

Codéine, tramadol, morphine, faut-il en avoir peur ?

Barbara TOURNIAIRE, pédiatre, Centre de la douleur et de la migraine de l'enfant, Hôpital Trousseau, Paris

Actes des journées nationales de la douleur de l'enfant Unesco 2018

La codéine, le tramadol et la morphine sont des antalgiques incontournables dans le soulagement des douleurs nociceptives aiguës. Mais ces morphiniques restent encore sous prescrits dans certaines situations, et continuent à faire peur. Pourquoi ? ces peurs sont-elles fondées ? utiles ? comment faire pour les surmonter lorsque l'utilisation de ces antalgiques est nécessaire ?

La peur accompagne la prise de conscience d'un danger. Pour les molécules qui nous concernent ici il s'agirait donc d'avoir conscience d'un danger potentiel inhérent à la prise de ces antalgiques. Ces risques existent-ils ? Quels sont-ils ? les a-t-on mesurés ?

### **1. Quelles peurs ?**

La première phrase concernant la morphine dans l'Encyclopaedia universalis résume à elle seule une grande partie des peurs : « analgésique remarquable, et de ce fait précieux médicament, la morphine est malheureusement aussi un stupéfiant (tableau B des substances vénéneuses) provoquant des toxicomanies. »

Ces mots ainsi que l'histoire des morphiniques et les images et représentations que nous en avons fondent la base de nos connaissances mais aussi de nos peurs.

Les propriétés narcotiques de l'opium ont été reconnues dès la plus lointaine Antiquité. L'opium est extrait du pavot (*papaver somniferum*), obtenu par incision de ses capsules. Il contient une grande concentration d'alcaloïdes comme la morphine ou la codéine. L'isolement du principe actif principal, la morphine, date seulement du début du XIXe siècle. Si la morphine peut ainsi être extraite de l'opium, elle est actuellement majoritairement produite soit directement par la paille de pavot soit par synthèse. La codéine peut aussi être extraite de l'opium et du pavot, mais la plus grande partie de la codéine utilisée dans l'industrie pharmaceutique est obtenue à partir de la morphine.

#### **L'histoire de la morphine, antalgique ou drogue ?**

Depuis sa découverte en 1804, les connaissances sur la morphine ont beaucoup évolué.

En 1819 figure pour la première fois sur un formulaire de prescription des hôpitaux de Paris, une préparation buvable d'acétate de morphine. En 1822 la parution de son Formulaire fait connaître la morphine au monde médical, sous forme orale, parfois appelées « gouttes calmantes ».

Puis, l'apparition de la forme injectable, particulièrement sur les champs de bataille de nombreuses guerres des XIX et XXème siècles, révolutionne complètement le traitement des blessures, et de la chirurgie, notamment dans le cas des amputations qu'elle rend mieux tolérables par le patient...

Mais c'est aussi dans ce contexte qu'apparaît ce que l'on appelle alors la « maladie du soldat » puis « morphinisme » et enfin « morphinomanie ». Les premières descriptions de morphinomanie apparaissent dès 1871 alors que la morphine est en vente libre dans de nombreuses préparations pharmaceutiques artisanales pour soigner les maux les plus divers. L'opium était toutefois bien plus largement répandu.

Au début des années 1950, les bienfaits de la morphine sont redécouverts avec son utilisation en fin de vie, en association avec d'autres produits souvent sédatifs. Ces associations, « cocktails » sont aussi utilisées en intra-veineux avec des neuroleptiques pendant les guerres et deviennent les précurseurs de la neuroleptanalgie.

En 1973, des chercheurs suédois et américains mettent en évidence, in vitro, l'existence de récepteurs spécifiques aux opioïdes au niveau du système nerveux central.

En 1975, sont découvertes les endorphines. Dans les années 80, le fonctionnement des voies de la douleur et de l'action de la morphine et des morphiniques se développera.

C'est aussi dans ces années que débutent les progrès dans l'adaptation des doses aux besoins des patients et dans la mise au point de nouvelles voies d'administration.

Jusqu'à dans les années 90, le maniement des morphiniques n'était que très peu enseigné et son utilisation était réduite à des situations rares et bien souvent de fin de vie ou de réanimation.

C'est ainsi que dans toute l'histoire de ces médicaments figurent mêlés des éléments d'effets bénéfiques voire incontournables sur la douleur et de risques de toxicomanie, faisant en réserver l'usage à des situations dramatiques de guerres, de blessures graves ou de fin de vie.

### **La morphine en pédiatrie**

Depuis 20 ans, des progrès considérables ont été réalisés dans le domaine de l'analgésie, initialement surtout pour des situations de douleur post-opératoire ou aiguës et pour les soins palliatifs, puis progressivement pour d'autres situations.

La pédiatrie a occupé dans ce paysage une place particulière avec un retard initial à la prise en charge, puis un rattrapage. Des travaux importants en pédiatrie à la fin des années 80 ont mis en évidence des risques de morbidité mais aussi de mortalité en cas de non prise en charge de la douleur (1, 2) et permis l'arrivée des morphiniques puissants pour la sédation et l'analgésie en pédiatrie, au bloc opératoire, en post-opératoire et dans les services de réanimation et de réanimation néonatale.

Petit à petit, dans les années qui ont suivi, le maniement des antalgiques puissants en pédiatrie s'est développé, des protocoles ont été mis en place, des formes galéniques mises sur le marché. Si l'utilisation de la morphine reste très inégale dans le Monde, son maniement dans les pays développés est devenu courant en milieu hospitalier. En libéral, la situation reste plus complexe. L'inscription au tableau des stupéfiants et la nécessité d'utiliser des ordonnances sécurisées a freiné aussi son utilisation.

Actuellement, l'enseignement de la douleur dans les facultés de médecine en France est obligatoire, mais la part consacrée à la pédiatrie reste à l'appréciation de chaque université. La diffusion progressive des connaissances, le développement des centres de la douleur au début des années 2000, des CLUD (Comités de Lutte contre la Douleur), des formations, de protocoles standardisés...ont permis une amélioration conséquente de la prise en charge de la douleur.

L'utilisation de la morphine a pu se généraliser, basée aussi sur des publications, en particulier pour la douleur aiguë, avec l'apparition de protocoles bien codifiés, la diffusion de l'utilisation de la morphine auto-administrée en pompes PCA (Patient Controlled Analgesia) y compris en pédiatrie, montrant bien un rapport bénéfice/risques tout à fait positif.

Il est ainsi apparu qu'avec une formation suffisante des professionnels, la morphine permettait une qualité d'analgésie quasiment incontournable dans de nombreuses situations.

Cependant des inégalités de connaissances persistent, laissant la place à des difficultés de prescription et des peurs.

Quelles indications pour la morphine en pédiatrie ? les recommandations HAS de 2016 précisent que « La morphine orale est recommandée dans la prise en charge des douleurs intenses ou en cas d'échec d'antalgiques moins puissants. Elle est la molécule de choix pour ce type de douleurs. Des formes galéniques adaptées à l'enfant doivent être mises sur le marché, en particulier pour les enfants les plus petits et les traitements de courte durée, car les flacons actuels avec compte-gouttes contiennent de grandes quantités de morphine. Les enfants doivent être surveillés par un soignant pendant 1 heure, en particulier après la première administration. De faibles doses doivent être proposées initialement (0,1 mg/kg/prise) pour les enfants de moins de 1 an chez qui la surveillance sera renforcée. Ces posologies faibles pourront aussi être utilisées devant des douleurs modérées. »

### **La codéine**

Du fait des peurs liées à la morphine, de l'insuffisance de connaissances et des restrictions de prescription de la morphine, la codéine est longtemps restée en France le morphinique prescrit le plus facilement en pédiatrie. Jusqu'en 2013, il était très souvent, voire trop souvent, le seul morphinique prescrit. Sa prescription était simple, avec des posologies bien codifiées, des formes galéniques adaptées et des prescriptions non soumises à celles des stupéfiants.

En 2013, une alerte à la codéine est lancée par les agences américaine puis européenne et française (ANSM Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé), en restreignant l'utilisation en pédiatrie. Cette alerte n'était pas liée aux risques de dépendance mais à celui d'une inégalité d'efficacité et d'effets indésirables selon les enfants.

La codéine est une grosse molécule. Après son absorption orale, elle est métabolisée par le foie et transformée en plusieurs métabolites : le principal métabolite actif est la morphine, produite par activité du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Du fait du polymorphisme génétique du CYP2D6 chez l'être humain, la métabolisation de la codéine produit une quantité variable de morphine, de trop faible chez les « métaboliseurs lents » à trop importante chez les « métaboliseurs rapides ou ultra-métaboliseurs ».

Une étude publiée en 2013 (3) a colligé les cas de décès ou dépression respiratoire sévère chez des enfants ayant pris de la codéine. En quarante ans, 13 enfants ont été identifiés sur tout le territoire des USA. La plupart des décès, liés à une dépression respiratoire, sont survenus chez des enfants ayant ce profil de métaboliseurs rapides ou ultra-métaboliseurs et d'avoir pour la plupart reçu de la codéine en postopératoire d'une amygdalectomie réalisée pour un SAOS (Syndrome des apnées obstructives du sommeil).

Après cette publication et ces alertes, la codéine sirop a été très rapidement supprimée du marché en France. Une méfiance s'est installée aussi sur les formes en comprimés.

Avant cette publication, ces variations de métabolisme étaient connues mais les prescripteurs soit la méconnaissaient soit l'acceptaient, et aucun travail n'avait mesuré les effets indésirables graves liés à son utilisation. Sur les millions de prescriptions les risques ont d'ailleurs été mineurs en nombre.

A la suite de l'alerte sur la codéine, un groupe de travail a été mis en place pour produire des recommandations sur les alternatives à la codéine en pédiatrie. Le texte long de ces recommandations (4) précise de nombreuses données sur les antalgiques en pédiatrie, et leur balance bénéfique/risques. Le texte court présente ces alternatives sous forme synthétique et pratique (5). Ces deux textes

proposent des alternatives à la codéine selon les situations cliniques, qu'il s'agisse d'antalgiques de palier 1, 2 ou 3.

### **Le tramadol**

Depuis les limitations de prescriptions de la codéine, nombre de prescripteurs se sont reportés sur le tramadol. Molécule de synthèse mise au point dans les années 70, ce médicament a deux modes d'action, dont l'un est en partie le même que celui de la codéine, avec une variation de métabolisme soumis au cytochrome P450 2D6 (CYP2D6). Le texte des recommandations HAS sur les alternatives à la codéine stipule que « le tramadol, antalgique de palier 2, peut être recommandé en alternative à la codéine chez l'enfant de plus de 3 ans, dans certaines situations cliniques de prise en charge d'une douleur intense d'emblée, ou en cas d'échec du paracétamol et de l'ibuprofène. Cependant son métabolisme suit en partie la même voie que la codéine par le cytochrome P450 2D6, et des événements indésirables graves peuvent survenir ».

Ainsi, aucune molécule « idéale » ne se démarque et le prescripteur doit au cas par cas s'adapter à la situation clinique (co-prescription, atteinte centrale ou respiratoire, etc.) avec une attention très particulière à la situation à risque que représente l'enfant souffrant de syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) sévère, surtout en post-amygdalectomie ou toute situation entraînant une obstruction des voies aériennes ou une dépression respiratoire.

### **La peur des effets indésirables des morphiniques**

La morphine et les morphiniques entraînent des effets indésirables (EI) bien connus et en principe bien enseignés. La lutte contre leur apparition fait partie de la prise en charge et de la surveillance des patients et doit être protocolisée pour faciliter la surveillance, l'adaptation des posologies de la morphine et des traitements visant à soulager les EI.

Le risque de détresse respiratoire figure en bonne place des peurs des équipes. Risque réel, il doit être prévenu par une surveillance des patients, essentiellement en début de prescription et à chaque adaptation de posologie. La surveillance doit être bien codifiée, les feuilles de surveillance protocolisées et rendues facile d'utilisation. La conduite à tenir en cas d'effet indésirable doit figurer sur les feuilles de prescriptions. En France le site [Pediadol www.pediadol.org](http://www.pediadol.org) met à disposition des protocoles type et un guide de poche simple contenant toutes ces données.

Les risques de surdosage sont minimisés si la prescription protocolisée est respectée et la surveillance exercée. Bien sûr, comme pour tout médicament comportant des risques, une vigilance est nécessaire autant lors de la prescription, qui sera vérifiée, que lors de l'administration, principalement dans le cas de voie intra-veineuse. Des protocoles doivent aider les prescripteurs. La peur de la morphine peut à agir comme un stimulant à notre vigilance lors de la prescription et de l'administration, comme pour tout médicament à risque d'effets indésirables sévères.

Dans le but d'attirer l'attention du prescripteur et des utilisateurs, la prescription de morphine doit d'ailleurs être écrite en toutes lettres et sur des ordonnances sécurisées.

Moyennant ces précautions, la morphine est indispensable dans de nombreuses douleurs aiguës nociceptives intenses, qu'il s'agisse de douleurs post-opératoires, de traumatologie, de soins très douloureux, ou de douleurs médicales intenses. Dans ces situations de douleur aiguë, des efforts restent encore à faire en France pour la diffusion des recommandations sur les morphiniques.

## **La morphine dans les douleurs chroniques**

Avec les progrès dans l'écoute des patients, l'émergence des centres de la douleur et la prise en compte de la douleur chronique, de nouvelles demandes de soulagement des douleurs sont apparues, initialement de la part de patients adultes souffrant de douleurs prolongées, chroniques, non cancéreuses, que les patients soient atteints de douleurs musculosquelettiques chroniques avec des pathologies inflammatoires ou non ou qu'ils aient des douleurs d'origine multiple voire indéterminée. Dans ce contexte de nouveaux types de prescriptions ont vu le jour, avec des prises prolongées de morphiniques dans ces pathologies complexes.

Après une vingtaine d'années de ce type de prescriptions, principalement aux Etats-Unis, une « épidémie » ou crise des opioïdes est actuellement décrite depuis les années 2010. Avec 5 % de la population mondiale, les Etats Unis consommeraient 80 % des opioïdes.

Cependant, la dépendance aux opioïdes est un problème qui dépasse les frontières américaines. Elle touche particulièrement les jeunes adultes.

Dans son rapport en 2015, l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) note "un accroissement des pratiques de détournement des médicaments codéinés et des opioïdes forts (fentanyl, oxycodone) par des personnes a priori non usagères de drogues et n'ayant jamais consommé d'héroïne ou de médicaments de substitution aux opiacés" (6).

En 2017 L'Observatoire français des drogues et des toxicomanies produit un état des lieux, ainsi que l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (EMCDDA) qui précise que « L'Amérique du Nord enregistre aussi des taux très élevés de morbidité et de mortalité liés à l'usage détourné d'opiacés délivrés sur ordonnance, à l'augmentation de la consommation d'héroïne et, plus récemment, à l'émergence d'opiacés de synthèse ayant une forte teneur en principe actif, en particulier des dérivés du fentanyl. En Europe, contrairement à l'Amérique du Nord, très rares sont les patients qui demandent à entamer un traitement spécialisé pour une addiction aux analgésiques à base d'opiacés.

Depuis un arrêté paru en juillet 2017 en France, les préparations à base de codéine doivent être délivrées exclusivement sur ordonnance. Jusque-là disponible facilement dans des préparations pour la toux ou pour la douleur, cette molécule s'est donc vue soumise à des restrictions. Cette restriction a entraîné une vague de discussions sur les réseaux sociaux, de nombreux adultes rapportant leur utilisation chronique de cette molécule et leurs difficultés devant ce changement brutal.

Cette « crise des opioïdes », ou « épidémie » affecte-t-elle la pédiatrie ?

### **Des risques d'épidémie en pédiatrie ?**

En pédiatrie heureusement ces prescriptions prolongées de morphine dans des douleurs chroniques complexes sont restées plus rares.

Si nous devons être convaincus et convaincants pour l'utilisation de la morphine dans la douleur aiguë, nous devons être prudents dans les douleurs prolongées. Une intrication importante avec des éléments émotionnels existe dans ces situations, et des mécanismes physiopathologiques encore insuffisamment élucidés. Une réponse par les seuls antalgiques puissants n'est pas adaptée, de répond pas à une prise en charge de la complexité des situations et risque d'entraîner un mésusage des morphiniques.

Des publications américaines récentes ont permis de chiffrer les utilisations de morphiniques aux USA et d'identifier les situations à risque. Une enquête dans 626 hôpitaux américains a montré que 40%

des enfants recevaient un morphinique pendant leur séjour, avec une durée de prescription majoritairement courte, de 4,6 jours, et une médiane à 2,9 jours (7). Certaines données montrent des augmentations de prescriptions de morphiniques chez les enfants au fur et à mesure des années, d'autres des variations importantes selon les états ou les patients (8, 9, 10, 11).

Globalement, les données disponibles aux USA montrent que les risques de mésusage de morphiniques surviennent principalement en cas d'automédication préalable des adolescents avec des morphiniques, ou de comorbidité psychiatrique. Ce type de mésusage n'est d'ailleurs pas réservé dans ce cas aux morphiniques, mais concerne aussi les sédatifs et anxiolytiques ou les psychostimulants (12, 13, 14).

Ces éléments devraient être des signes d'alerte forts pour les prescripteurs et faire indiquer une consultation douleur pour ces adolescents, et une prise en charge pluri-professionnelle et ne reposant pas exclusivement sur les moyens médicamenteux.

Ainsi, il convient d'être particulièrement prudent dans les prescriptions de morphiniques chez les adolescents, en dehors de la douleur aiguë. Toute douleur répétée ou chronique doit être évaluée de manière globale et une prise en charge pluri-professionnelle sera proposée, tenant compte des éléments émotionnels, psychosociaux et familiaux. Les adolescents présentant ce type de douleurs doivent être adressés à des spécialistes de la douleur de l'enfant.

Cette précaution dans les douleurs prolongées concerne la morphine, mais aussi la codéine et le tramadol.

A l'inverse, dans les situations beaucoup plus simples de douleur aiguë, une large progression est encore possible, de nombreuses situations restant insuffisamment prises en compte alors que des solutions simples existent et des protocoles bien rodés. La mise à disposition de formes galéniques adaptées à cette population et à ces prescriptions courtes viendra, nous l'espérons permettre les améliorations nécessaires.

### **Peurs concernant les familles**

Les familles ont leurs propres peurs des morphiniques et les professionnels de santé avoir peur des connaissances et capacités des familles à gérer les prescriptions et surveiller l'enfant.

Si les prescriptions et administrations intrahospitalières nécessitent des explications à l'enfant et sa famille, la surveillance reposera sur l'équipe. A l'inverse, lorsque des morphiniques sont prescrits ou une administration en libéral, la qualité des explications sera primordiale. Dans la douleur aiguë, les parents n'ayant jamais été confrontés auparavant à cette situation, un temps d'explication doit être dédié en utilisant un vocabulaire simple et adapté. Des fiches et documents simples seront une aide nécessaire et incontournable.

Actuellement, le tramadol est délivré soit en gouttes soit en comprimés, avec une galénique simple. La morphine par voie orale existe en gouttes mais avec un flacon contenant une grande quantité de morphine qui, après utilisation quelques jours en cas de douleur aiguë, restera au domicile. La mise à disposition de formes galéniques simples avec de petits dosages est indispensable pour simplifier et sécuriser l'administration au domicile.

### **Conclusion**

## Les peurs à l'épreuve des connaissances

La peur liée aux morphiniques peut avoir un effet positif lorsqu'elle nous conduit à la vigilance lors de la prescription. Ne pas prescrire de morphine dans les situations le nécessitant, en particulier dans les douleurs aiguës intenses entraîne un risque pour l'enfant. Des protocoles standardisés et des guides de prescription peuvent aisément nous conduire à surmonter ces peurs.

Des efforts de formation et d'information doivent être poursuivis pour une meilleure diffusion des connaissances.

L'enjeu dans les années à venir sera double : poursuivre les efforts pour renforcer les prescriptions de morphiniques dans les douleurs nociceptives aiguës et diminuer les utilisations prolongées de morphiniques dans les douleurs chroniques en particulier comme seul traitement, sans prise en charge globale et pluri-professionnelle des patients.

(1) KJS Anand, WG Sippell, A Aynsley-Green. *Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. The Lancet* 1987 ; 329 (8524), 62-66

(2) KJS Anand, PR Hickey. *Pain and its effects in the human neonate and fetus N Engl J Med* 1988 ; 317 (21), 1321-1329

(3) Racoosin JA, Roberson DW, Pacanowski MA, Nielsen DR. *New evidence about an old drug-- risk with codeine after adenotonsillectomy. N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2155-7. doi: 10.1056/NEJMp1302454. Epub 2013 Apr 24.*

(4) *Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. Rapport d'élaboration. 2016. [https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise\\_en\\_charge\\_medicamenteuse\\_de\\_la\\_douleur\\_chez\\_lenfant\\_alternatives\\_a\\_la\\_codeine\\_-\\_rapport\\_delaboration.pdf](https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_lenfant_alternatives_a_la_codeine_-_rapport_delaboration.pdf)*

(5) *Prise en charge médicamenteuse de la douleur chez l'enfant : alternatives à la codéine. Fiche Mémo. 2016. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise\\_en\\_charge\\_medicamenteuse\\_de\\_la\\_douleur\\_chez\\_lenfant\\_alternatives\\_a\\_la\\_codeine\\_-\\_fiche\\_memo.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/prise_en_charge_medicamenteuse_de_la_douleur_chez_lenfant_alternatives_a_la_codeine_-_fiche_memo.pdf)*

(6) <https://www.ofdt.fr/>

(7) Womer J, Zhong W, Kraemer FW, Maxwell LG, Ely EA, Faerber JA, Dai D, Feudtner C. *Variation of opioid use pediatric inpatients across hospitals in the U.S. J Pain Symptom Manage. 2014 Nov;48(5):903-14. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.12.241. Epub 2014 Apr 3.*

(8) Fortuna RJ, Robbins BW, Caiola E, Joynt M, Halterman JS: *Prescribing of controlled medications to adolescents and young adults in the United States. Pediatrics* 26:1108- 1116, 2010.

(9) Richardson LP, Fan MY, McCarty CA, Katon W, Edlund M, DeVries A, Martin BC, Sullivan M. *Trends in the prescription of opioids for adolescents with non-cancer pain. Gen Hosp Psychiatry* 33:423-428, 2011.

(10) United States Food and Drug Administration. *Regulatory Information. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDASIA/ucm20027187.html>. Accessed January 27, 2017*

(11) Groenewald CB, Rabbitts JA, Gebert JT, Palermo TM: *Trends in opioid prescriptions among children and adolescents in the United States: a nationally representative study for 1996 to 2012. Pain* 157:1021-1027, 2016.

- (12) McCabe SE, Veliz P, Schulenberg JE. ; Adolescent context of exposure to prescription opioids and substance use disorder symptoms at age 35: a national longitudinal study. *Pain*. 2016 Oct;157(10):2173-8. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000624.
- (13) McCabe SE, Veliz P, Boyd CJ, Schulenberg JE. Medical and nonmedical use of prescription sedatives and anxiolytics: Adolescents' use and substance use disorder symptoms in adulthood. *Addict Behav*. 2017 Feb;65:296-301. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.08.021. Epub 2016 Aug 15.
- (14) McCabe SE, Veliz P, Wilens TE, Schulenberg JE ; Adolescents' Prescription Stimulant Use and Adult Functioning Outcomes: A National Prospective Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Mar;56(3):226-233.e4. doi: 10.1016/j.jaac.2016.12.008. Epub 2016 Dec 25.