 41 pour 1 000 grossesses exposées aux opioïdes, contre 32 pour 1 000 grossesses non exposées. Il est de 42,6 pour 1 000 grossesses exposées et 37,3 pour 1 000 grossesses non exposées dans celles des assurances privées. Ce constat est donc plutôt rassurant et ne met pas en évidence d'augmentation significative du risque de malformations congénitales en général, de malformations cardiovasculaires, d'anomalie du septum ventriculaire ni du septum auriculaire, d'anomalie du tube neural ni de pied bot.

En revanche, le risque de fente palatine ou labiale est augmenté, correspondant à 4 à 5 cas supplémentaires pour 10 000 grossesses exposées. Les résultats sont stables après plusieurs analyses de sensibilité et il semble peu probable qu'ils soient dus à des facteurs confondants résiduels. Cette augmentation du risque de fente palatine ou labiale, bien que faible, doit être connue des praticiens et expliquée aux

patientes, en cas de prise d'opioïde au début d'une grossesse non encore diagnostiquée.

### 3.22. Réglementation

Les opioïdes étant des psychotropes, leur utilisation est régie sur le 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 1er septembre 1983 relative à la répression des infractions en matière de stupéfiants et substances. Cependant à la date d'aujourd'hui, l'arrêté N°91-4318/MSPAS/CAB du ministère de la santé du Mali qui est le seul texte réglementaire en république du Mali qui régit l'exercice de la profession de pharmaciens ne mentionne pas les conditions de délivrance des opioïdes[152].

### 3.23. 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 empêcher le détournement vers la toxicomanie (**tableaux 2 et 3**). Les

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

Ils ne peuvent être prescrits que par :

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

**Tableau 2** : Conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes

ORDONNANCE	Prescription médicale obligatoire (Liste I)	Codéine en association Dihydrocodéine Nalbuphine Opium (poudre d') Tramadol seul et en association voie orale Nalbuphine	Prescription maximale de 1 an - délivrance pour 28 jours
	Prescription médicale obligatoire (Liste I) et prescription restreinte	Tramadol voie injectable	Prescription initiale hospitalière semestrielle - Réservé à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la santé publique
ORDONNANCE SECURISÉ	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (Liste I soumise en partie à la réglementation des stupéfiants)	Buprénorphine	Prescription maximale de 1 an - délivrance pour 28 jours
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (Stupéfiant)	Hydromorphone Morphine (sulfate de) orale Oxycodone orale Tapentado	Prescription maximale de 28 jours – renouvellement interdit
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant) et prescription restreinte	Morphine (sulfate et chlorhydrate de) injectable Oxycodone injectable	Prescription limitée à 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de systèmes actifs pour perfusion - renouvellement interdit
		Péthidine	Prescription limitée à 7 jours - renouvellement interdit
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant) et délivrance	Fentanyl à action prolongée	Délivrance fractionnée de 14 jours
Fentanyl à action rapide		Délivrance fractionnée de 7 jours	

	restreinte		
--	------------	--	--

**Tableau 3.** Antalgiques opioïdes pouvant être utilisés chez l'enfant

<b>Formes orales</b>	
Morphine	Enfant de plus de 6 mois pour les formes orales adaptées (solution buvable, gélule) Enfant de plus de 6 ans pour les formes orales non adaptées (comprimé)
Tramadol	À partir de 3 ans pour la solution buvable À partir de 12 ou 15 ans pour les autres formes orales
Buprénorphine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 7 ans De manière exceptionnelle entre 7 et 15 ans
Hydromorphone	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 7 ans De manière exceptionnelle entre 7 et 15 ans
Codéine	À partir de 12 ans et contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans
Dihydrocodéine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Opium	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Oxycodone	Réservé à l'adulte
Tapentadol	Réservé à l'adulte
<b>Formes injectables</b>	
Morphine	Dès la naissance
Péthidine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 mois
Nalbuphine	Pas de données suffisantes chez les enfants de moins de 18 mois
Buprénorphine	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Tramadol	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Oxycodone	Réservé à l'adulte
<b>Autres formes</b>	
Fentanyl transdermique	À partir de 2 ans
Opium suppositoire (Lamaline)	Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans
Fentanyl à action rapide	Réservé à l'adulte

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 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.

### **3.24. Règles de délivrance des opioïdes[153, 154]**

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, ni rature et ni surcharge.

L'enregistrement doit comporter pour chaque médicament délivré un numéro d'ordre différent et mentionner :

- le nom, l'adresse et la qualité du prescripteur ;
- le nom et l'adresse du malade ;
- la date de la délivrance ;
- la dénomination du médicament ou la formule de la préparation magistrale, 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.

### **3.25. Idées fausses concernant les opioïdes et la toxicomanie**

La dépendance est la même chose que la dépendance physique et la tolérance. Cette idée fausse conduit certains cliniciens à éviter de prescrire des opioïdes à des patients qui en bénéficieraient et de nombreux patients à craindre de prendre des opioïdes tels que prescrits. La dépendance est simplement une série de mauvais choix. Cette idée fausse contribue à la discrimination à l'encontre des patients souffrant de dépendance et à l'ignorance délibérée de nombreux acteurs du système de soins de santé quant aux méthodes de traitement modernes. Elle favorise également la méfiance des cliniciens à l'égard des patients et empêche les patients concernés de chercher de l'aide pour leur dépendance. La douleur protège les patients de la dépendance à leurs médicaments opioïdes. Cette idée fausse peut entraîner un excès de confiance et une prescription excessive chez les cliniciens, ainsi qu'une incapacité à surveiller et à reconnaître les comportements de dépendance ou à intervenir correctement lorsqu'ils apparaissent. La recherche a montré que les patients à qui l'on prescrit des médicaments opioïdes contre la douleur peuvent devenir dépendants de ces médicaments, même s'ils sont pris conformément à la prescription [155].

Seule l'utilisation à long terme de certains opioïdes entraîne une dépendance. L'idée fausse selon laquelle la dépendance est simplement la propriété de certains médicaments opioïdes favorise la prescription excessive de certains types d'opioïdes qui peuvent être aussi risqués que les types dont on sait qu'ils sont associés à la dépendance. L'amélioration des pratiques de prescription dans la prise en charge de la douleur aiguë est une étape nécessaire dans la lutte contre le détournement des opioïdes et les surdoses, car la prescription excessive d'opioïdes pour la douleur aiguë est la principale source de détournement de médicaments [156]. Seuls les patients présentant certaines caractéristiques sont vulnérables à la dépendance. Certaines conditions augmentent effectivement la vulnérabilité à la dépendance. Il s'agit notamment du trouble de la consommation de substances (y compris l'abus d'alcool, de nicotine et de drogues illicites), du stade de développement (les adolescents sont plus vulnérables que les adultes) et de certaines maladies

mentales (par exemple, le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et le trouble dépressif majeur). Bien que certains patients soient plus vulnérables que d'autres, aucun patient n'est à l'abri de la dépendance. Les thérapies assistées par médicaments ne sont que des substituts de l'héroïne ou des opioïdes.

L'utilisation de médicaments agonistes opioïdes tels que la méthadone et la buprénorphine pour traiter la dépendance aux opioïdes a donné lieu à l'idée fausse que ces médicaments ne sont que des substituts de l'opioïde dont on abuse. Bien que ces médicaments soient des agonistes opioïdes, leur pharmacocinétique cérébrale plus lente ainsi que leurs concentrations plus stables aident à stabiliser les processus physiologiques qui sont perturbés par l'abus intermittent d'opioïdes. L'utilisation de ces médicaments protège également contre les risques associés à l'abus d'opioïdes tout en facilitant le rétablissement [148, 157].

Ces idées fausses ont été tirées directement des questions soumises par des médecins à deux grands sites Web destinés aux spécialistes de la gestion de la douleur (l'American Academy of Pain Management et l'American Pain Society). L'utilisation de ces médicaments protège également contre les risques liés à l'abus d'opioïdes tout en facilitant le rétablissement [157-159].

### **3.26. Formulations pour la dissuasion de l'abus**

Lorsque les opioïdes sont détournés en raison de leurs effets gratifiants, ils sont généralement pris à des doses plus élevées que celles prescrites à l'origine. Dans d'autres cas, les pilules sont écrasées afin que le médicament puisse être reniflé, fumé ou injecté. Ces voies d'administration permettent une pénétration plus rapide de la drogue dans le cerveau, ce qui se traduit par un effet rapide et plus intense. Ainsi, des stratégies de formulations dissuasives d'abus ont été développées pour minimiser la probabilité que les opioïdes soient injectés, sniffés ou pris à des doses plus élevées que celles prescrites [160, 161]. Ces stratégies comprennent :

#### **3.26.1. Association de l'agoniste opioïde avec un antagoniste**

Mélanger l'opioïde avec de la naloxone ou de la naltrexone interférera avec les effets de l'opioïde si le médicament est injecté mais pas s'il est pris par voie orale ou

sublinguale. Les exemples incluent Embeda (sulfate de morphine plus chlorhydrate de naltrexone) et Targiniq ER (oxycodone plus naloxone).

### **3.26.2. Délivrer l'opioïde sous une forme qui ne peut être écrasée et extraite.**

Parmi les exemples de ces technologies de délivrance de médicaments, citons les opioïdes approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) dans des formulations dissuasives d'abus, comme Hysingla<sup>®</sup> (hydrocodone) et la nouvelle formulation d'OxyContin<sup>®</sup> (oxycodone), ainsi que des opioïdes dont la formulation dissuasive n'a pas été approuvée, notamment Exalgo<sup>®</sup> (hydromorphone), Nucynta ER<sup>®</sup> (tapentadol), Opana ER<sup>®</sup> (oxymorphone), Oxectav<sup>®</sup> (oxycodone) et Xartemisv<sup>®</sup> (oxycodone et acétaminophène)[142].

### **3.26.3. Association de l'opioïde avec une substance qui déclenche une réaction indésirable.**

Si le médicament est altéré ou utilisé à une dose plus élevée que celle indiquée, ces formulations sont conçues pour produire des résultats indésirables. Les exemples incluent le Lomotil<sup>®</sup> (chlorhydrate de diphénoxylate plus atropine) et l'Acurox<sup>®</sup> (oxycodone plus niacine).

### **3.26.4. Développer des promédicaments qui nécessitent une activation enzymatique.**

Ces formulations pourraient constituer une barrière chimique à la conversion in vitro en opioïde actif. Il n'y a actuellement aucune formulation dissuasive d'abus approuvée par la FDA qui utilise cette stratégie. Les exemples en cours de développement comprennent des promédicaments pour l'hydrocodone, l'oxycodone et l'hydromorphone qui nécessitent un clivage moléculaire par la trypsine dans le système digestif pour libérer l'opioïde parent.

### **3.26.5. Facteurs associés au risque de surdose ou de dépendance aux opioïdes**

Médicament Dose quotidienne >100 MME\* Sursdose et de dépendance [162].  
Formulation à action prolongée ou à libération prolongée (p. ex. méthadone, timbre de fentanyl) Sursdose [163, 164] Sursdose de l'association d'opioïdes et de

benzodiazépines [165] Utilisation d'opioïdes à long terme (>3 mo)† Surdose [166], dépendance [167].

Période suivant de peu l'initiation de la formulation à action prolongée ou à libération prolongée (Lié au patient Âge > 65 ans Surdosage [168]. Troubles respiratoires du sommeil Surdosage [169] Insuffisance rénale ou hépatique Surdosage [170] Dépression Surdosage, dépendance [171]. Trouble de la toxicomanie (y compris l'alcool) Surdosage [172], dépendance [171].

Antécédents de surdosage Surdosage<sup>51</sup> Adolescence Dépendance [173].

\* Le risque de surdose d'opioïdes augmente de manière dose-réponse à des doses d'opioïdes supérieures à 20 équivalents milligrammes de morphine (EMM).

† Bien que la dépendance soit associée à l'utilisation d'opioïdes à long terme mais pas à court terme, la prescription d'une quantité d'opioïdes supérieure à celle nécessaire pour la douleur aiguë contribue considérablement à la disponibilité des opioïdes pour le détournement et l'abus.

‡ Les troubles respiratoires du sommeil font référence à des conditions qui se manifestent par des schémas respiratoires anormaux pendant le sommeil et comprennent l'apnée obstructive du sommeil et l'apnée centrale du sommeil [174].

Les patients souffrant de ces troubles sont plus à risque car l'élimination de divers médicaments opioïdes est affectée par des déficiences hépatiques et rénales, qui réduisent la clairance des médicaments et augmentent leur biodisponibilité [175-177].

### **3.27. Messages clés**

- Les opioïdes sont des médicaments essentiels pour le traitement de la douleur aiguë et cancéreuse et de la dépendance aux opioïdes. L'accès aux opioïdes à des fins médicales varie considérablement dans le monde et est souvent inadéquat.
- En revanche, l'accès facile aux opioïdes illicites et, dans certains pays, la surprescription d'opioïdes pharmaceutiques, signifient que l'utilisation et la dépendance aux opioïdes à des fins non médicales augmentent dans le monde entier et causent d'importantes pertes de santé et de vies humaines.
- Il existe un nombre et des sources d'opioïdes de plus en plus diversifiés, qu'ils soient produits naturellement ou synthétiquement. La prolifération d'opioïdes très

puissants dans certains pays entraîne une augmentation substantielle de la mortalité par surdose.

- De nombreuses personnes ayant une consommation problématique ou dépendante d'opioïdes connaissent un cycle à long terme de consommation, d'abstinence et de rechute, y compris des périodes de traitement et d'arrêt. La criminalisation de l'usage illicite d'opioïdes dans la plupart des pays signifie que de nombreuses personnes risquent d'être arrêtées et incarcérées, ce qui accroît les dommages pour la santé.
- De nombreux effets néfastes sur la santé sont élevés chez les personnes qui consomment des opioïdes de manière problématique ou dépendante, par exemple les surdoses, les suicides, les blessures accidentelles et les maladies infectieuses, notamment le VIH et le virus de l'hépatite C. Le risque de mortalité chez les personnes consommant des opioïdes illicites est environ 10 fois supérieur à celui de la population générale. Le risque de surdose est élevé après une période d'abstinence et de perte de tolérance, comme cela peut se produire après une incarcération, et dans le contexte de la polytoxicomanie.
- Le traitement par agonistes opioïdes (TAO) est le traitement le plus efficace de la dépendance aux opioïdes. Il réduit la consommation d'opioïdes illicites et diminue la mortalité globale et les décès par surdose, suicide et autres blessures. La modélisation suggère que, par rapport à un scénario sans traitement par agonistes opioïdes, l'extension du traitement par agonistes opioïdes à une couverture de 40 % dans la communauté, l'augmentation de la durée moyenne du traitement par agonistes opioïdes à deux ans et la fourniture du traitement par agonistes opioïdes dans les prisons permettraient d'éviter entre 7,7 et 25,9 % de tous les décès, entre 39,2 et 57 % des décès par overdose et entre 34,9 et 56,2 % des décès liés au VIH au cours des 20 prochaines années, en prévenant également l'incarcération, en réduisant le risque de transmission du VIH et du VHC et en améliorant les résultats du traitement du VIH.
- D'autres traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sont disponibles, avec des niveaux de preuve variables en matière d'efficacité et d'acceptabilité par les patients. Parmi les autres interventions efficaces, citons celles axées sur la prévention des méfaits associés à l'usage problématique des opioïdes.

- Malgré les preuves solides de l'efficacité d'une série d'interventions visant à améliorer la santé et le bien-être des personnes dépendantes des opioïdes, la couverture est faible, même dans les pays à revenu élevé, et la qualité des traitements est sous-optimale. Il est urgent de modifier les politiques en donnant la priorité à la prévention des dommages liés aux opioïdes et en développant les programmes, les services de soins de santé et les services de traitement de la toxicomanie fondés sur des données probantes.
- La criminalisation de l'usage illicite d'opioïdes et de la dépendance aux opioïdes entraîne des dommages humains, sociaux et économiques considérables et évitables. Les cadres politiques doivent adopter une approche fondée sur les droits de l'homme et la santé publique, en ne faisant pas de la consommation de drogue une infraction pénale et en cherchant à réduire les dommages liés à la drogue au niveau de la population.

## **4. Méthodologie**

### **4.1. Lieu d'étude**

Bamako est la capitale et la plus grande ville du Mali. Dotée d'un important port fluvial sur le Niger et centre commercial rayonnant sur toute la sous-région, la ville est aussi le principal centre administratif du pays et compte 4 347 997 habitants en 2020 [178]. La capitale Bamako est érigée en district et divisée en six communes dirigées par des maires élus.

### **4.2. Type et période d'étude**

Il s'agissait d'une étude transversale qui s'est déroulée de février à juin 2021. Elle a consisté à collecter des informations sur les connaissances des sortants des deux facultés de médecine et de pharmacie sur les opioïdes.

### **4.3. Population d'étude**

L'étude concernait tous les internes en pharmacie et en médecine des deux facultés de l'université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako, et les médecins généralistes travaillant dans les structures publiques de Bamako.

### **4.4. Critères d'inclusion**

Au cours de notre étude, nous avons inclus les personnes suivantes :

- les médecins généralistes travaillant dans les structures de santé publiques de Bamako ;
- les étudiants en année de thèse des deux facultés de médecine et de pharmacie de l'USTTB.

### **4.5. Critères de non-inclusion**

Les personnes ayant refusé de participer ou ne répondant pas aux critères d'inclusion n'ont pas été incluses dans notre étude.



#### 4.6. Echantillonnage

Nous avons effectué un échantillonnage exhaustif en prenant en compte les médecins généralistes des trois centres de santé de référence (communes IV, V et VI) et les étudiants en année de thèse de la FMOS/FAPH de l'USTTB et ceux travaillant dans dix officines de Bamako.

La taille minimale de l'échantillon a été calculée à partir de la formule suivante :

$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{i^2}$$

Avec :

- p : proportion de médecins généralistes ayant une bonne connaissance sur la prescription des opiacés, soit 59% [179] ;
- z : niveau de confiance à 95% (soit 1,96)
- i : marge d'erreur fixée à 5%
- n : taille de l'échantillon

$$n = \frac{(1,96)^2 (0,59 \times 0,41)}{(0,05)^2} = 371$$

En prévoyant un taux de perdus de vue de 5%, la taille minimale de l'échantillon a été ajustée à 400 participants.

#### 4.7. Variables mesurées

Au cours de notre étude, nous avons mesuré les variables suivantes :

- ✓ les niveaux de connaissance sur les sur les risques, les indications, les contre-indications et les effets secondaires des opioïdes ;
- ✓ les attitudes sur la prescription et délivrance des opioïdes.

Le niveau des connaissances des participants a été classé en score en fonction des réponses données aux différentes questions. Les scores variaient en fonction des questions (cf. annexes, questionnaire).

Le tableau ci-dessous résume les scores spécifiques utilisés pour classer le niveau de connaissances des participants en très bonne, bonne, faible et aucune connaissance sur les opioïdes.

**Tableau 4.** Score de réponse des risques, des indications, des règles de délivrance, des contre-indications, des effets secondaires et des règles de prescription des opioïdes

<b>Risques des indications et règles de délivrance</b>	<b>Niveaux de réponse</b>
Très bonne connaissance	3 sur 3
Bonne connaissance	2 sur 3
Faible connaissance	1 sur 3
Aucune connaissance	0 sur 3
<b>Contre-indications et des effets secondaires</b>	<b>Niveaux de réponse</b>
Très bonne connaissance	5 à 6 sur 6
Bonne connaissance	3 à 4 sur 6
Faible connaissance	1 à 2 sur 6
Aucune connaissance	0 sur 6
<b>Règles de prescription</b>	<b>Niveaux de réponse</b>
Très bonne connaissance	4 sur 4
Bonne connaissance	3 sur 4
Faible connaissance	1 à 2 sur 4
Aucune connaissance	0 sur 4

#### 4.8. Déroulement de l'étude

Une lettre administrative expliquant le but de l'étude a été adressée aux responsables des différentes structures de santé avant le début de l'enquête. Un questionnaire papier a été élaboré, prétesté et validé avant de commencer l'enquête. Le consentement individuel a été obtenu de chaque participant avant l'interview. Les participants ont ensuite été soumis à une série de question semi-structurée en mode face-à-face. Après l'administration du questionnaire, le participant a été remercié pour le temps perdu. Les questionnaires ont été ensuite gardés dans un lieu sûr avant la saisie.

#### **4.9. Gestion des données**

Les données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire papier. La saisie des données a été en utilisant le logiciel EPI data et analysées en utilisant le logiciel SPSS version 25.0. Les données ont été présentées sous forme de tableaux et de figures. L'analyse descriptive a permis de décrire le niveau de connaissance des participants dans les différentes filières de formation.

#### **4.10. Considérations éthiques**

Pour le respect des codes d'éthique et de déontologie, nous avons obtenu des autorisations administratives du responsable de chaque structure enquêtée ainsi que le consentement individuel volontaire, libre et éclairé de tous les enquêtés avant l'administration du questionnaire. Un numéro d'identification unique a été attribué à tous les participants pour assurer l'anonymat et la confidentialité des données. La sécurité des données a été assurée par les investigateurs.

## **5. Résultats**

### **5.1. Résultats globaux**

Au total, nous avons recensé 400 agents de santé, soit 250 internes en médecine (62,5%) ,124 internes en pharmacie (31,0%) et 26 médecins généralistes (6,5%). Plus de 70% de nos enquêtés, quel que soit leur filière de formation savaient qu'il existe une réglementation qui encadre la prescription et la délivrance des opioïdes au Mali. La codéine et le tramadol en association étaient les opioïdes les plus conseillées par nos enquêtés qu'il soit Médecin Généraliste ou Interne. Les opioïdes de palier 2 étaient délivrés dans 29,0% des cas sur demande verbale du patient et dans 30,6% par appel téléphonique. Cependant, les opioïdes de palier3 étaient délivrés dans 0,8% des cas sur demande verbale du patient et dans 3,2% des cas par appel téléphonique.

Dans l'ensemble, 60,0% des Internes en médecine, 64,5% pour ceux de la pharmacie et 50,0% des médecins Généralistes avaient une très bonne connaissance sur les risques d'utilisation des opioïdes. Seule (23,0%) des médecins généralistes avaient au moins une bonne connaissance sur les indications des opioïdes.

## 5.2. Résultats sur les connaissances et les attitudes

**Tableau 5.** Répartition des enquêtés selon leur statut professionnel

<b>Statut professionnel</b>	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
Interne en Médecine	250	62,5
Interne en Pharmacie	124	31,0
Médecin généraliste	26	6,5
<b>Total</b>	<b>400</b>	<b>100,0</b>

Les Interne étaient les plus représenté.

**Tableau 6.** Répartition de nos enquêtés selon leurs connaissances sur la réglementation qui encadre la prescription et la délivrance des opioïdes au Mali

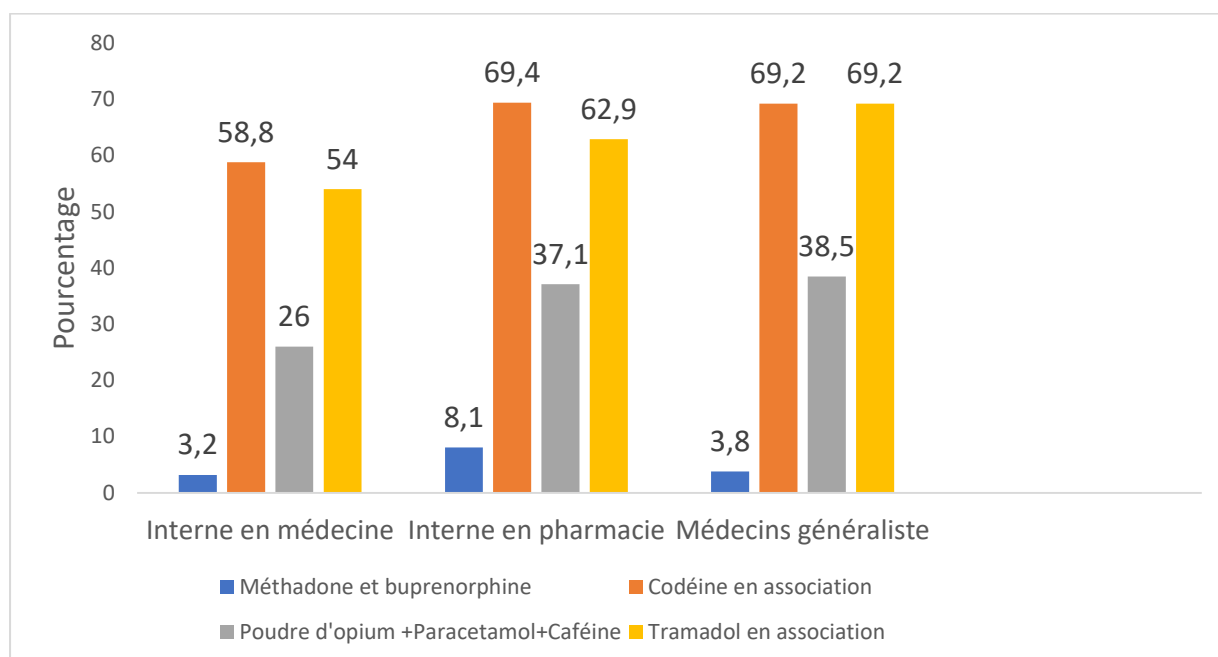
<b>Statut professionnel</b>	<b>Connaissance en réglementation</b>		<b>Total</b>
	<b>Oui n (%)</b>	<b>Non n (%)</b>	
Interne en Médecine	187 (74,8)	63 (25,2)	250(100)
Interne en Pharmacie	91 (73,4)	33 (26,6)	124(100)
Médecin généraliste	19 (73,1)	7 (26,9)	26(100)
<b>Total</b>	<b>297 (74,2)</b>	<b>103(25,8)</b>	<b>400(100)</b>

Plus de 74% des enquêtés, quel que soit leur statut professionnel, savaient l'existence d'une réglementation qui encadre la prescription et la délivrance des opioïdes au Mali.

**Tableau 7.** Répartition selon l'habitude de conseiller ou de prescrire les opioïdes

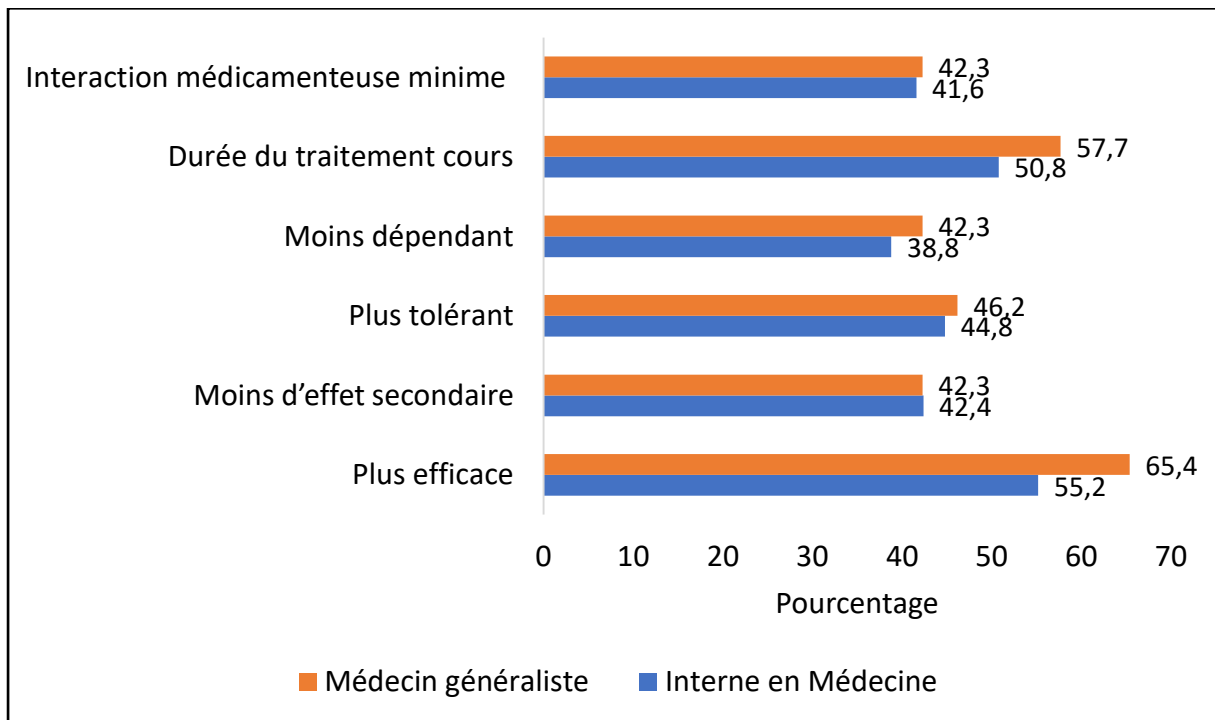
Statut professionnel	Habitude de conseiller ou prescrire les opioïdes		Total
	Oui	Non	
	n (%)	n (%)	
Interne en Médecine	143 (57,2)	107 (42,8)	250
Interne en Pharmacie	84 (67,7)	40 (32,3)	124
Médecin généraliste	18 (69,2)	8 (40,8)	26

La majorité des médecins généralistes (69,2%), des internes en pharmacie (67,7%) et en médecine (57,2%) avaient l'habitude de conseiller ou de prescrire les opioïdes.



**Figure 7.** Types d'opioïdes conseillés ou prescrits par nos enquêtés

Selon les filières de formation des enquêtés et en fonction des types des opioïdes conseillés, la codéine en association était la plus conseillée avec 58,8% (147/250) pour les internes en médecine, 69,4% (86/124) pour ceux de la pharmacie et 69,2% (18/26) pour les médecins généralistes ; suivi du tramadol en association avec 54% (135/250) pour les internes en médecine, 62,9% (78/124) pour ceux de la pharmacie et 69,2% (18/26) pour les médecins généralistes.



**Figure 8.** Motivations de recours aux opioïdes par les internes en médecine et les médecins généralistes

Parmi les motifs de recours aux opioïdes, leurs efficacités et leurs durées de traitement plus court étaient les raisons les plus évoquées par les enquêtés avec 65,4% (17/26) et 57,7% (15/26) pour les médecins généralistes, respectivement. En revanche, ces proportions étaient respectivement de 55,2% (138/250) et 50,8% (127/250) pour les internes en médecine.

**Tableau 8.** Modalités de délivrance des opioïdes par les internes en pharmacie

Offre d'opioïdes	Palier2 (n = 124)		Palier3 (n = 124)	
	Oui	Non	Oui	Non
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Ordonnance avec cachet	97 (78,22)	27 (21,78)	88 (82,8)	36 (17,2)
Ordonnance sans cachet	33 (22,6)	91 (77,4)	3 (2,4)	121 (97,6)
Appel par téléphone	38 (30,6)	86 (69,4)	4 (3,2)	120 (96,8)
A la demande du patient	36 (29,0)	88 (70,9)	1 (0,8)	123 (99,2)

Parmi les 124 internes en pharmacie enquêtés, les opioïdes de palier 2 étaient délivrés dans 29,0% des cas sur demande verbale et dans 30,6% sur appel téléphonique. En revanche, les opioïdes de palier 3 étaient délivrés dans 0,8% des cas sur demande verbale et dans 3,2% des cas sur appel téléphonique.



**Tableau 9.** Répartition des enquêtés selon leurs indications des antalgiques de palier 2 et 3 en fonction du type de douleurs

Types de douleurs	Palier-2		Palier-3	
	Oui	Non	Oui	Non
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Douleurs liées aux soins	251 (62,7)	149(37,3)	35 (8,8)	365(91,2)
Arthrose de la hanche et du genou	279 (69,8)	121(30,2)	133 (33,3)	267(66,7)
Sciatique par hernie discale	203 (50,7)	197(49,3)	194 (48,5)	206(51,5)
Rachialgies	214 (53,5)	186(46,5)	155 (38,8)	245(61,2)
Migraines	282 (70,5)	118(29,5)	41 (10,3)	359(89,7)
Céphalée trigémino-vasculaire	198 (49,5)	202(50,5)	129 (32,3)	271(67,7)
Douleurs liées à l'artérite	137 (34,3)	263(65,7)	219 (54,8)	181(45,2)
Douleurs post zostérienne	163 (40,8)	237(59,2)	114 (28,5)	286(71,5)
Douleur du membre fantôme	158 (39,5)	242(60,5)	107 (26,8)	293(73,2)
Douleur pelvienne	265 (66,3)	135(33,7)	39 (9,8)	361(90,2)
Fibromyalgies	213 (53,3)	187(46,7)	92 (23,0)	308(77)
Syndrome du côlon irritable	174 (43,5)	226(56,5)	72 (18,0)	328(82)
Psychogènes purs	109 (27,3)	291(72,7)	90 (28,5)	310(71,5)

La plupart des antalgiques du palier 2 étaient prescrits contre les migraines (70,5%) alors que 54,8% des antalgiques du palier 3 étaient prescrits contre les artérites.

**Tableau 10.** Niveau de connaissance des enquêtés sur les risques de l'opioïdes

<b>Statut professionnel/ Connaissance sur les risques</b>	<b>Interne en Médecine n (%)</b>	<b>Interne en Pharmacie n (%)</b>	<b>Médecin généraliste n (%)</b>
Aucune connaissance	5 (2,0)	2 (1,6)	0 (0,0)
Faible connaissance	35 (14,0)	10 (8,1)	5 (19,2)
Bonne connaissance	60 (24,0)	32 (25,8)	8 (30,8)
Très bonne connaissance	150 (60,0)	80 (64,5)	13 (50,0)
<b>Total</b>	<b>250 (100,0)</b>	<b>124 (100,0)</b>	<b>26 (100,0)</b>

La proportion des enquêtés qui avaient une très bonne connaissance sur les risques d'utilisation des opioïdes était de 60,0% pour les internes en médecine, 64,5% pour ceux de la pharmacie et 50,0% pour les médecins généralistes.

**Tableau 11.** Niveau de connaissance des enquêtés sur les indications des opioïdes

<b>Statut professionnel/Connaissance sur les indications</b>	<b>Interne en Médecine n (%)</b>	<b>Interne en Pharmacie n (%)</b>	<b>Médecin généraliste n (%)</b>
Aucune connaissance	11 (4,4)	4 (3,2)	0 (0,0)
Faible connaissance	172 (68,8)	56 (45,2)	20 (76,9)
Bonne connaissance	61 (24,4)	51 (41,1)	5 (19,2)
Très bonne connaissance	6 (2,4,0)	13 (10,5)	1 (3,8)
<b>Total</b>	<b>250 (100,0)</b>	<b>124 (100,0)</b>	<b>26 (100,0)</b>

Parmi les enquêtés, 68,8% des internes en médecine, 45,2% des internes en pharmacie et 76,9% des médecins généralistes avaient une faible connaissance sur les indications des opioïdes.

**Tableau 12.** Niveau de connaissance des enquêtés sur les contres indications des opioïdes

<b>Statut professionnel /Connaissance des contres indications</b>	<b>Interne en Médecine n (%)</b>	<b>Interne en Pharmacie n (%)</b>	<b>Médecin généraliste n (%)</b>
Aucune connaissance	16 (6,4)	5 (4,0)	2 (7,7)
Faible connaissance	67 (26,8)	32 (25,8)	9 (34,6)
Bonne connaissance	107 (42,8)	48 (38,7)	13 (50,0)
Très bonne connaissance	60 (24,0)	39 (31,5)	2 (7,7)
<b>Total</b>	<b>250 (100,0)</b>	<b>124 (100,0)</b>	<b>26 (100,0)</b>

Nous avons constaté que 66,8% des internes en médecine, 70,2% des internes en pharmacie et 57,7% des médecins généralistes avaient une bonne connaissance des contre-indications des opioïdes.

**Tableau 13.** Niveau de connaissance des enquêtés sur les effets secondaires des opioïdes

<b>Statut professionnel /Connaissance sur les effets secondaires</b>	<b>Interne en Médecine n (%)</b>	<b>Interne en Pharmacie n (%)</b>	<b>Médecin généraliste n (%)</b>
Aucune connaissance	11 (4,4)	5 (4,1)	1 (3,8)
Faible connaissance	55 (22,0)	22 (17,7)	5 (19,3)
Bonne connaissance	115 (46,0)	61 (49,2)	16 (61,5)
Très bonne connaissance	69 (27,6)	36 (29,0)	4 (15,4)
<b>Total</b>	<b>250 (100,0)</b>	<b>124 (100,0)</b>	<b>26 (100,0)</b>

La majorité des médecins généralistes (76,9%), des internes en médecine (73,6%) et des internes en pharmacie (78,2%) avaient une bonne connaissance des effets secondaires des opioïdes.

**Tableau 14.** Niveau de connaissance des enquêtés sur les règles de prescription des opioïdes

<b>Statut professionnel /Connaissance</b>	<b>Interne en Médecine n (%)</b>	<b>Interne en Pharmacie n (%)</b>	<b>Médecin généraliste n (%)</b>
Aucune connaissance	10 (4,0)	10 (8,1)	1 (3,8)
Faible connaissance	26 (10,4)	13 (10,5)	4 (15,4)
Bonne connaissance	131 (52,4)	48 (38,7)	12 (46,2)
Très bonne connaissance	83 (33,2)	53 (42,7)	9 (34,6)
<b>Total</b>	<b>250 (100,0)</b>	<b>124 (100,0)</b>	<b>26 (100,0)</b>

Les règles de prescription des opioïdes étaient bien connues des enquêtés soit 85,6%, 81,4% et 80,6% respectivement pour les internes en médecine, les internes en pharmacie et les médecins généralistes.

**Tableau 15.** Connaissances des enquêtés sur les structures qui sont habilitées à la délivrance des opioïdes

<b>Statut professionnel /Connaissance des structures</b>	<b>Interne en Médecine n (%)</b>	<b>Interne en Pharmacie n (%)</b>	<b>Médecin généraliste n (%)</b>
Aucune connaissance	28 (11,2)	9 (7,2)	3 (11,5)
Faible connaissance	90 (36,0)	44 (35,5)	6 (23,1)
Bonne connaissance	83 (33,2)	40 (32,3)	10 (38,5)
Très bonne connaissance	49 (19,6)	31 (25,0)	7 (26,9)
<b>Total</b>	<b>250 (100,0)</b>	<b>124 (100)</b>	<b>26 (100,0)</b>

Près de la moitié des internes en médecine (52,8%), des internes en pharmacie (55,3%) et des médecins généralistes (65,4%) avaient une bonne connaissance des structures qui sont habilitées à délivrer les opioïdes.

## 6. Commentaires et discussion

L'épidémie d'opioïdes, également appelée crise des opioïdes, est l'expression utilisée pour décrire la surconsommation, le mauvais usage/abus et les décès par surdose attribués en partie ou en totalité à la classe de médicaments opiacés/opioïdes, ainsi que les conséquences médicales, sociales, psychologiques et économiques importantes de l'usage médical, non médical et récréatif de ces médicaments.

Depuis 2011, sous l'effet des opioïdes délivrés sur ordonnance, de l'expansion du marché de l'héroïne et des opioïdes synthétiques illicites tels que le fentanyl, on assiste à un repositionnement cruel du récit des "morts de désespoir" : les décès par overdose d'opioïdes ont augmenté chez les Noirs et les populations de sorte qu'en 2020, ils dépasseront la mortalité des Blancs, historiquement plus importante[180]. Il existe une nécessité d'innover dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs et dans le traitement de la douleur, et à redynamiser la stratégie nationale de lutte contre la douleur, en améliorant les mesures et la recherche au niveau de la population, des programmes de prévention, de formation des prestataires et la prestation de services.

Notre étude avait pour but d'évaluer la connaissance des médecins généralistes et des internes en médecine et en pharmacie de Bamako sur les opioïdes. Ainsi, nous avons mené une étude transversale au niveau des centres hospitaliers universitaires de Bamako (Gabriel TOURE, Point G, Luxemburg, HDB, et le CNOS), trois Centres de santé de référence (communes IV, V et VI), quelques officines du district de Bamako et dans les facultés de médecine et de pharmacie du Point G. Au total, nous avons inclus 400 agents de santé.

En Afrique, un rapport a souligné une augmentation du nombre d'utilisateurs d'opioïdes de 2,2 millions en 2016 à 6 millions en 2017, particulièrement en Afrique de l'ouest et du centre où la consommation concerne 1,9% de la population adulte [181]. L'exploration de l'ensemble des connaissances actuelles sur les activités de formation et d'éducation liées à l'utilisation des analgésiques opioïdes et aux soins palliatifs permet de comprendre les lacunes et de définir les priorités pour la mise en place d'interventions adéquates. Appliqué à l'Afrique occidentale et centrale, cet exercice révèle que peu d'informations sont disponibles dans le domaine public.

L'Association africaine de soins palliatifs (APCA) semble être le principal fournisseur d'activités de renforcement des capacités dans cette région pour les principales parties prenantes, y compris les autorités nationales, les professionnels de la santé et la population générale.

Cependant, à part l'APCA, il existe peu d'informations sur le contenu des programmes de formation sur les opioïdes et leurs résultats à long terme. En outre, les formations ciblent rarement des parties prenantes importantes telles que les législateurs, les régulateurs, les responsables de l'approvisionnement et la population générale. Il est nécessaire d'identifier et de combler les lacunes existantes dans les activités de formation et d'éducation pour améliorer l'accès aux analgésiques opioïdes essentiels en Afrique. L'écart d'accès aux analgésiques opioïdes entre les pays à revenu élevé et les pays à revenu faible et intermédiaire reste élevé [182-185].

En 2019, la consommation totale des analgésiques opioïdes à des fins médicales et scientifiques, exprimée en doses quotidiennes définies à des fins statistiques (S-DDD) par million d'habitants, était de 9200 S-DDD en Europe occidentale, contre 90 S-DDD en Afrique et 20 S-DDD en Asie du Sud [186]. Il a été aussi estimé que 92% de morphine était consommé dans les pays où vivent 17% de la population mondiale [186]. La prescription d'opioïdes est faite principalement aux malades du cancer en phase terminale jusqu'en 1996, date à laquelle Santé Canada approuve la prescription d'oxycodone pour les douleurs modérées à aiguës[187].

La dépendance aux opioïdes est un problème qui dépasse les frontières américaines[188]. Elle touche particulièrement les jeunes adultes[189]. En Europe, les opioïdes prescrits compteraient pour les trois quarts des décès par surdoses parmi les 15–39 ans [189]. Certains craignent que l'épidémie devienne une pandémie mondiale si des mesures ne sont pas prises [190]. La problématique ne serait pas seulement liée aux drogues elles-mêmes, mais également au manque de formation des médecins par rapport à la gestion de l'addiction [190]. Ainsi, l'abus de prescriptions auprès des adolescents au Canada, en Australie et en Europe seraient semblables à celui des États-Unis [190]. Dans des pays du Moyen-Orient tels le Liban et l'Arabie saoudite, ainsi que dans certaines parties de la Chine, des études montrent qu'un étudiant sur dix utilise des antidouleurs prescrits pour un

usage non-médical [191, 192]. Des résultats semblables ont également été observés en Espagne et au Royaume-Uni [190].

La morphine, la méthadone, l'hydromorphone et l'oxycodone (pour les adultes et les enfants), ainsi que la codéine et le fentanyl (pour les adultes uniquement) figurent dans les listes modèles de médicaments essentiels de l'OMS [193, 194] et sont des substances contrôlées par la Convention internationale unique sur les stupéfiants [195]. La réglementation internationale vise à établir un équilibre entre la disponibilité médicale et la prévention des abus et des détournements [186]. Mais de nombreux obstacles à l'accès demeurent à différents niveaux, à savoir la législation et la politique, le financement, les connaissances, les attitudes culturelles, ainsi que la formation et l'éducation [182, 183, 196, 197]. En particulier, une approche éducative intégrée s'adressant aux principales parties prenantes dans les domaines de l'élaboration des politiques, de la réglementation, des systèmes de santé et des communautés, contribuerait à améliorer l'accès aux soins de santé [197, 198], comme l'a rappelé l'Office des Nations unies contre la drogue et le crime (ONUDC) dans sa résolution 63/3 en 2020 [199].

Sur les 400 enquêtés de notre étude, 250 étaient des internes en médecine (62,5%), 124 internes en pharmacie (31%) et 26 médecins généralistes (6,5% ; Tableau 5). La plupart de nos enquêtés, quel que soit leur statut professionnel savaient qu'il existe une réglementation qui encadre la prescription et la délivrance des opioïdes au Mali. La majorité des médecins généralistes (69,2% ; tableau 7) avaient l'habitude de prescrire des opioïdes. Au Mali, les opioïdes sont inscrits sur le tableau B de la liste des médicaments. A ce titre, leur prescription et délivrance sont soumises à des réglementations strictes. La prescription des opioïdes semble se banaliser ces dernières années. L'Agence française de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) avait estimé en 2017 que 86,3% des opioïdes faibles et 88,7% des opioïdes forts étaient prescrits par les médecins généralistes en France [200].

A cours de notre enquête, plus de 50,0% des opioïdes conseillés ou prescrits par les enquêtés était la codéine en association ou le tramadol en association (Figure 7). Ces résultats sont similaires à ceux de Diop en 2019 à Bamako qui avait trouvé des proportions de 48% pour la codéine en association et 45% pour le tramadol en

association [201]. Ces observations témoignent de la banalisation des prescriptions des opioïdes. La codéine et le tramadol sont en effet les deux opioïdes les plus largement utilisés soit seuls ou en association avec d'autres molécules pour traiter la toux ou les douleurs d'intensité variée. Leurs effets sur les récepteurs opioïdes en font des molécules de substitution privilégiées pour des personnes ayant développé une addiction aux opioïdes comme la morphine. D'où la nécessité d'une plus grande vigilance pour les agents de santé afin de déjouer les ruses de plus en plus sophistiquées de ces personnes tendant à leur faire prescrire ou conseiller ces molécules.

Les opioïdes de palier 2 ont été délivrés dans (29%) des cas sur demande verbale, en revanche les opioïdes de palier3 étaient délivrés dans 0,8% des cas sur demande verbale (Tableau 8). Nos résultats sont inférieurs à celui de Diop en 2019 à Bamako qui trouve une proportion plus élevée (51,6%) des opioïdes délivré à la demande verbale par les pharmaciens d'officine. Ce résultat met en évidence l'implication des agents de santé à l'usage abusif des opioïdes.

La plupart des antalgiques de palier2 était prescrit pour les migraines (70,5%) contre (54,8%) des antalgiques de palier3 pour les douleurs de l'artérite (Tableau 9). Nos observations sont différentes de ceux de Amandine muszczak en 2014 dans le Grand-Est en France qui trouve (82%) de palier 2 pour le traitement de la migraine et (24%) de palier3 pour le traitement de l'artérite[179].Cela suggère l'utilisation inappropriée de ces substances. En effet, les recommandations internationales et nationales indiquent que les opiacés ne doivent être utilisés que pour des douleurs pour lesquelles ils ont fait leur preuve. La prescription d'antalgiques de palier 2 ou 3 est en revanche contre-indiquée dans la prise en charge de la migraine [179].

L'Office des Nations-Unies contre la drogue et le crime (ONUDC) est l'entité du Secrétariat des Nations-Unies chargée de soutenir les États membres dans leurs efforts de lutte contre la drogue et la criminalité. Ensemble, les programmes en cours dans les domaines de la surveillance des drogues synthétiques, de l'alerte précoce et de l'analyse des tendances, du renforcement des capacités nationales en matière de criminalistique et de lutte contre les stupéfiants, du travail opérationnel des services de détection et de répression, ainsi que de la prévention et du traitement, constituent une plateforme unique pour contribuer à la réduction de



l'usage non-médical des opioïdes synthétiques. Un rapport de l'ONUDC de 2017 estime que 190 000 personnes meurent prématurément en raison de l'usage de stupéfiants, les plus consommés étant les opioïdes[202].

La collaboration active de l'ONUDC avec des organisations internationales (Organe international de contrôle des stupéfiants, Organisation mondiale de la santé, Organisation mondiale des douanes et Interpol), des organisations régionales (Organisation des États américains, Observatoire européen des drogues et des toxicomanies, Centre de pharmacodépendance et de toxicomanie, et Organisation pour la sécurité et la coopération en Europe) et les États membres offre la possibilité de tirer parti de l'expertise requise pour faire face à la crise actuelle des opioïdes et de protéger les états non encore touchés.

L'utilisation non-médicale de médicaments sur ordonnance est prévalent chez les étudiants universitaires espagnols. La consommation excessive d'alcool et la consommation à risque étaient associées à une prévalence plus élevée chez les femmes et cette prévalence augmentait avec l'âge chez les deux sexes. Des stratégies visant à réduire la consommation à risque et à retarder le début de la consommation d'alcool devraient être proposées aux étudiants universitaires. Les pharmaciens et les parents devraient être sensibilisés au risque d'utilisation non médicale de médicaments sur ordonnance[203]. Les conséquences potentiellement mortelles de l'usage non-médical des opioïdes sont connues depuis que la science a découvert leur énorme potentiel médical. Au cours des 150 dernières années, l'humanité a connu plusieurs crises liées aux opioïdes, mais aucune n'a été aussi dévastatrice que l'actuelle, qui touche principalement l'Amérique du Nord avec le fentanyl et ses analogues, et certaines régions d'Afrique et du Moyen-Orient avec le tramadol. Dans les conditions d'un marché des drogues mondialisé, le risque qu'elle se propage à de nombreuses autres régions n'a jamais été aussi grand. La crise qui émerge rapidement et qui a entraîné d'importantes pertes de vies humaines appelle une réponse coordonnée, globale et multidisciplinaire.

Dans l'ensemble, (60,0%) des internes en médecine, (64,5%) pour ceux de la pharmacie et (50,0%) des médecins généralistes (Tableau 10) avaient une très bonne connaissance sur les risques d'utilisation des opioïdes. Seule (23,0%) des médecins généralistes avaient au moins une bonne connaissance sur les indications

des opioïdes (Tableau 11). Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'à la faculté de médecine, les opioïdes ne font l'objet de cours approfondi détaillant leurs indications et leurs règles de prescription. La grande majorité des médecins acquièrent les connaissances approfondies sur l'utilisation de ces molécules lors des stages dans les services spécialisés comme les services des urgences, de traumatologie, de rhumatologie et d'oncologie. Globalement les enquêtés avaient au moins une bonne connaissance sur les contres indications, les effets secondaires et les règles de prescriptions.

Le bon niveau de connaissance des enquêtés sur les risques d'utilisation des opioïdes et l'existence d'une réglementation pour leur prescription est en contradiction avec leur comportement de prescription et de conseil inadaptés de ces molécules. Ce constat témoigne de la nécessité d'une plus grande prise de conscience de la part des professionnels de santé par rapport à l'utilisation de ces substances. Une banalisation de la prescription des opioïdes peut impacter négativement le contrôle de la consommation des drogues. En effet, cela offre aux toxicomanes une source d'approvisionnement légalisée de substances stupéfiantes rendant ainsi difficile la lutte contre ce fléau.

La stratégie intégrée de l'ONUDC consiste à coordonner la réponse internationale, à réduire l'offre d'opioïdes à des fins non médicales en modifiant le champ d'application du contrôle des substances, en soutenant l'application des décisions de la Commission des stupéfiants (CND) relatives à l'établissement des calendriers, ainsi qu'en renforçant les capacités à l'appui des interventions des services nationaux de détection et de répression, à promouvoir l'utilisation rationnelle des opioïdes et l'accès à ces derniers à des fins médicales et scientifiques, et à promouvoir des stratégies de prévention et des options de traitement efficaces pour les troubles liés à l'usage de substances.

La réponse stratégique nationale de contrôle de l'utilisation inappropriée des opioïdes doit être regroupée sous un même toit pour une réponse opportune à l'échelle du pays afin de tirer parti d'un ensemble unique d'activités et de ressources coordonnées dans le cadre de cinq piliers : alerte précoce et analyse des tendances ; prescription rationnelle et accès aux opioïdes à des fins médicales et scientifiques ; prévention et traitement des troubles liés à la consommation d'opioïdes ; opérations

internationales de répression visant à perturber le trafic illicite d'opioïdes ; et renforcement des capacités nationales et internationales de lutte contre les stupéfiants. Les cinq piliers de la stratégie intégrée de l'UNODC sur la crise mondiale des opioïdes seront accompagnés d'un plan de sensibilisation complet, comprenant une campagne active sur les médias sociaux, afin de mettre en évidence les activités, les succès et les meilleures pratiques en matière de lutte contre la crise des opioïdes. Cela permettra de sensibiliser le public aux progrès de la stratégie et de soutenir la visibilité de la réponse multilatérale à la crise.

## **7. Limites de notre étude**

Nous n'avons pas pris en compte l'âge des personnes qui ont répondu aux questions, un nombre peu élevé de médecin généraliste à cause de leur non-disponibilité, la spécialité des médecins prescripteurs et l'environnement de travail des officines dans lesquelles nous avons effectué l'enquête.

Des différentes spécialités peuvent avoir des attitudes et des connaissances différentes sur les opioïdes. Les études futures devraient examiner les attitudes et les connaissances d'un plus grand nombre de participants et inclure d'autres spécialités, comme les dentistes, les pharmaciens et les infirmières.

Les limites liées au questionnaire avec des réponses vraies ou faux et dont le hasard pourrait intervenir.

## **8. Conclusion et recommandations**

### **8.1. Conclusion**

Globalement, nos participants avaient au moins une bonne connaissance sur les risques et bénéfices des opioïdes (60% ; 64,5% ; 50%) respectivement les internes en médecine les internes en pharmacie et les médecins Généralistes.

La majorité de nos participants quel que soit leur statut professionnel savaient qu'il existe une réglementation qui encadre la prescription et la délivrance des opioïdes au Mali. Par contre, les internes en médecine, en pharmacie et les médecins généralistes avaient une faible connaissance sur les indications des opioïdes.

## 8.2. Recommandations

A la fin de notre étude et au vu de nos résultats, nous formulons 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.
- **Aux prescripteurs**
  - Expliqués aux patients lors de la consultation les effets indésirables 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.
- **Aux autorités des deux facultés (Pharmacie, Médecine et Odontostomatologie)**
  - Renforcées la formation, la sensibilisation et l'information des étudiants au sujet des différents types de douleurs, de l'objectif de prise en charge globale, de la nécessité de l'interdisciplinarité, la sémiologie de la dépendance et les stratégies de dépistage d'abus et de mésusage ;
  - Organiser des formation continue sur l'utilisation des stupéfiants en général
- **A l'ordre des Pharmaciens**

Renforcer le contrôle des officines en ce qui concerne le respect des textes réglementaires sur les opioïdes.
- **Aux autorités Politique**
  - Relire l'arrêté N°91-4318 pour prendre en compte les conditions de délivrance des opioïdes ;
  - Renforcer la surveillance et l'inspection des structure sanitaire.

## 9. Références bibliographiques

1. OMS. *Surdose d'opioïdes*. 2021 26/08/2021.
2. ACMS. *SUBSTANCES PSYCHOACTIVES Attention danger*. 2017; Available from: [https://www.acms.asso.fr/sites/default/files/Substances\\_pschoactives\\_2017.pdf](https://www.acms.asso.fr/sites/default/files/Substances_pschoactives_2017.pdf).
3. Manjiani, D., et al., *Availability and utilization of opioids for pain management: global issues*. Ochsner J, 2014. **14**(2): p. 208-15.
4. Council, K.N.A.C. *HIV Prevention response and modes of transmission analysis*. 2009; Available from: <https://icop.or.ke/wp-content/uploads/2016/09/KenyaMOT-2009.pdf> (consulté le 17/01/2022).
5. UNODC. *World Drug Report 2018: opioid crisis, prescription drug abuse expands; cocaine and opium hit record highs* 2018; Available from: <https://www.unodc.org/unodc/en/frontpage/2018/June/world-drug-report-2018-opioid-crisis--prescription-drug-abuse-expands-cocaine-and-opium-hit-record-highs.html> (consulté le 17/01/2022).
6. Tiberio, J., et al., *Context and characteristics of illicit drug use in coastal and interior Tanzania*. Int J Drug Policy, 2018. **51**: p. 20-26.
7. Eluwa, G.I., et al., *A profile on HIV prevalence and risk behaviors among injecting drug users in Nigeria: should we be alarmed?* Drug Alcohol Depend, 2013. **127**(1-3): p. 65-71.
8. Charlson, F.J., et al., *Mental and substance use disorders in Sub-Saharan Africa: predictions of epidemiological changes and mental health workforce requirements for the next 40 years*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e110208.
9. Organization, W.H. *World health statistics 2014*. 2014; Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112738/9789240692671\\_eng.pdf;jsessionid=004980884E91B30E1A4FC80506E7B401?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112738/9789240692671_eng.pdf;jsessionid=004980884E91B30E1A4FC80506E7B401?sequence=1) (consulté le 17/01/2022).
10. Kleykamp, B.A., et al., *The prevalence of comorbid chronic pain conditions among patients with temporomandibular disorders: A systematic review*. J Am Dent Assoc, 2021.
11. S. Perrot, B.B., P. Bertin,, et al. *Recommandations pour l'utilisation de la morphine dans les douleurs chroniques non cancéreuses en rhumatologie*. 2000; Available from: <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/4114.pdf> (consulté le 17/01/2022)
12. Pascale Vergne-Salle , F.L., Anne Bera-Louville , Marc Marty , Rose-Marie Javier , Serge Perrot. *Les opioïdes forts dans les douleurs ostéo-articulaires non cancéreuses : revue de la littérature et recommandations pour la pratique clinique : « Les recommandations de Limoges 2010* 2012; Available from: <https://www.em-consulte.com/article/769219/les-opioides-forts-dans-les-douleurs-osteo-articul> (consulté le 17/01/2022).
13. Valéria Martinez , N.A.b., Didier Bouhassira ,Michel Lantéri-Minet , pour la Société franc aise d'étude et traitement de la douleur. *Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic,évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société franc aise d'étude et de traitement de la douleur*. 2010; Available from: <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/06/main.pdf> (consulté le 17/01/2022).
14. Betses, M. and T. Brennan, *Abusive prescribing of controlled substances--a pharmacy view*. N Engl J Med, 2013. **369**(11): p. 989-91.
15. Edlund, M.J., et al., *Risks for opioid abuse and dependence among recipients of chronic opioid therapy: results from the TROUP study*. Drug Alcohol Depend, 2010. **112**(1-2): p. 90-8.

16. Okie, S., *A flood of opioids, a rising tide of deaths*. N Engl J Med, 2010. **363**(21): p. 1981-5.
17. Sullivan, M.D., et al., *Trends in use of opioids for non-cancer pain conditions 2000-2005 in commercial and Medicaid insurance plans: the TROUP study*. Pain, 2008. **138**(2): p. 440-449.
18. Franklin, G.M., *Opioids for chronic noncancer pain: a position paper of the American Academy of Neurology*. Neurology, 2014. **83**(14): p. 1277-84.
19. ANSM. *Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques*. 2019 2019; 52]. Available from: [http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/01/Rapport\\_Antalgiques-Opioïdes\\_Fev-2019\\_3.pdf](http://www.omedit-idf.fr/wp-content/uploads/2020/01/Rapport_Antalgiques-Opioïdes_Fev-2019_3.pdf) 2019-03-06.pdf (consulté le 17/01/2022).
20. féminine, M.d.l.s.p.d.l.a.s.e.d.l.p. *Arrêté 91-4318 Professions pharmaceutiques*. 1991 1991;17]. Available from: <http://cnom.sante.gov.ml/docs/Arr%C3%AAt%C3%A9%2091-4318%20Professions%20pharmaceutiques.pdf> (consulté le 17/01/2022).
21. Radio-Canada. *Où consomme-t-on le plus d'opioïdes dans le monde? La réponse en carte*. 2017; Available from: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:mv8Uz57c4AEJ:https://ici.radio-canada.ca/nouvelle/1018883/crise-opioides-monde-reponse-carte+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=ml&client=firefox-b-d> (consulté le 17/01/2022).
22. Coulibaly SP1, Maïga FI2, Landouré G1,3, Dolo H1, Mounkoro PP1,2, Dara AE2, Traoré J2, Traoré K2, and D.Z. Kané F3, Yalcouyé A3, Taméga A3, Bocoum A3 , Coulibaly S1,2, Guinto CO1,3, Togora A5, *Facteurs associés aux troubles mentaux dans le service de psychiatrie du centre hospitalier universitaire du point G au MALI*. MALI MEDICAL, 2021.
23. Addiction, C.C.o.S.U.a. *Prescription Opioids*. 2020; Available from: <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2020-07/CCSA-Canadian-Drug-Summary-Prescription-Opioids-2020-en.pdf> (consulté le 17/01/2022 ).
24. DW. *De l'herbe et des médicaments* 2021; Available from: <https://www.dw.com/fr/cannabis-tramadol-drogues/a-57818594> (consulté le 22/01/2022).
25. Harouna, T. *analyse de la prescription du Tramadol et de ses associations dans le service de traumatologie et orthopédie du CHU BOCAR SALL DE KATI*. 2021; Available from: <https://www.bibliosante.ml/handle/123456789/4680?show=full> (consulté le 22/01/2022).
26. Koné, A.B. *Évaluer la prescription des stupéfiants et psychotropes en officine à Bamako*. 2014; Available from: <https://bibliosante.ml/handle/123456789/1056> (consulté le 22/01/2022).
27. Trouvin, A.P., et al., *Opioid epidemic: Does rheumatological practice favors risk for patients? National survey on rheumatologists' opioid prescriptions and compliance to guidelines for strong opioid prescription*. Joint Bone Spine, 2021. **88**(1): p. 105046.
28. Bertin, C., et al., *Analgesic opioid use disorders in patients with chronic non-cancer pain: A holistic approach for tailored management*. Neurosci Biobehav Rev, 2021. **121**: p. 160-174.
29. Choufi, S., et al., *Opioid Analgesic Prescription in French Children: A National Population-Based Study*. 2021. **18**(24).
30. Browder, K. and M. Wanek, *Opioid and sedative requirements in extracorporeal membrane oxygenation patients on hydromorphone versus fentanyl*. 2021.
31. Choi, H., et al., *Analgo-sedation: The Use of Fentanyl Compared to Hydromorphone*. J Crit Care Med (Targu Mures), 2021. **7**(3): p. 192-198.

32. Marinangeli, F., A. Saetta, and A. Lugini, *Current management of cancer pain in Italy: Expert opinion paper*. Open Med (Wars), 2022. **17**(1): p. 34-45.
33. Borenstein, D.G., A.L. Hassett, and D. Pisetsky, *Pain management in rheumatology research, training, and practice*. Clin Exp Rheumatol, 2017. **35 Suppl 107**(5): p. 2-7.
34. Marks, V.A., S.R. Latham, and S.P. Kishore, *On Essentiality and the World Health Organization's Model List of Essential Medicines*. Ann Glob Health, 2017. **83**(3-4): p. 637-640.
35. Noble, M., et al., *Long-term opioid management for chronic noncancer pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2010. **2010**(1): p. Cd006605.
36. Chou, R., et al., *The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop*. Ann Intern Med, 2015. **162**(4): p. 276-86.
37. Volkow, N.D., et al., *Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review*. JAMA Psychiatry, 2019. **76**(2): p. 208-216.
38. Association, A.P., et al., *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: DSM-IV-TR®*. 2000: American Psychiatric Association.
39. Cottler, L.B., et al., *Prevalence of drug and alcohol use in urban Afghanistan: epidemiological data from the Afghanistan National Urban Drug Use Study (ANUDUS)*. Lancet Glob Health, 2014. **2**(10): p. e592-600.
40. UNODC. *WORLD DRUG REPORT 2018*. 2018; Available from: [https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18\\_Booklet\\_1\\_EXSUM.pdf](https://www.unodc.org/wdr2018/prelaunch/WDR18_Booklet_1_EXSUM.pdf) (consulté le 18/01/2022).
41. Organization, W.H. *Critical Review Report: Tramadol*. 2018; Available from: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Tramadol.pdf> (consulté le 18/01/2022).
42. Kiunguyu, K. *Codeine syrup addiction is an opioid epidemic that is sweeping the African continent*. 2018; Available from: <https://thisisafrica.me/politics-and-society/codeine-addiction-opioid-epidemic-sweeping-africa/> (consulté le 18/01/2022).
43. *Mexico raids lab producing fentanyl in capital*. 2018; Available from: <https://apnews.com/article/736f6a25b4b34a65b33232617c3596fb> (consulté le 20/01/2022).
44. Singh, D. *Mumbai: Anti-Narcotics Cell seizes drug worth Rs 1000 crore*. 2018; Available from: <https://www.indiatoday.in/india/story/mumbai-anti-narcotics-cell-seizes-drug-worth-rs-1000-crores-1418813-2018-12-28> (consulté le 20/01/2022).
45. Ciccarone, D., *The triple wave epidemic: Supply and demand drivers of the US opioid overdose crisis*. Int J Drug Policy, 2019. **71**: p. 183-188.
46. Kolodny, A., et al., *The prescription opioid and heroin crisis: a public health approach to an epidemic of addiction*. Annu Rev Public Health, 2015. **36**: p. 559-74.
47. Rutkow, L., et al., *Effect of Florida's Prescription Drug Monitoring Program and Pill Mill Laws on Opioid Prescribing and Use*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(10): p. 1642-9.
48. Cerdá, M., et al., *Nonmedical Prescription Opioid Use in Childhood and Early Adolescence Predicts Transitions to Heroin Use in Young Adulthood: A National Study*. J Pediatr, 2015. **167**(3): p. 605-12.e1-2.
49. Martins, S.S., et al., *Changes in US Lifetime Heroin Use and Heroin Use Disorder: Prevalence From the 2001-2002 to 2012-2013 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. JAMA Psychiatry, 2017. **74**(5): p. 445-455.
50. Banerjee, G., et al., *Non-medical use of prescription opioids is associated with heroin initiation among US veterans: a prospective cohort study*. Addiction, 2016. **111**(11): p. 2021-2031.

51. Peacock, A., et al., *New psychoactive substances: challenges for drug surveillance, control, and public health responses*. Lancet, 2019. **394**(10209): p. 1668-1684.
52. Gladden, R.M., P. Martinez, and P. Seth, *Fentanyl Law Enforcement Submissions and Increases in Synthetic Opioid-Involved Overdose Deaths - 27 States, 2013-2014*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. **65**(33): p. 837-43.
53. Ciccarone, D., *Fentanyl in the US heroin supply: A rapidly changing risk environment*. Int J Drug Policy, 2017. **46**: p. 107-111.
54. Rudd, R.A., et al., *Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths - United States, 2010-2015*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2016. **65**(50-51): p. 1445-1452.
55. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
56. OICS. *Guide sur l'évaluation des besoins de substances placées sous contrôle international 2012*; Available from: Guide sur l'évaluation des besoins de substances placées sous contrôle international (incb.org) (consulté le 17/02/2022).
57. Sweeting, M., et al., *Estimating the prevalence of ex-injecting drug use in the population*. Stat Methods Med Res, 2009. **18**(4): p. 381-95.
58. James C. Anthony, L.A.W., and Ronald C. Kessler. *Comparative Epidemiology of Dependence on Tobacco, Alcohol, Controlled Substances, and Inhalants: Basic Findings From the National Comorbidity Survey*. 1994; Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.324.5323&rep=rep1&type=pdf> (consulté le 20/01/2022).
59. Santiago Rivera, O.J., et al., *Risk of Heroin Dependence in Newly Incident Heroin Users*. JAMA Psychiatry, 2018. **75**(8): p. 863-864.
60. Amin-Esmaeili, M., et al., *Epidemiology of illicit drug use disorders in Iran: prevalence, correlates, comorbidity and service utilization results from the Iranian Mental Health Survey*. Addiction, 2016. **111**(10): p. 1836-47.
61. Robins, L.N., D.H. Davis, and D.N. Nurco, *How permanent was Vietnam drug addiction?* Am J Public Health, 1974. **64 Suppl 12**(12 Suppl): p. 38-43.
62. Minozzi, S., L. Amato, and M. Davoli, *Development of dependence following treatment with opioid analgesics for pain relief: a systematic review*. Addiction, 2013. **108**(4): p. 688-98.
63. Jerisha Ellerstrand, A.F., Louisa Degenhardt, Harvey Whiteford & Janni Leung. *A systematic review of the global prevalence of prescription opioid non-medical use with an estimate of prescription opioid dependenc*. 2018; Available from: [https://healthdoxbox.com/Substance\\_Abuse/127064555-Jerisha-ellerstrand-alize-ferrari-louisa-degenhardt-harvey-whiteford-janni-leung-a-systematic-review-of-the-global-prevalence-of.html](https://healthdoxbox.com/Substance_Abuse/127064555-Jerisha-ellerstrand-alize-ferrari-louisa-degenhardt-harvey-whiteford-janni-leung-a-systematic-review-of-the-global-prevalence-of.html) (consulté le 20/01/2022).
64. Hser, Y.I., et al., *A 33-year follow-up of narcotics addicts*. Arch Gen Psychiatry, 2001. **58**(5): p. 503-8.
65. Merrall, E.L., et al., *Meta-analysis of drug-related deaths soon after release from prison*. Addiction, 2010. **105**(9): p. 1545-54.
66. Kimber, J., et al., *Mortality risk of opioid substitution therapy with methadone versus buprenorphine: a retrospective cohort study*. Lancet Psychiatry, 2015. **2**(10): p. 901-8.
67. Compton, W.M. and N.D. Volkow, *Abuse of prescription drugs and the risk of addiction*. Drug Alcohol Depend, 2006. **83 Suppl 1**: p. S4-7.
68. Ford, J.A. and K.K. Rigg, *Racial/Ethnic differences in factors that place adolescents at risk for prescription opioid misuse*. Prev Sci, 2015. **16**(5): p. 633-41.



69. Fergusson, D.M., J.M. Boden, and L.J. Horwood, *The developmental antecedents of illicit drug use: evidence from a 25-year longitudinal study*. Drug Alcohol Depend, 2008. **96**(1-2): p. 165-77.
70. Tim Stockwell, P.G., John Toumbourou, Wendy Loxley. *Preventing Harmful Substance Use: The Evidence Base for Policy and Practice*. 2005; Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Preventing+Harmful+Substance+Use%3A+The+Evidence+Base+for+Policy+and+Practice-p-9780470092279> (consulté le 20/01/2022).
71. Needle, R.H.A.O. *Divorce, Remarriage, and Adolescent Substance Use: A Prospective Longitudinal Study*. 1990; Available from: <https://eric.ed.gov/?id=EJ412754> (consulté le 20/01/2022).
72. Conroy, E., et al., *Child maltreatment as a risk factor for opioid dependence: Comparison of family characteristics and type and severity of child maltreatment with a matched control group*. Child Abuse Negl, 2009. **33**(6): p. 343-52.
73. Fergusson, D.M., L.J. Horwood, and M.T. Lynskey, *Parental separation, adolescent psychopathology, and problem behaviors*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994. **33**(8): p. 1122-31; discussion 1131-3.
74. Cohen, D.A., J. Richardson, and L. LaBree, *Parenting behaviors and the onset of smoking and alcohol use: a longitudinal study*. Pediatrics, 1994. **94**(3): p. 368-75.
75. Daniel, J.Z., et al., *Is socioeconomic status in early life associated with drug use? A systematic review of the evidence*. Drug Alcohol Rev, 2009. **28**(2): p. 142-53.
76. Saha, T.D., et al., *Nonmedical Prescription Opioid Use and DSM-5 Nonmedical Prescription Opioid Use Disorder in the United States*. J Clin Psychiatry, 2016. **77**(6): p. 772-80.
77. Macleod, J., et al., *Early life influences on the risk of injecting drug use: case control study based on the Edinburgh Addiction Cohort*. Addiction, 2013. **108**(4): p. 743-50.
78. Lynskey, M.T. and D.M. Fergusson, *Childhood conduct problems, attention deficit behaviors, and adolescent alcohol, tobacco, and illicit drug use*. J Abnorm Child Psychol, 1995. **23**(3): p. 281-302.
79. Townsend, L., A.J. Flisher, and G. King, *A systematic review of the relationship between high school dropout and substance use*. Clin Child Fam Psychol Rev, 2007. **10**(4): p. 295-317.
80. Berrettini, W., *A brief review of the genetics and pharmacogenetics of opioid use disorders*. Dialogues Clin Neurosci, 2017. **19**(3): p. 229-236.
81. Rajabi, A., et al., *Association between tobacco smoking and opioid use: A meta-analysis*. Addict Behav, 2019. **92**: p. 225-235.
82. Altice, F.L., et al., *Treatment of medical, psychiatric, and substance-use comorbidities in people infected with HIV who use drugs*. Lancet, 2010. **376**(9738): p. 367-87.
83. Katz, C., et al., *Risk factors for incident nonmedical prescription opioid use and abuse and dependence: results from a longitudinal nationally representative sample*. Drug Alcohol Depend, 2013. **132**(1-2): p. 107-13.
84. Witkiewitz, K. and K.E. Vowles, *Alcohol and Opioid Use, Co-Use, and Chronic Pain in the Context of the Opioid Epidemic: A Critical Review*. Alcohol Clin Exp Res, 2018. **42**(3): p. 478-488.
85. Farrell, M., et al., *Responding to global stimulant use: challenges and opportunities*. Lancet, 2019. **394**(10209): p. 1652-1667.
86. Hall, W., et al., *Public health implications of legalising the production and sale of cannabis for medicinal and recreational use*. Lancet, 2019. **394**(10208): p. 1580-1590.

87. EMCDDA. *European Drug Report 2018: Trends and Developments*. 2018; Available from: <https://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2018> (consulté le 20/01/2022).
88. *Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1736-1788.
89. Dunn, K.M., et al., *Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study*. Ann Intern Med, 2010. **152**(2): p. 85-92.
90. Caudarella, A., et al., *Non-fatal overdose as a risk factor for subsequent fatal overdose among people who inject drugs*. Drug Alcohol Depend, 2016. **162**: p. 51-5.
91. Pattinson, K.T., *Opioids and the control of respiration*. Br J Anaesth, 2008. **100**(6): p. 747-58.
92. Suzuki, J. and S. El-Haddad, *A review: Fentanyl and non-pharmaceutical fentanyls*. Drug Alcohol Depend, 2017. **171**: p. 107-116.
93. Alinejad, S., et al., *Nephrotoxicity of methadone: a systematic review*. Springerplus, 2016. **5**(1): p. 2087.
94. Jones, J.D., S. Mogali, and S.D. Comer, *Polydrug abuse: a review of opioid and benzodiazepine combination use*. Drug Alcohol Depend, 2012. **125**(1-2): p. 8-18.
95. Darke, S. and W. Hall, *Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users*. Drug Alcohol Depend, 1995. **39**(3): p. 231-5.
96. Darke, S. and W. Hall, *Heroin overdose: research and evidence-based intervention*. J Urban Health, 2003. **80**(2): p. 189-200.
97. Hickman, M., et al., *London audit of drug-related overdose deaths: characteristics and typology, and implications for prevention and monitoring*. Addiction, 2007. **102**(2): p. 317-23.
98. Brecht, M.L., et al., *Polydrug use and implications for longitudinal research: ten-year trajectories for heroin, cocaine, and methamphetamine users*. Drug Alcohol Depend, 2008. **96**(3): p. 193-201.
99. Hill, R., et al., *Ethanol Reversal of Tolerance to the Respiratory Depressant Effects of Morphine*. Neuropsychopharmacology, 2016. **41**(3): p. 762-73.
100. Lyndon, A., et al., *Risk to heroin users of polydrug use of pregabalin or gabapentin*. Addiction, 2017. **112**(9): p. 1580-1589.
101. Hill, R., et al., *Oxycodone-induced tolerance to respiratory depression: reversal by ethanol, pregabalin and protein kinase C inhibition*. 2018. **175**(12): p. 2492-2503.
102. Stenbacka, M., et al., *Problem drinking in relation to treatment outcome among opiate addicts in methadone maintenance treatment*. Drug Alcohol Rev, 2007. **26**(1): p. 55-63.
103. Grosshans, M., et al., *Pregabalin abuse among opiate addicted patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2013. **69**(12): p. 2021-5.
104. McNamara, S., et al., *Pregabalin Abuse amongst Opioid Substitution Treatment Patients*. Ir Med J, 2015. **108**(10): p. 309-10.
105. Bastiaens, L., J. Galus, and C. Mazur, *Abuse of Gabapentin is Associated with Opioid Addiction*. Psychiatr Q, 2016. **87**(4): p. 763-767.
106. Evoy, K.E., M.D. Morrison, and S.R. Saklad, *Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin*. Drugs, 2017. **77**(4): p. 403-426.
107. Häkkinen, M., et al., *Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology*. Forensic Sci Int, 2014. **241**: p. 1-6.
108. Slavova, S., et al., *Prevalence of gabapentin in drug overdose postmortem toxicology testing results*. Drug Alcohol Depend, 2018. **186**: p. 80-85.

109. Weiss, R.D. and V. Rao, *The Prescription Opioid Addiction Treatment Study: What have we learned*. Drug Alcohol Depend, 2017. **173 Suppl 1**(Suppl 1): p. S48-s54.
110. Volkow, N.D. and M. Morales, *The Brain on Drugs: From Reward to Addiction*. Cell, 2015. **162**(4): p. 712-25.
111. White, J.M. and R.J. Irvine, *Mechanisms of fatal opioid overdose*. Addiction, 1999. **94**(7): p. 961-72.
112. Seltenhammer, M.H., et al., *Micromorphological changes in cardiac tissue of drug-related deaths with emphasis on chronic illicit opioid abuse*. Addiction, 2013. **108**(7): p. 1287-95.
113. Tomko, J.R., et al., *The Association of Gabapentin Use and Dose With Substance Use Disorders Prior to Inpatient Mental Health Treatment: A Cross-Sectional Study*. Prim Care Companion CNS Disord, 2018. **20**(4).
114. Gomes, T., et al., *Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study*. 2017. **14**(10): p. e1002396.
115. Degenhardt, L., et al., *Global prevalence of injecting drug use and sociodemographic characteristics and prevalence of HIV, HBV, and HCV in people who inject drugs: a multistage systematic review*. Lancet Glob Health, 2017. **5**(12): p. e1192-e1207.
116. Larney, S., et al., *A systematic review of injecting-related injury and disease among people who inject drugs*. Drug Alcohol Depend, 2017. **171**: p. 39-49.
117. De Maeyer, J., W. Vanderplasschen, and E. Broekaert, *Quality of life among opiate-dependent individuals: A review of the literature*. Int J Drug Policy, 2010. **21**(5): p. 364-80.
118. Lake, S. and M.C. Kennedy, *Health outcomes associated with illicit prescription opioid injection: A systematic review*. J Addict Dis, 2016. **35**(2): p. 73-91.
119. Hayhurst, K.P., et al., *Pathways through opiate use and offending: A systematic review*. Int J Drug Policy, 2017. **39**: p. 1-13.
120. Li, W., et al., *White matter impairment in chronic heroin dependence: a quantitative DTI study*. Brain Res, 2013. **1531**: p. 58-64.
121. Wollman, S.C., et al., *White matter abnormalities in long-term heroin users: a preliminary neuroimaging meta-analysis*. Am J Drug Alcohol Abuse, 2015. **41**(2): p. 133-8.
122. Fareed, A., et al., *Effect of heroin use on changes of brain functions as measured by functional magnetic resonance imaging, a systematic review*. J Addict Dis, 2017. **36**(2): p. 105-116.
123. Yuan, Y., et al., *Gray matter density negatively correlates with duration of heroin use in young lifetime heroin-dependent individuals*. Brain Cogn, 2009. **71**(3): p. 223-8.
124. Qiu, Y.W., et al., *The impulsivity behavior is correlated with prefrontal cortex gray matter volume reduction in heroin-dependent individuals*. Neurosci Lett, 2013. **538**: p. 43-8.
125. Darke, S., et al., *Cognitive impairment among methadone maintenance patients*. Addiction, 2000. **95**(5): p. 687-95.
126. Ersche, K.D. and B.J. Sahakian, *The neuropsychology of amphetamine and opiate dependence: implications for treatment*. Neuropsychol Rev, 2007. **17**(3): p. 317-36.
127. Loeber, S., et al., *Factors affecting cognitive function of opiate-dependent patients*. Drug Alcohol Depend, 2012. **120**(1-3): p. 81-7.
128. Larney, S., et al., *All-Cause and Cause-Specific Mortality Among People Using Extramedical Opioids: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Psychiatry, 2020. **77**(5): p. 493-502.

129. Saulle, R., S. Vecchi, and L. Gowing, *Supervised dosing with a long-acting opioid medication in the management of opioid dependence*. Cochrane Database Syst Rev, 2017. **4**(4): p. Cd011983.
130. Samet, J.H. and D.A. Fiellin, *Opioid substitution therapy-time to replace the term*. Lancet, 2015. **385**(9977): p. 1508-9.
131. WHO, *WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee, in Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. 2009, World Health Organization Geneva.
132. Jin, H. and B.D.L. Marshall, *Global opioid agonist treatment: a review of clinical practices by country*. 2020. **115**(12): p. 2243-2254.
133. McEachern, J., et al., *Lacking evidence for the association between frequent urine drug screening and health outcomes of persons on opioid agonist therapy*. Int J Drug Policy, 2019. **64**: p. 30-33.
134. Bojko, M.J., S. Dvoriak, and F.L. Altice, *At the crossroads: HIV prevention and treatment for people who inject drugs in Ukraine*. Addiction, 2013. **108**(10): p. 1697-9.
135. Bojko, M.J., et al., *"Bureaucracy & Beliefs": Assessing the Barriers to Accessing Opioid Substitution Therapy by People Who Inject Drugs in Ukraine*. Drugs (Abingdon Engl), 2015. **22**(3): p. 255-262.
136. Strang, J., et al., *Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993-2008): analyses using OD4 index in England and Scotland*. Bmj, 2010. **341**: p. c4851.
137. Paulozzi, L.J., R.H. Weisler, and A.A. Patkar, *A national epidemic of unintentional prescription opioid overdose deaths: how physicians can help control it*. J Clin Psychiatry, 2011. **72**(5): p. 589-92.
138. Katz, N.P., et al., *Behavioral monitoring and urine toxicology testing in patients receiving long-term opioid therapy*. Anesth Analg, 2003. **97**(4): p. 1097-1102.
139. Katz, N., et al., *Update on prescription monitoring in clinical practice: a survey study of prescription monitoring program administrators*. Pain Med, 2008. **9**(5): p. 587-94.
140. Kristine T. Khuc, P.D.S.S. *Joint Meeting of the Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee Meeting Announcement 2010*; Available from: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112101618/http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/Calendar/ucm214816.htm> (consulté le 26/01/2022).
141. Alam, A., et al., *Long-term analgesic use after low-risk surgery: a retrospective cohort study*. Arch Intern Med, 2012. **172**(5): p. 425-30.
142. Holland, K.M., et al., *The evolution of the overdose epidemic and CDC's research response: a commentary*. Drugs Context, 2021. **10**.
143. Bishop-Freeman, S.C., et al., *Pediatric opioid fatalities: What can we learn for prevention?* J Forensic Sci, 2021. **66**(4): p. 1410-1419.
144. Joynt, P.Y. and G.S. Wang, *Fentanyl contaminated "M30" pill overdoses in pediatric patients*. Am J Emerg Med, 2021. **50**: p. 811.e3-811.e4.
145. Kelley, M.A., et al., *The protocol of the Application of Economics & Social psychology to improve Opioid Prescribing Safety trial 2 (AESOPS-2): Availability of opioid harm*. Contemp Clin Trials, 2022. **112**: p. 106650.
146. Ferris, L.M., et al., *Predicting Opioid Overdose Deaths Using Prescription Drug Monitoring Program Data*. Am J Prev Med, 2019. **57**(6): p. e211-e217.
147. Doctor, J.N. and A. Nguyen, *Opioid prescribing decreases after learning of a patient's fatal overdose*. 2018. **361**(6402): p. 588-590.

148. Choi, S., et al., *Estimating the impact on initiating medications for opioid use disorder of state policies expanding Medicaid and prohibiting substance use during pregnancy*. Drug Alcohol Depend, 2021. **229**(Pt A): p. 109162.
149. Zipursky, J. and D.N. Juurlink, *Opioid use in pregnancy: An emerging health crisis*. Obstet Med, 2021. **14**(4): p. 211-219.
150. Austin, A.E., et al., *Prenatal Use of Medication for Opioid Use Disorder and Other Prescription Opioids in Cases of Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome: North Carolina Medicaid, 2016-2018*. Am J Public Health, 2021. **111**(9): p. 1682-1685.
151. Bateman, B.T., et al., *Association of first trimester prescription opioid use with congenital malformations in the offspring: population based cohort study*. Bmj, 2021. **372**: p. n102.
152. Arrêté n° 91-4318 / MSPAS-PF-CAB 3 octobre 1991 Fixant les modalités d'organisation de l'exercice privé des professions sanitaires dans le secteur pharmaceutique et d'opticien lunetier 2012; Available from: [http://41.73.116.156/cnopold/index.php?option=com\\_content&view=article&id=76:arrete-nd-91-4318-mspas-pf-cab-3-octobre-1991-fixant-les-modalites-dorganisation-de-lexercice-prive-des-professions-sanitaires-dans-le-secteur-pharmaceutique-et-dopticien-lunetier&catid=65:les-textes-legislatifs-et-reglementaires&Itemid=66](http://41.73.116.156/cnopold/index.php?option=com_content&view=article&id=76:arrete-nd-91-4318-mspas-pf-cab-3-octobre-1991-fixant-les-modalites-dorganisation-de-lexercice-prive-des-professions-sanitaires-dans-le-secteur-pharmaceutique-et-dopticien-lunetier&catid=65:les-textes-legislatifs-et-reglementaires&Itemid=66) (consulté le 20/05/2022).
153. LOI N° 01-078 / DU 18 JUILLET 2001 PORTANT SUR LE CONTRÔLE DES DROGUES ET DES PRECURSEURS: Chapitre VII : DISPOSITONS APPLICABLES AU COMMERCE ET A LA DISTRIBUITON DÉTAIL. 2008; Available from: <http://www.legispharm.org/?N=ar&Z=loi&R=10&C=38> consulté le 23/03/2022.
154. LOI N° 01-078 / DU 18 JUILLET 2001 PORTANT SUR LE CONTRÔLE DES DROGUES ET DES PRECURSEURS: Chapitre VIII : DISPOSITIONS PARTICULIERES. 2008; Available from: <http://www.legispharm.org/?N=ar&Z=loi&R=10&C=40> consulté le 23/03/2022.
155. Kohan, L. and S. Potru, *Buprenorphine management in the perioperative period: educational review and recommendations from a multisociety expert panel*. 2021. **46**(10): p. 840-859.
156. Hannon, C.P., et al., *The Efficacy and Safety of Opioids in Total Joint Arthroplasty: Systematic Review and Direct Meta-Analysis*. J Arthroplasty, 2020. **35**(10): p. 2759-2771.e13.
157. Kreek, M.J., *Methadone-related opioid agonist pharmacotherapy for heroin addiction. History, recent molecular and neurochemical research and future in mainstream medicine*. Ann N Y Acad Sci, 2000. **909**: p. 186-216.
158. Connock, M., et al., *Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation*. Health Technol Assess, 2007. **11**(9): p. 1-171, iii-iv.
159. Nutt, D.J., *Considerations on the role of buprenorphine in recovery from heroin addiction from a UK perspective*. J Psychopharmacol, 2015. **29**(1): p. 43-9.
160. Mastropietro, D.J. and H. Omidian, *Abuse-deterrent formulations: part 2: commercial products and proprietary technologies*. Expert Opin Pharmacother, 2015. **16**(3): p. 305-23.
161. Raffa, R.B. and J.V. Pergolizzi, Jr., *Opioid formulations designed to resist/deter abuse*. Drugs, 2010. **70**(13): p. 1657-75.
162. Chou, R., et al., *The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2014(218): p. 1-219.
163. Nuckols, T.K., et al., *Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain*. Ann Intern Med, 2014. **160**(1): p. 38-47.

164. Lev, R., et al., *Methadone related deaths compared to all prescription related deaths*. Forensic Sci Int, 2015. **257**: p. 347-352.
165. Paulozzi, L.J., *Prescription drug overdoses: a review*. J Safety Res, 2012. **43**(4): p. 283-9.
166. Paulozzi, L.J., et al., *Risk of adverse health outcomes with increasing duration and regularity of opioid therapy*. J Am Board Fam Med, 2014. **27**(3): p. 329-38.
167. Edlund, M.J., et al., *The role of opioid prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription*. Clin J Pain, 2014. **30**(7): p. 557-64.
168. Pergolizzi, J., et al., *Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone)*. Pain Pract, 2008. **8**(4): p. 287-313.
169. Cheatle, M.D. and L.R. Webster, *Opioid Therapy and Sleep Disorders: Risks and Mitigation Strategies*. Pain Med, 2015. **16 Suppl 1**(0 1): p. S22-6.
170. Beaudoin, F.L., et al., *Preventing iatrogenic overdose: a review of in-emergency department opioid-related adverse drug events and medication errors*. Ann Emerg Med, 2015. **65**(4): p. 423-31.
171. Boscarino, J.A., et al., *Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system*. Addiction, 2010. **105**(10): p. 1776-82.
172. Jones, C.M., L.J. Paulozzi, and K.A. Mack, *Alcohol involvement in opioid pain reliever and benzodiazepine drug abuse-related emergency department visits and drug-related deaths - United States, 2010*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014. **63**(40): p. 881-5.
173. Chambers, R.A., J.R. Taylor, and M.N. Potenza, *Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(6): p. 1041-52.
174. Kathy, R., et al., *Sleep disordered breathing risk in childhood cancer survivors: an exploratory study*. Pediatr Blood Cancer, 2015. **62**(4): p. 693-7.
175. Bosilkovska, M., et al., *Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications*. Drugs, 2012. **72**(12): p. 1645-69.
176. Verbeeck, R.K., *Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction*. Eur J Clin Pharmacol, 2008. **64**(12): p. 1147-61.
177. Mercadante, S. and E. Arcuri, *Opioids and renal function*. J Pain, 2004. **5**(1): p. 2-19.
178. PopulationData.net. *Mali*. 2021; Available from: <https://www.populationdata.net/pays/mali/> (consulté le 26/01/2022).
179. Muszczak, A., *Enquête sur les pratiques de prescription d'opiacés des médecins généralistes, dans le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses: à propos d'une étude de faisabilité dans le Grand-Est*. 2018.
180. Lancet, T. *Health and health care in Ukraine: in transition and at risk*. 2022; Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(22\)00271-9/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(22)00271-9/fulltext#%20) (consulté le 16/02/2022).
181. UNODC. *Rapport mondial sur les drogues 2020 : Tendances régionales en Afrique de l'Ouest*. 2020; Available from: <https://www.unodc.org/westandcentralafrica/fr/2020-06-26-world-drug-day.html> (consulté le 21/01/2022).
182. Knaul, F.M., et al., *Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief-an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report*. Lancet, 2018. **391**(10128): p. 1391-1454.

183. Nchako, E., et al., *Barriers to the availability and accessibility of controlled medicines for chronic pain in Africa*. *Int Health*, 2018. **10**(2): p. 71-77.
184. King, N.B. and V. Fraser, *Untreated pain, narcotics regulation, and global health ideologies*. *PLoS Med*, 2013. **10**(4): p. e1001411.
185. INCB. *Celebrating 60 years of the single convention on narcotic drugs of 1961 and 50 years of the convention on psychotropic substances of 1971* 2020; Available from: <https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report-supplement-2020.html> (consulté le 21/01/2022).
186. INCB, *The report of the International Narcotics Control Board for 2020*. 2020.
187. Howlett, K. *Crise des opioïdes au Canada*. 2020; Available from: <https://www.thecanadianencyclopedia.ca/fr/article/canadas-opioid-crisis> (consulté le 16/02/2022).
188. canadienne, L.P. *La crise des opioïdes a atteint une ampleur mondiale, estime Goodale*. 2017; Available from: <https://www.lapresse.ca/actualites/sante/201702/14/01-5069514-la-crise-des-opioides-a-atteint-une-ampleur-mondiale-estime-goodale.php> (consulté le 16/02/2022).
189. Martins, S.S. and L.A. Ghandour, *Nonmedical use of prescription drugs in adolescents and young adults: not just a Western phenomenon*. *World Psychiatry*, 2017. **16**(1): p. 102-104.
190. Hartung, D.M., et al., *Evaluation of a Medicaid performance improvement project to reduce high-dose opioid prescriptions*. *BMC Health Serv Res*, 2022. **22**(1): p. 68.
191. O'Connor, E., et al., *Interventions to Prevent Illicit and Nonmedical Drug Use in Children, Adolescents, and Young Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force*. *Jama*, 2020. **323**(20): p. 2067-2079.
192. Rogers, P.D. and L. Copley, *The nonmedical use of prescription drugs by adolescents*. *Adolesc Med State Art Rev*, 2009. **20**(1): p. 1-8, vii.
193. Organization, W.H. *WHO model list of essential medicines 22nd list*. 2021. 2021; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345533/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02-eng.pdf> (consulté le 21/01/2022).
194. Organization, W.H. *World Health Organization model list of essential medicines for children 8th list*. 2021. 2021; Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345534/WHO-MHP-HPS-EML-2021.03-eng.pdf> (consulté le 21/01/2022).
195. UNODC. *The International Drug Control Conventions. Schedules of the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol, as at 11 June 2021*. 2021; Available from: <https://undocs.org/en/ST/CND/1/Add.1/Rev.8> (consulté le 21/01/2022).
196. Scholten, W. *Access to controlled medications: barriers, measuring adequacy of consumption, and current developments*. 2020; Available from: <https://jied.lse.ac.uk/articles/10.31389/jied.59/> (consulté le 21/01/2022).
197. UNODC. *Technical guidance: increasing access and availability of controlled medicines*. 2018; Available from: [https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/UNODC\\_2018\\_technical\\_guidance\\_on\\_promoting\\_access\\_at\\_national\\_level.pdf](https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/UNODC_2018_technical_guidance_on_promoting_access_at_national_level.pdf) (consulté le 21/01/2022).
198. Callaway, M.V., S.R. Connor, and K.M. Foley, *World Health Organization Public Health Model: A Roadmap for Palliative Care Development*. *J Pain Symptom Manage*, 2018. **55**(2s): p. S6-s13.

199. UNODC. *Resolution 63/3: promoting awareness-raising, education and training as part of a comprehensive approach to ensuring access to and the availability of internationally controlled substances for medical and scientific purposes and improving their rational use*. 2020; Available from: [https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Drug\\_Resolutions/2020-2029/2020/Resolution\\_63\\_3.pdf](https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/Drug_Resolutions/2020-2029/2020/Resolution_63_3.pdf) (consulté le 21/01/2022).
200. KORSIA-MEFFRE, S. *Restriction de la durée de prescription de tramadol : retour sur les raisons de cette décision*. 2020; Available from: <https://www.vidal.fr/actualites/24206-restriction-de-la-duree-de-prescription-de-tramadol-retour-sur-les-raisons-de-cette-decision.html> (consulté le 21/01/2022).
201. DIOP, I., *Etude de la prescription, de la délivrance et de la consommation des opioïdes dans les officines du District de Bamako*. 2019.
202. Delouche-Bertolasi, C. *Opioïdes, une épidémie en chiffres*. 2017; Available from: [https://www.liberation.fr/planete/2017/06/25/opioides-une-epidemie-en-chiffres\\_1579450/](https://www.liberation.fr/planete/2017/06/25/opioides-une-epidemie-en-chiffres_1579450/) (consulté le 16/02/2022).
203. Busto Miramontes, A., et al., *Heavy Drinking and Non-Medical Use of Prescription Drugs among University Students: A 9-Year Follow-Up*. 2019. **16**(16).
204. wikipedia. *Opioïde*. 2021; Available from: <https://fr.wikipedia.org/wiki/Opio%C3%AFde> (consulté le 21/01/2022).



## 10. Fiche signalétique

**Nom :** Diarra

**Prénom :** Fatoumata

**Email :** diarrafatoumata9999@gmail.com

**Pays d'origine :** MALI

**Titre de la thèse :** *Connaissances et attitudes des sortants des facultés de médecine et de pharmacie de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako face aux opioïdes*

**Année universitaire :** 2020 - 2021

**Ville de soutenance :** Bamako

**Lieu de dépôt :** Bibliothèque de la FMOS/FAPH de Bamako

**Source d'intérêt :** Santé publique, Pharmacologie, Psychiatrie, toxicologie

### Résumé

Les opioïdes se caractérisent par l'induction d'une pharmacodépendance. En effet, l'usage prolongé sans supervision médicale de ces médicaments peut mener à la dépendance. Le niveau de connaissance des agents de santé ainsi que leurs attitudes face à ces produits opioïdes sont déterminant dans la compréhension des prescriptions et d'usages médicaux qu'ils en font dans leurs activités professionnelles.

Nous avons mené une enquête entre février et juin 2021 auprès des médecins généralistes et des internes des facultés de médecine et de pharmacie de l'USTTB pour évaluer leur niveau de connaissances et leur attitude face aux opioïdes. Les données ont été analysées avec le logiciel SPSS version 25. Au total, 400 agents de santé ayant répondu à notre questionnaire ont été inclus dans l'étude. La majorité des médecins généralistes (69,2%), des internes en pharmacie (67,7%) et des internes en médecine (57,2%) avaient l'habitude de conseiller ou de prescrire les opioïdes. Les médecins généralistes et les internes en médecine font recours habituellement aux opioïdes à cause de leurs efficacités et leurs durées de traitement plus cours.

Dans l'ensemble, 60% des internes en médecine, 64,5% de ceux en pharmacie et 50% des médecins généralistes avaient une très bonne connaissance sur les risques liés à l'utilisation des opioïdes. Seulement, 23% des médecins généralistes avaient au moins une bonne connaissance sur les indications des opioïdes.

## Connaissances et attitudes face aux opioïdes

Globalement, nos enquêtés avaient une bonne connaissance sur les contre-indications, les effets secondaires et les règles de prescriptions des opioïdes. Notre étude soulève la nécessité de surveiller l'utilisation thérapeutique des opioïdes au Mali et de former les professionnels de la santé sur leur prescription et délivrance.

**Mots clés** : Opioïdes, Connaissance, Prescription, Délivrance, Mali

## Summary

**Title:** Knowledge and attitudes of graduates of the faculties of medicine and pharmacy of the University of Sciences, Techniques and Technologies of Bamako towards opioids

Opioids are characterized by the induction of drug dependence. Indeed, prolonged use without medical supervision of these drugs can lead to dependence. The level of knowledge of health workers and their attitudes towards these opioid products are decisive in understanding the prescriptions and medical uses they make of them in their professional activities.

We conducted a survey between February and June 2021 among general practitioners and interns at USTTB medical and pharmacy schools to assess their level of knowledge and attitude to opioids. The data was analyzed with SPSS version 25 software. A total of 400 health workers who responded to our questionnaire were included in the study. Most general practitioners (69.2%), pharmacy interns (67.7%) and medical interns (57.2%) were used to advising or prescribing opioids. General practitioners and medical interns usually use opioids because of their effectiveness and longer treatment times.

Overall, 60% of medical interns, 64.5% of pharmacy interns and 50% of general practitioners had a very good knowledge of the risks associated with opioid use. Only 23% of general practitioners had at least a good knowledge of the indications for opioids. Overall, our respondents had a good knowledge of opioid contraindications, side effects, and prescribing rules. Our study raises the need to monitor the therapeutic use of opioids in Mali and to train health professionals on their prescription and dispensing.

**Keywords:** Opioids, Knowledge, Prescription, Delivery, Mali

## 11. Annexes

### FICHE D'ENQUETE

#### Informations personnelles

1. Date [\_\_][\_\_]-[\_\_][\_\_]-[\_2\_][\_0\_][\_2\_][\_1\_]
2. ID enquêté [\_\_]-[\_\_][\_\_][\_\_]
3. Filière de formation : [\_\_] 1=Médecine, 2=Pharmacie ; 3=Odonto 4=Médecin prescripteur
4. Service de prestation actuelle : [\_\_\_\_\_]
5. Temps effectué dans le service actuel : [\_\_\_\_\_]

#### Connaissance sur les opioïdes

##### 1 Qu'est-ce que c'est qu'un opioïde ?

1.1 C'est une substance psychotrope naturelle ou de synthèse dont les effets sont similaires à ceux de l'opium sans y être chimiquement apparentés [\_\_]

1=Oui 2=Non

1.2 C'est une substance psychotrope de synthèse dont les effets sont similaires à ceux de l'opium sans y être chimiquement apparentés [\_\_]

1=Oui 2=Non

1.3 Autre à préciser .....

##### 2 Quels sont les risques associés à la prise des médicaments opioïdes ?

a. Dépendance [\_\_] 1=Oui 2=Non

b. Surdosage [\_\_] 1=Oui 2=Non

c. Intoxication [\_\_] 1=Oui 2=Non

d. Autre à préciser : .....

##### 3 Quelles sont les indications des opioïdes

3.1 Traitement de la douleur aiguë ou chronique) [\_\_] 1=Oui 2=Non

3.2 Traitement de la diarrhée et les céphalées [\_\_] 1=Oui 2=Non

3.3 Pour contrôler une toux modérée [\_\_] 1=Oui 2=Non

3.4 Pour traiter la dépendance à d'autres opioïdes, notamment aux drogues illicites comme l'héroïne [\_\_] 1=Oui 2=Non

3.5 Autre à préciser.....

##### 4 Quelles sont les contres indications des opioïdes

## Connaissances et attitudes face aux opioïdes

4.1 Insuffisance respiratoire ou hépatique [\_\_\_] 1=Oui 2=Non

4.2 État dépressif. [\_\_\_] 1=Oui 2=Non

4.3 Traumatisme et hypertension crâniens. [\_\_\_] 1=Oui 2=Non

4.4 Intoxication alcoolique et delirium tremens. [\_\_\_] 1=Oui 2=Non

4.5 Enfant de moins de 30 mois ; [\_\_\_] 1=Oui 2=Non

4.6 Toxicomanes [\_\_\_] 1=Oui 2=Non

4.7 Allaitement [\_\_\_] 1=Oui 2=Non

4.8 Autre à préciser.....

5 Avez-vous connaissance des effets secondaires induits par les opioïdes ?

<b>Effets secondaires des opiacés</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
Confusion mentale / Hallucinations	[ ]	[ ]
Vertiges	[ ]	[ ]
Céphalées	[ ]	[ ]
Somnolence	[ ]	[ ]
Convulsions	[ ]	[ ]
Nausées / Vomissements	[ ]	[ ]
Constipation	[ ]	[ ]
Faiblesse musculaire / Fatigue	[ ]	[ ]
Tremblements	[ ]	[ ]
Dépendance	[ ]	[ ]
Autres à préciser		

### 6 Quelles sont vos indications d'antalgiques de palier 2 et 3?

<b>Types de douleurs</b>	<b>Palier 2</b>		<b>Palier 3</b>	
	<b>OUI</b>	<b>NON</b>	<b>OUI</b>	<b>NON</b>
Douleurs liées aux soins (crampes, pansements etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arthrose de hanche et de Genou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sciatique par hernie discale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rachialgies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Migraines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céphalées trigéminovasculaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleurs liées à l'artérite (stade4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur du zone et poste zostérienne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur du membre fantôme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Douleur pelvienne (sans lésions organiques)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibromyalgies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Liées au syndrome du côlon irritable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Psychogènes purs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres à préciser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### C QUESTIONS RELATIVES A LA PRESCRIPTION ET A LA DELIVRANCE D'OPIOIDES

1. Saviez-vous que la prescription des opioïdes est règlementée au Mali

1=Oui 2=Non

2. Règles de prescription des opioïdes :

**Les opioïdes sont prescrits par :**

- Les médecins  1=Oui 2=Non
- Les chirurgiens-dentistes pour les prescriptions nécessaires à l'exercice de l'art dentaire;  1=Oui 2=Non
- 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 ;  1=Oui 2=Non
- Les internes ayant reçu délégation des médecins dont ils relèvent  1=Oui 2=Non

3. Règles de délivrance des opioïdes

**Les opioïdes sont délivrés par:**

- les pharmaciens d'officine ouverte au public  1=Oui 2=Non

## Connaissances et attitudes face aux opioïdes

- les pharmaciens des établissements hospitaliers ou de soins publics ou privés  
[ ] 1=Oui 2=Non
- les établissements hospitaliers ou de soins publics ou privés sans pharmacien gérant [ ] 1=Oui 2=Non

### 4. Avez-vous conseillé des opioïdes aux patients ? [ ] 1=Oui 2 =Non

#### 4.1. Si oui quels types d'opioïdes conseillez-vous ?

	Oui	Non
Méthadone et buprénorphine	[ ]	[ ]
Codéine et dérivée	[ ]	[ ]
Poudre d'opium + paracétamol + caféine	[ ]	[ ]
Tramadol et dérivés	[ ]	[ ]
Autres à préciser :	[ ]	[ ]

**5. Quel(s) antalgique(s) de palier 2 et 3 avez-vous déjà conseillé ou prescrit pour les douleurs chroniques non cancéreuses ?**

		Jamais	Parfois	Fréquemment
<b>Palier 2</b>	• Codéine et dérivés			
	• Tramadole et dérivés			
	• DAFALGAN CODEINE			
	• Paracétamol et codéine			
	• NEFOPAM(ACUPAN)			
	• Autre a préciser :.....			
<b>Palier 3</b>	Morphine et dérivés			
	Hydromorphone			
	Fentanyl et dérivés			
	Buprénorphine faible dosage (TEMGESIC)			
	Autre a préciser : .....			

**D QUESTIONS RELATIVES A LA PRESCRIPTION D'OPIOIDES**

**1 Avez –vous l’habitude de prescrire des antalgiques opioïdes ?** [\_\_\_] 1=Oui  
2 =Non

**2 Quels sont vos critères de sélection d’un opioïde parmi les autres ?**

Critères de prescription des opiacés	Oui	Non
Plus efficace	[ ]	[ ]
Moins d’effets secondaires	[ ]	[ ]
Plus tolérant	[ ]	[ ]
Moins dépendant	[ ]	[ ]
Durée du traitement cours	[ ]	[ ]
Interactions médicamenteuses minime	[ ]	[ ]

**3Avec quelle fréquence prescrivez –vous les opioïdes**

- une fois par semaine [\_\_]1=Oui 2=Non



## Connaissances et attitudes face aux opioïdes

- une fois par mois  1=Oui 2=Non

- une fois par année  1=Oui 2=Non

-Jamais  1=Oui 2=Non

### 4 Avez-vous déjà prescrit des opioïdes en association avec les sédatifs et/ou hypnotiques suivants :

Prescription d'associations	Oui	Non
Benzodiazépine et apparentés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Barbituriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neuroleptiques/Antipsychotiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antidépresseurs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anti comitiaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thymorégulateurs (excepté le lithium)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres à préciser		

## F QUESTIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE

### 1 Comment faites-vous la délivrance des opioïdes

Offre d'opioïde	Palier 2		Palier 3	
	Oui	Non	Oui	Non
Ordonnance avec cachet du prescripteur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ordonnance sans cachet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sans ordonnance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appel par téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A la demande du patient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pensez-vous que certains opioïdes sont autorisés en vente libre  1=Oui  
2=Non

### 2 Pourquoi certains produits opioïdes sont-ils offerts en vente libre tandis que d'autres nécessitent une ordonnance ?

3-1 En raison de leur contenu faible en opioïde :  1=Oui 2=Non

3-2 En raison de leur contenu élevé en opioïdes :  1=Oui 2=Non

### 4 Ces produits opioïdes offerts en vente libre sont-ils moins dangereux ?

1=Oui 2=Non

**5 Pensez-vous que la prescription des opioïdes se fait correctement par les prescripteurs** [\_\_\_] 1=Oui 2 =Non 3=NSP

**Liste des médicaments opioïdes [204]**

Alfentanil  
Aniléridine (en)  
Buprénorphine  
Butorphanol  
Carfentanil  
Codéine  
Diamorphine (héroïne)  
Dextropropoxyphène  
Enképhalines  
Endorphines  
Fentanyl  
Héroïne  
Hydrocodone  
Hydromorphone  
Lopéramide  
Méthadone  
Morphine  
Nalbuphine  
Naloxone  
Oxycodone  
Oxymorphone  
Pentazocine  
Péthidine (mépéridine)  
Propoxyphène  
Rémifentanil  
Sufentanil  
Thébaïne  
Tramadol

### 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 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le jure !