



International Association for the Study of Pain

**IASP**

Working together for pain relief

**PAIN  
CLINICAL  
UPDATES**

VERSION FRANÇAISE

VOL XXIII– NO 6 – NOVEMBRE 2015

*Références et graphiques apparaissent dans la version en langue anglaise de ce document*

## **Avertissements ignorés: les risques de la co-prescription opioïdes et benzodiazépines**

Malgré cet avertissement fréquent trouvé sur presque tous les emballages de produits opioïdes, les rapports sur les pratiques de prescription suggèrent que cet avertissement est trop souvent ignoré - avec de graves conséquences. Non seulement les opioïdes et les benzodiazépines (les classes sédatives les plus fréquemment prescrites) sont largement prescrits aux Etats-Unis, mais ils sont aussi fréquemment co-prescrits pour les patients. L'analyse des bases de données commerciales par les Centres de Contrôle des Maladies (CDC) indique que, en 2012, les professionnels de santé ont écrit 82,5 prescriptions d'opioïdes et 37,6 prescriptions de benzodiazépines pour 1000 personnes aux Etats-Unis.<sup>2</sup> De plus, dans le top 25 des traitements médicamenteux dispensés par les pharmacies aux Etats-Unis, trois opioïdes et une benzodiazépine sont sur la liste (hydrocodone/acétaminophène [#1], tramadol [#20], oxycodone/acétaminophène [#23], et alprazolam [#13]).<sup>3</sup>

Récemment une ébauche de recommandations publiée par le CDC<sup>4</sup> pour le traitement de la douleur chronique recommande : « les professionnels de santé devraient éviter de prescrire des médicaments analgésiques à base d'opioïde et des benzodiazépines de façon concomitante lorsque cela est possible. » Cette recommandation vient en réponse à la constatation que ces médicaments sont fréquemment prescrits en association pour des patients présentant des pathologies douloureuses. Par exemple, une étude examinant les données du système de santé d'une Administration des Vétérans U.S. (U.S.V.A.) rapportait que parmi les patients recevant sur le long terme (i.e.,  $\geq 3$  mois) un traitement par benzodiazépine, les patients qui recevaient la plus forte équivalence de dose (excédant habituellement les recommandations) étaient plus susceptibles de recevoir simultanément une prescription d'oxycodone.<sup>5</sup> Une analyse importante des plaintes aux assurances rapportait que les patients qui recevaient simultanément des opioïdes et des benzodiazépines pour la douleur chronique, se voyaient également prescrire des opioïdes à plus fortes posologies et pour plus longtemps.<sup>6</sup> La co-prescription n'est pas seulement un problème des patients présentant une douleur. Les taux de co-prescription sont également élevés pour les patients bénéficiant d'un traitement opioïde d'entretien pour une dépendance aux opioïdes d'après le système de santé de l'U.S.V.A., avec approximativement 13% et 20% des patients recevant de la méthadone ou de la buprénorphine (respectivement) en même temps que des benzodiazépines.<sup>7</sup>

Il est important de noter que lorsque l'on parle de « co-prescription », cela ne signifie pas forcément que les prescriptions proviennent du même médecin. Les patients voient souvent légitimement de multiples médecins pour différentes pathologies, et ils peuvent avoir de multiples prescripteurs. Avec certaines organisations de travail, les prescripteurs peuvent être capable d'obtenir une liste complète des médicaments prescrits, mais cela n'est pas toujours le cas. De plus, quelques patients s'engagent illégalement dans un « nomadisme médical » dans le but d'obtenir certains médicaments contrôlés par prescription. La plus grande disponibilité de programmes fonctionnels de monitoring des prescriptions (PMPs) ont procuré un nouvel outil pour les médecins pour contourner ces deux obstacles. Une revue régulière des prescriptions enregistrées à partir du PMP (qu'il soit mandaté ou non par le gouvernement) est recommandée lorsque les patients sont traités avec des substances contrôlées.

### **Des conséquences fatales: l'utilisation concomitante d'opioïde et de benzodiazépine**

Chaque année depuis 2000, les décès par surdosage de médicament licite ou illicite dans la population générale aux Etats-Unis ont augmenté.<sup>8</sup> La période de 12 ans entre 2001 et 2013 a vu une augmentation par trois des morts impliquant la prescription d'opioïdes.<sup>9</sup> Même si la prescription d'opioïdes contribue aux taux les plus élevés de décès par surdosage, les benzodiazépines ont aussi été impliquées. Les données de 2010 suggèrent que presque 60% des décès par surdosage étaient dus à la prescription de médicament (plutôt que de drogues illicites), avec la prescription d'opioïdes contribuant pour 75% du nombre des décès, alors que les benzodiazépines contribuent pour approximativement 29%.<sup>10</sup>

Les patients prenant à la fois un opioïde et une benzodiazépine ont 15 fois plus de risque de décès par rapport à ceux qui ne prennent aucune de ces prescriptions.

Dans les populations de patients prenant des opioïdes pour le traitement de la douleur (particulièrement la douleur chronique), le risque de surdosage est une préoccupation sérieuse.<sup>11</sup> Même si plusieurs facteurs peuvent contribuer à ce risque (e.g., posologie d'opioïde, pathologies respiratoires concomitantes), l'un des risques les plus élevés concerne l'utilisation concomitante de benzodiazépines. Aux Etats-Unis, les décès liés à une co-prescription de benzodiazépines et d'opioïdes ont augmenté de 14% par an entre 2006 et 2011.<sup>12</sup> Dans une étude en Virginie Occidentale, prendre un opioïde dans les six mois avant le décès multipliait le risque de décès par surdosage médicamenteux par trois, en comparaison avec la prise de médicaments contrôlés non opioïde non benzodiazépine. Les patients qui suivent une prescription de benzodiazépine ont un risque de décès multiplié par sept. A l'extrême, les patients qui suivent des prescriptions d'opioïde et de benzodiazépine ont une multiplication par 15 du risque de décès comparé à ceux qui ne prennent aucune de ces prescriptions.<sup>13</sup>

Une étude canadienne alarmante rapportait que, dans une étude de cohorte de patients douloureux chroniques qui étaient décédés d'un surdosage en opioïdes, 85% prenaient également un benzodiazépine qui était détectée dans les liquides corporels au moment du décès.<sup>11</sup> De façon similaire, dans une population de patients de l'Administration des Vétérans traités par opioïdes pour douleur

aiguë, chronique ou cancéreuse non terminale qui sont décédés d'un surdosage en opioïdes, 49% d'entre eux étaient décédés alors qu'il leur était prescrit à la fois des opioïdes et des benzodiazépines, remontant à 3,86 l'augmentation de l'ods ratio pour le décès par rapport à ceux chez qui était prescrit uniquement des opioïdes. La surveillance de la posologie d'opioïde (qui contribue indépendamment et significativement aux taux de décès par surdosage), les auteurs retrouvent que la posologie de benzodiazépine contribue au risque, avec une multiplication par trois du risque de décès chez ceux recevant les plus fortes posologies de benzodiazépines (> 0-10 mg).<sup>14</sup> Finalement, les données nationales collectées entre 2003 et 2009 ont identifié l'oxycodone et l'alprazolam comme étant les deux médicaments prescrits avec l'augmentation la plus forte des taux de décès associés (i.e., augmentation de 265% et 234%, respectivement).<sup>15</sup>

### **Interactions pharmacologiques entre opioïdes et benzodiazépines: mécanismes d'action potentiels**

En raison du trop faible nombre d'études contrôlées qui ont examiné la nature de l'interaction entre opioïdes et benzodiazépines (ou d'autres sédatifs d'ailleurs), les données disponibles ne définissent pas clairement les mécanismes d'action spécifiques par lesquels les opioïdes et les benzodiazépines, malgré leur sécurité lorsqu'ils sont donnés seuls, conduit à des conséquences fâcheuses, dont le décès, lorsqu'ils sont pris en association. Etant donné le grand nombre de médicaments différents parmi les classes d'opioïdes et de benzodiazépines, chacun avec une structure unique, une action pharmacologique propre (i.e., efficacité intrinsèque, puissance, caractéristiques de liaison au récepteur), et une voie métabolique, il est probable que de multiples facteurs sont en jeu, à la fois pharmacodynamiques et pharmacocinétiques, lorsque ces médicaments sont pris ensemble. Même si il est impossible d'identifier un mécanisme d'action unique qui peut conduire à des actions additives ou synergiques, il est intéressant de passer en revue les données disponibles et d'être conscient des nombreux mécanismes possibles sous-tendant ces interactions potentielles (voir tableau I).

### **Etant donné le grand nombre de médicaments différents parmi les classes d'opioïdes et de benzodiazépines, il est probable que de multiples facteurs sont en jeu lorsque ces médicaments sont pris ensemble**

Les benzodiazépines ont une marge de sécurité remarquable et ont rarement été accusés d'être la seule raison d'un décès par surdosage (e.g., voir la revue par Gaudreault et collègues<sup>16</sup>). Les agonistes opioïdes mu altèrent la fonction respiratoire de façon certaine; cet effet est dose dépendant, et une tolérance peut se développer pour cet effet chez les patients qui prennent des opioïdes de manière chronique. Les récepteurs aux opioïdes mu sont trouvés à fortes concentrations dans le centre cérébral de contrôle de la respiration dans la moelle. Ces chémorécepteurs surveillent activement les concentrations circulantes d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang et fournissent un rétro-contrôle pour modifier la fonction respiratoire (fréquence, profondeur) afin de maintenir stables les concentrations d'oxygène. La liaison de l'agoniste opioïde mu atténue ou freine surtout la sensibilité de

ces chémorécepteurs au dioxyde de carbone, réduisant la réactivité du système. Ainsi, de faibles doses d'un opioïde données à un individu naïf d'opioïdes peut conduire à une réduction modeste de marqueurs respiratoires (fréquence respiratoire, volume courant) mais n'a pas d'effet clinique significatif. Au contraire, des doses supra-thérapeutiques données à un individu naïf d'opioïde peut conduire à une défaillance respiratoire, qui est typiquement la cause attribuée de décès dans le surdosage d'opioïde. La physiologie respiratoire est évidemment plus compliquée que le système simple décrit ici, et pour une discussion plus profonde nous recommandons une revue approfondie de White et Irvine.<sup>17</sup>

### **Interactions biologiques: enzymes, transporteurs, et canaux**

Un mécanisme évident pour l'action potentielle additive ou synergique se fait grâce à une interaction pharmacocinétique simple au cours de laquelle un médicament augmente la concentration d'un second. Nous pensons habituellement à une interaction médicament-médicament apparaissant au niveau du métabolisme du médicament (habituellement dans le foie), avec au moins deux scénarios qui peuvent conduire à élever les concentrations d'un médicaments et en augmenter son action. Le premier exemple serait celui où un médicament 1 agit comme un inhibiteur de l'enzyme responsable du métabolisme du médicament 2; ainsi, en présence du médicament 1, le métabolisme du médicament 2 est diminué ou bloqué et les concentrations du médicament 2 sont plus hautes que prévues. Ce scénario est particulièrement problématique lorsque les médicaments avec une longue demi-vie sont utilisés (e.g., méthadone) et l'introduction d'un inhibiteur enzymatique ou un concurrent enzymatique peut conduire à élever encore plus les concentrations du médicament 1.

Le second exemple serait celui où un médicament 1 est un inducteur de l'enzyme responsable du métabolisme d'un médicament 2 et où le médicament 2 exerce son activité au travers d'un second métabolite actif. Dans cet exemple, l'introduction de l'inducteur enzymatique conduit à de plus fortes concentrations du métabolite actif que cela n'est attendu. Puisque les opioïdes partagent souvent des similitudes structurelles (avec quelques exceptions, qui sont habituellement les opioïdes synthétiques), beaucoup d'opioïdes sont des substrats pour les mêmes enzymes P450 ou des enzymes se chevauchant. La même chose est vraie pour les benzodiazépines, pour lesquelles des agents individuels partagent des similitudes structurelles au sein de la classe (et partagent aussi souvent les mêmes métabolites d'action longue). De plus, le métabolisme de certains opioïdes et certaines benzodiazépines conduit à la formation de métabolites actifs qui peuvent exercer des effets pharmacodynamiques. Alors que les interactions médicamenteuses sont souvent révélées par des études de pharmacocinétiques, de concentrations des médicaments, dans le plasma, il est important de noter que les concentrations au site d'action (e.g., le cerveau) peuvent être légèrement différentes et peuvent refléter un métabolisme local au niveau du cerveau plutôt que dans le foie (e.g., voir la revue de Pai et al.<sup>18</sup>). Toutefois, pour comprendre le risque potentiel des interactions métaboliques médicamenteuses, il est essentiel de connaître les voies métaboliques spécifiques de chacun des agents prescrits. Le tableau 2 fournit une vue d'ensemble (mais pas une liste exhaustive) des opioïdes et des benzodiazépines fréquemment

prescrites et de leurs voies métaboliques hépatiques connues et note aussi si leur métabolisme conduit à des métabolites actifs.

Un autre mécanisme pharmacocinétique, qui peut produire des interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes, se fait grâce à la superfamille des protéines de transport ABC (ATP-Binding Cassette - Cassette de Liaison de l'ATP) pour laquelle la glycoprotéine-P (P-gp) est probablement la mieux caractérisée. Les transporteurs P-gp jouent un rôle important dans l'efflux de médicament et sont trouvés dans les tissus qui agissent comme une barrière biologique, dont la barrière hémato-encéphalique et les cellules épithéliales du foie, des reins, et de l'intestin (voir Silva et al.<sup>19</sup> pour une revue récente intéressante). Ainsi, la P-gp joue un rôle important dans le contrôle des mouvements et des concentrations des médicaments en limitant à la fois leur absorption et leur transport hors du cerveau.

Il existe au moins deux exemples incontestables expliquant les effets cliniquement pertinents sur les réponses opioïdes. Le lopéramide, un opioïde utilisé pour le traitement de la diarrhée, est un substrat pour la P-gp ce qui, par conséquent, empêche largement le passage à travers de la barrière hémato-encéphalique (le rendant essentiellement efficace comme opioïde d'action périphérique). Dans une étude de Sadèque et collègues,<sup>20</sup> la lopéramide était administrée à des adultes sains seule et ne produisait pas de dépression respiratoire (comme attendu, étant donnée la médiation centrale de la dépression respiratoire induite par les opioïdes). Toutefois, lorsque la lopéramide était donnée en association avec la quinidine, un substrat connu pour inhiber le transport par la P-gp, la lopéramide produisait une dépression respiratoire significative, probablement par inhibition quinidinique de la P-gp permettant à la lopéramide d'entrer dans le cerveau.

La seconde étude explicative s'est intéressée à la buprénorphine, un agoniste partiel opioïde qui produit une fonction dose-réponse atténuée, même à très fortes doses.<sup>21</sup> La buprénorphine est reconnue pour sa large fenêtre thérapeutique et le faible risque de surdosage en opioïde lorsqu'elle est donnée seule. La buprénorphine possède aussi un métabolite actif, la norbuprénorphine, qui peut avoir une activité fonctionnelle limitée chez l'Homme aux doses thérapeutiques mais qui a montré dans des études pré-cliniques un fort potentiel comme dépresseur respiratoire en comparaison du médicament parent. Une étude sur des souris a montré que l'administration de buprénorphine produisait des modifications limitées de la fonction respiratoire lorsque donnée seule. Toutefois, lorsque donnée en présence d'inhibiteur de P-gp ou à des souris knockout pour P-gp (i.e., souris génétiquement modifiées pour ne pas produire le transporteur P-gp), la buprénorphine entraînait une dépression respiratoire qui était fatale dans certains cas.<sup>22</sup> Les auteurs ont montré que la P-gp empêchait la norbuprénorphine, le dépresseur respiratoire le plus puissant, de quitter le cerveau, comme cela est prouvé par les concentrations substantiellement plus élevées de norbuprénorphine dans le compartiment cérébral après pré-traitement par un inhibiteur de la P-gp, par rapport au placebo. Ces études montrent clairement que les modifications du transport médicamenteux peut être une source d'interactions médicamenteuses significatives, mais cela peut être difficile à prévoir chez les patients.

Un troisième site intéressant d'interactions médicamenteuses potentiellement risquées est le canal hERG (human ether-a-go-go-related gene), un canal ionique potassique qui est connu pour jouer

un rôle important dans l'allongement du segment QTc et pour augmenter le risque de la rare mais fatale arythmie cardiaque connue sous le nom de torsades de pointes. L'allongement du QTc a reçu une attention particulière dans le développement pharmaceutique parce que beaucoup de médicaments ont montré qu'ils allongeaient le complexe QRS sur l'électrocardiogramme (ECG); ainsi, des plans de développement de nouveaux médicaments nécessitent fréquemment des études cardiologiques.

Concernant les opioïdes, la méthadone est probablement le plus étudié et l'opioïde pour lequel ont été rapportés largement les effets documentés sur l'allongement du QTc,<sup>23</sup> ce qui a conduit à une mise en garde liée à l'allongement du QTc et de sévères arythmies. Cet avertissement a conduit plusieurs sociétés professionnelles à développer des recommandations cliniques nouvelles pour l'utilisation de la méthadone et à recommander une évaluation cardiaque,<sup>23,24</sup> même si cela n'est pas sans controverse (voir Kranz et al.<sup>25</sup> et commentaires publiés en lien par la suite). De façon importante, certaines études ont suggéré que l'allongement de l'intervalle QTc observé avec la méthadone peut être encore plus prolongé en présence de benzodiazépines (e.g., voir Peles et al.<sup>26</sup>) Ainsi, une connaissance des facteurs de risque cardiaque et une évaluation de l'ECG avant de débiter un traitement ou avant d'ajouter d'autres médicaments qui peuvent prolonger le QTc devraient être considérés comme une stratégie préventive potentielle pour réduire les risques pour les patients.

### **Risques comportementaux: une autre considération pharmacodynamique**

La plupart des opioïdes utilisés pour la prise en charge de la douleur produisent leurs effets pharmacologiques et comportementaux principalement au travers de l'activation des récepteurs opioïdes mu, entraînant une sédation dose dépendante, une dépression respiratoire, et une analgésie. Les benzodiazépines, qui sont des modulateurs positifs allostériques des récepteurs GABA- $\alpha$  (canaux chlorés activés par la fixation d'un ligand), produisent une détérioration cognitive et motrice, ainsi que des effets antiépileptiques, inducteurs du sommeil, relaxant musculaire, et anxiolytiques.

Chaque médicament, administré seul, produit des effets dose-dépendants; toutefois, la combinaison de doses, co-prescrites ou utilisées dans le cadre d'abus, produit des effets augmentés souvent synergiques de détérioration psychomotrice, diminue les capacités cognitives, augmente la sédation, et diminue l'éveil. Plusieurs études contrôlées ont examiné les interactions comportementales et d'autres interactions de ces deux classes médicamenteuses chez des volontaires sains (e.g., sans histoire de maladie pulmonaire chronique obstructive ou maladie cardiaque). Par exemple, une étude<sup>27</sup> a exploré les effets pharmacodynamiques d'une seule dose élevée de diazépam (40 mg, une dose 20 fois plus élevée que la dose de départ en clinique) chez des participants recevant des doses d'entretien de méthadone ou de buprénorphine pour des troubles de la consommation d'opioïde. L'introduction d'un placebo ou de diazépam a été évaluée avec la posologie normale d'entretien et avec 150% de la dose d'entretien au cours de chacune des quatre sessions. Les résultats indiquent que le diazépam augmente chez les participants les niveaux de sédation et entraîne des altérations sur les mesures en laboratoire de la fonction psychomotrice, dont le temps de réaction et les tests de rapidité et de précision.<sup>27</sup> Ces effets sont largement indépendants de la dose d'opioïde, avec une altération aux fortes posologies de

diazépam apparaissant à la fois chez les sujets prenant de la méthadone et de la buprénorphine. Toutefois, ces effets d'association de dose ne semblent pas être véhiculés par des interactions pharmacocinétiques. Deux études contrôlées ont examiné des associations de doses aiguës<sup>28</sup> et répétées<sup>29</sup> de méthadone et de diazépam, et aucune des études n'a trouvé de modification des taux plasmatiques de la molécule mère ou des métabolites ou de leur profil d'élimination.<sup>28</sup> Des prélèvements sanguins post-mortem pris sur des individus après un surdosage fatal ont retrouvé les mêmes constatations.<sup>30,31</sup>

Ces études non seulement ont des implications pour les surdosages en opioïde-benzodiazépine, mais posent également les problèmes du risque accru d'accidents dans les activités quotidiennes, dont le risque de chute, les accidents du travail, et les accidents de véhicule, aussi bien que des problèmes accrus pour les patients faisant des activités sportives et en extérieur ou prenant soins d'enfants, particulièrement chez des patients qui ont une expérience limitée des effets nuisibles de ces médicaments.

## Recommandations

Il existe des raisons rationnelles et cliniquement judicieuses pour prescrire ensemble des opioïdes et des benzodiazépines. Les patients avec une douleur chronique ont des taux d'incidence plus élevés de dépression, d'anxiété, et des difficultés de sommeil, ce qui peut expliquer pourquoi ces médicaments sont si fréquemment co-prescrits dans cette population. Toutefois, certaines des pathologies qui justifient un traitement avec des benzodiazépines (e.g., pathologies anxieuses) sont aussi des facteurs de risque indépendants de surdosage en opioïde.<sup>32</sup> Ainsi, les posologies de départ devraient être prudentes, et toute augmentation de dose devrait être accompagnée par une évaluation supplémentaire (même par téléphone) pour vérifier la sécurité.

Les médecins peuvent étudier des médicaments alternatifs pour le sommeil (e.g., zolpidem ou trazodone), mais devraient être avertis que la plupart des sédatifs, quelquefois la classe, ont le potentiel de potentialiser la sédation opioïde, et que peu de données contrôlées existent pour informer sur leur utilisation préférentielle et leur sécurité d'utilisation. Les médecins devraient être familiarisés avec le risque d'interaction médicamenteuse pour les médicaments qu'ils prescrivent et devraient conseiller leurs patients et les membres de façon à ce que les membres de leur famille soient avertis des signes d'une toxicité potentielle des opioïdes (e.g., « dormir debout » ou être trop sédaté, ronflement sonore inhabituel, ou modification de comportement). Les patients devraient être évalués pour la mauvaise utilisation (e.g., prendre des doses plus fortes que celles prescrites ou prendre des médicaments par une voie d'administration différente), et des appels pour des renouvellements précoces devraient alerter.

La distribution de kit de surdosage avec de la naloxone et un entraînement à la prévention du surdosage devraient être envisagés, puisque ces outils deviennent facilement disponibles pour les médecins prescripteurs.<sup>33</sup> Même si l'efficacité des opioïdes et des benzodiazépines pour le traitement de leurs indications respectives est susceptible d'encourager leur utilisation clinique continuellement étendue, la décision de débiter l'un des deux en présence de l'autre devrait être prise avec prudence et

attention. Certains cliniciens recommandent de ne jamais utiliser les opioïdes et des benzodiazépines en association, étant donné la difficulté de sevrage et l'apparition d'effets défavorables. La vigilance est justifiée en cas de co-prescription d'opioïdes et de benzodiazépines, et une approche prudente et intégrée devrait être adoptée lorsque le traitement combiné est nécessaire pour le traitement de pathologies liées aux co-morbidités.<sup>34-36</sup>

**Shanna Babalonis, PhD**

Centre de recherche sur l'alcool et les drogues  
Département de sciences comportementales  
Lexington, KY 40508, USA  
Email: [babalonis@uky.edu](mailto:babalonis@uky.edu)

**Sharon L. Walsh, PhD**

Centre de recherche sur l'alcool et les drogues  
Département de sciences comportementales, Psychiatrie, Pharmacologie, et Sciences pharmacologiques  
Lexington, KY 40508, USA  
Email: [sharon.walsh@uky.edu](mailto:sharon.walsh@uky.edu)

**Tableau 1**  
**Interactions opioïdes et benzodiazépines:**  
**Mécanismes d'action potentiels dans le surdosage**

Interactions médicamenteuses métaboliques  
Modification des concentrations de la molécule mère  
Modification des concentrations de métabolites actifs  
  
Différences génétiques dans la sensibilité  
  
Changements dans le transport du médicament (e.g., P-glycoprotéine)  
  
Effets relaxants musculaires de la gorge et des voies aériennes  
  
Exacerbation de l'apnée du sommeil  
  
Perte de tolérance (e.g., traitement interrompu)



**Tableau 2**  
**Métabolisme médicamenteux par l'intermédiaire du cytochrome P450 (CYPs)**

Analgésiques opioïdes	Benzodiazépines
Oxycodone <b>3A4</b> ,2D6 <i>oxymorphone</i> (2D6)	Alprazolam <b>3A4</b> ,3A5 <i>α-hydroxyalprazolam</i> (3A4) <i>4-hydroxyalprazolam</i> (3A5)
Hydromorphone <b>3A4</b> ,2D6	Midazolam <b>3A4</b> ,3A5,3A3 <i>α-hydroxymidazolam</i> (3A4)
Morphine <b>3A4</b> ,2C8	Triazolam <b>3A4</b>
Codéine <b>3A4</b> ,2D6 <i>morphine</i> (2D6)	Diazépam <b>3A4</b> ,2C19 <i>desméthyldiazépam</i> (2C19)
Tramadol <b>3A4</b> ,2D6 <i>o-desméhyltramadol</i> (2D6)	Clonazépam <b>3A4</b> ,2C19
Méthadone <b>3A4</b> ,2B6,2D6,1A2	
Fentanyl <b>3A4</b>	
Hydrocodone <b>3A4</b> ,2D6 <i>hydromorphone</i> (2D6)	
Buprénorphine <b>3A4</b> ,2C8 <i>norbuprénorphine</i> (3A4)	

Médicaments opioïdes et benzodiazépines fréquemment prescrites sont listées avec les enzymes CYP P450 impliqués dans le métabolisme hépatique de chaque composé. *Les métabolites actifs sont listés en italique dans le texte en dessous de la molécule mère (lorsque applicable).* le CYP3A4 P450 est inscrit en bleu dans le tableau pour souligner cette voie métabolique fréquente. Ce tableau était adapté à partir de plusieurs sources détaillées.<sup>37-42</sup>

### **A l'intérieur de la boîte noire : identifier les patients à risque**

- votre patient a-t-il une histoire d'abus d'alcool ?
- Votre patient a-t-il une histoire d'abus de drogue ou de mauvais usage (détournement) de médicament ?
- si Oui: avez-vous réalisé un test urinaire à la recherche de drogue ?
- Avez-vous essayé des analgésiques non opioïdes ?
- Avez-vous étudié des médications non benzodiazépines pour l'anxiété et/ou le sommeil ?
- Avez-vous lu la notice de chaque médicament prescrit ?
- Débutez-vous toujours à la posologie la plus faible (e.g., débiter faible et avancer lentement) ?
- Avez-vous un accès à l'enregistrement du patient dans une base de donnée sur l'évaluation des prescriptions ?
- si Oui: existe-t-il d'autres fournisseurs de soin ayant prescrit des opioïdes, benzodiazépines, ou médicaments contre-indiqués ?
- Avez-vous conseillé votre patient concernant les risques ?