



Rationnel pharmacologique de la prescription antalgique et pharmacodépendance

Dr Sophie ROY

Dr Hélène Peyrière, Dr Céline EIDEN

Centre d'Addictovigilance d'Occitanie-Est

Site Internet : <http://www.chu-montpellier.fr/fr/ceip/>

e-mail : addictovigilance@chu-montpellier.fr

Téléphone : 04 67 33 67 49/57

Plan



Antalgiques

Rappels

Rationnel pharmacologique



Addictovigilance

Définitions

Principales données : focus sur les antalgiques



Odontologie

Drogues et dentition

Dépendance, antalgiques exemples

Plan



Antalgiques

Rappels

**Rationnel
pharmacologique**



Addictovigilance

Définitions

Principales données : focus
sur les antalgiques



Odontologie

Drogues et dentition

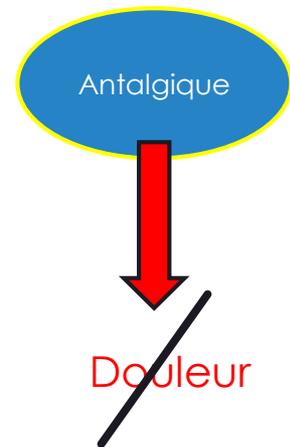
Dépendance, antalgiques
exemples

Rappels sur les médicaments antalgiques

ANTALGIQUE = médicament permettant de soulager la **DOULEUR**

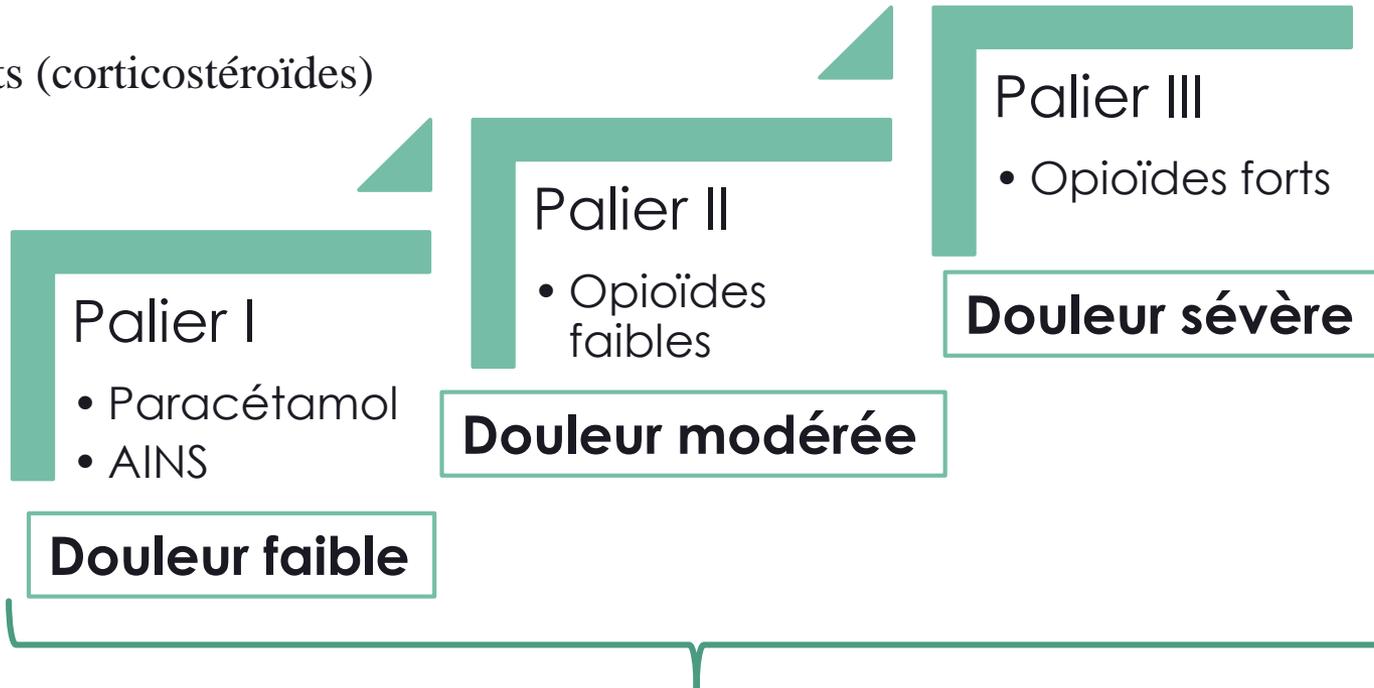
Douleur = expérience sensorielle et émotionnelle désagréable

- ▶ Douleur nociceptive : excès de nociception au niveau lésion
 - ▶ Antalgiques et anesthésiques locaux
- ▶ ≠ Douleur neuropathique : douleur due à une lésion nerveuse
 - ▶ Antiépileptiques et antidépresseurs
- ▶ Traitement optimal : douleur soulagée
 - ▶ Douleur multifactorielle, complexe
 - ▶ Nécessite une prise en charge multiple



Classification OMS : douleur nociceptive

+ adjuvants (corticostéroïdes)



Face présentée au patient



Face vue par le praticien





<https://youtu.be/0CCAPBENYdY>

Principaux antalgiques

Paracétamol

- Antalgique 1^{er} choix
- Disponible sans ordonnance
- Peu d'effets secondaires MAIS
- Toxicité hépatique !
- Max 3g à 4g/24h selon cas
- Respecter intervalles entre prises
- Seul ou en association

Acupan[®] (nefopam)

- Inhibiteur recapture sérotonine, dopamine, noradrénaline notamment
- Ordonnance non renouvelable
- Cas de dépendance et abus

Principaux antalgiques

Tramadol

- Agoniste récepteurs opiacés
- Palier II
- Inhibiteur de la recapture **noradrénaline et sérotonine**
- Ordonnance
- Abus et dépendance
- Seul ou en association

Codéine

- Analogue de la morphine
- Palier II
- Agoniste récepteurs opiacés
- Ordonnance
- Abus et dépendance
- Seul ou en association

Principaux antalgiques

Morphine, oxycodone,
fentanyl, hydromorphone,
pethidine

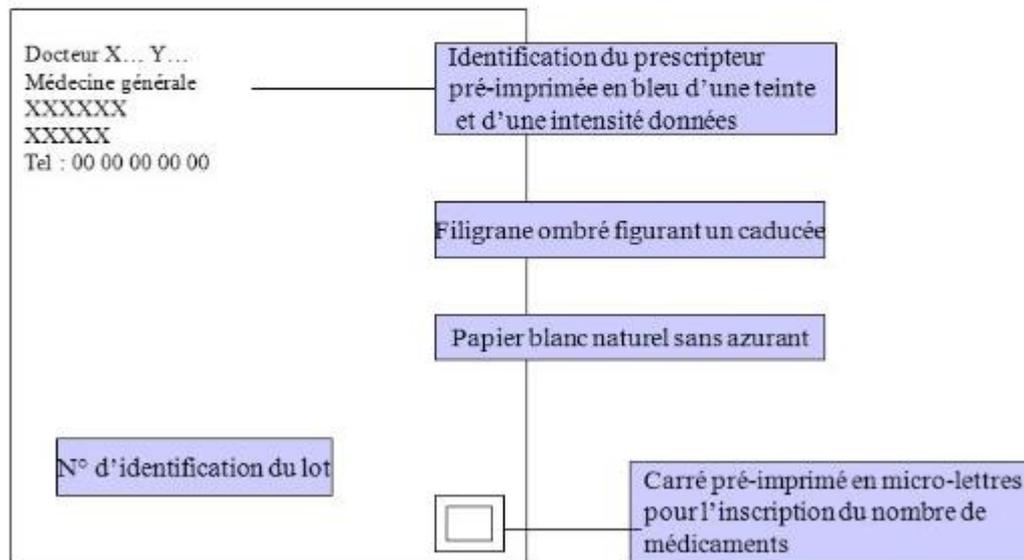
- Agonistes récepteurs opiacés
- Palier III
- Stupéfiant
- Ordonnance sécurisée
- Seule la morphine est indiquée en cas d'échec des paliers I et II
- Autres : douleur cancéreuse uniquement

Buprénorphine (Temgesic®)

- Agoniste/antagoniste des récepteurs opiacés
- Palier III
- Ordonnance sécurisée

Focus ordonnance sécurisée

ORDONNANCE SECURISEE (suite)



Législation pharmaceutique - 10/2008

Rationnel pharmacologique des antalgiques

- ▶ **Pharmacodépendance** (article R.5132-97 du CSP)

« ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient **hautement prioritaire** et dont les caractéristiques essentielles sont le **désir obsessionnel** de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente, l'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique »

- ▶ **Abus** (article R.5132-97 du CSP)

« utilisation **excessive** et **volontaire**, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des **conséquences préjudiciables** à la santé physique ou psychique »

Rationnel pharmacologique des antalgiques

Pharmacodépendance :

- ▶ Physique : syndrome de manque, syndrome de sevrage
 - ▶ Peut être létal
- ▶ Psychique : compulsion à prendre la substance pour éviter un déplaisir ou avoir un plaisir
 - ▶ Va dépendre de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination du médicament/de la substance

Tolérance: diminution de l'effet dans le temps aux mêmes doses ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début (augmentation des récepteurs, adaptation physiologique ...)

Définir la pharmacodépendance

DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

critères	DSM-IV dépendance	DSM-IV abus	DSM V Trouble lié à l'usage de substance X
Désir persistant	X		X
Perte de contrôle	X		X
Temps passé	X		X
Tolérance	X		X
Syndrome de sevrage	X		X
Abandon des activités	X		X
Poursuite malgré les conséquences physiques et psychologiques	X		X
Incapacité à remplir obligations majeures		X	X
Situations dangereuses		X	X
Problèmes judiciaires		X	
Utilisation répétée malgré les problèmes sociaux		X	X
Craving			X

= désir ardent de consommer

Présence de 2 à 3 critères : addiction faible

Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée

Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

Survenue de la pharmacodépendance

- ▶ Tous les sujets ne deviennent pas dépendants
 - ▶ Facteurs de risques liés aux produits
 - ▶ Propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques (effet flash)
 - ▶ Modes d'administration
 - ▶ Facteurs liés au patient
 - ▶ Sexe, âge, vécu, antécédent....
 - ▶ Facteurs environnementaux
 - ▶ Stress, milieu socio-économique

Stratégies de prescription

Evaluer la douleur !

- ▶ Douleur aiguë ou chronique ?
- ▶ Faible, modérée, intense ?
- ▶ Composante nociceptive, neuropathique ?

Connaissance du patient

- ▶ Antécédents, contre-indications, interactions médicales
- ▶ Stratégies thérapeutiques déjà tentées :
 - ▶ Médicaments
 - ▶ Autres : chirurgie, acupuncture, méditation

Stratégies de prescription

Connaissance du médicament

- ▶ Voie **orale** tant que possible
- ▶ Commencer par un palier le plus faible possible
- ▶ Commencer par la plus petite posologie possible
- ▶ Associer des antalgiques ayant des mécanismes différents si besoin
- ▶ Attention aux associations : **JAMAIS de palier II + palier III**
 - ▶ Compétition sur les mêmes récepteurs
- ▶ Risque de pharmacodépendance ?
- ▶ Posologie:
 - ▶ Intervalles réguliers : anticiper la douleur dans la douleur chronique
 - ▶ Réévaluation régulière : efficacité, effets secondaires, tolérance



Stratégies de prescription

Connaissance du médicament

- ▶ une douleur quotidienne intense et permanente conduit à recommander une forme à libération prolongée (LP)
- ▶ des douleurs intenses mais intermittentes peuvent justifier le recours à une forme à libération immédiate (LI)
- ▶ Traitement le plus court possible
- ▶ Ne JAMAIS arrêter brutalement le traitement

Plan



Antalgiques

Rappels

Rationnel pharmacologique



Addictovigilance

Définitions

Principales données :
focus sur les
antalgiques



Odontologie

Drogues et dentition

Dépendance, antalgiques
exemples

Addictovigilance

**Centre d'Evaluation et
d'Information sur la
Pharmacodépendance,
Addictovigilance (CEIP-A)**

The diagram consists of three white circles connected by a vertical line. The top circle is connected to a dark blue box containing the text 'Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Addictovigilance (CEIP-A)'. The middle circle is connected to a blue box containing 'Mission de Vigilance sanitaire'. The bottom circle is connected to a blue box containing 'En lien avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament'. A green vertical bar is located in the top right corner of the slide.

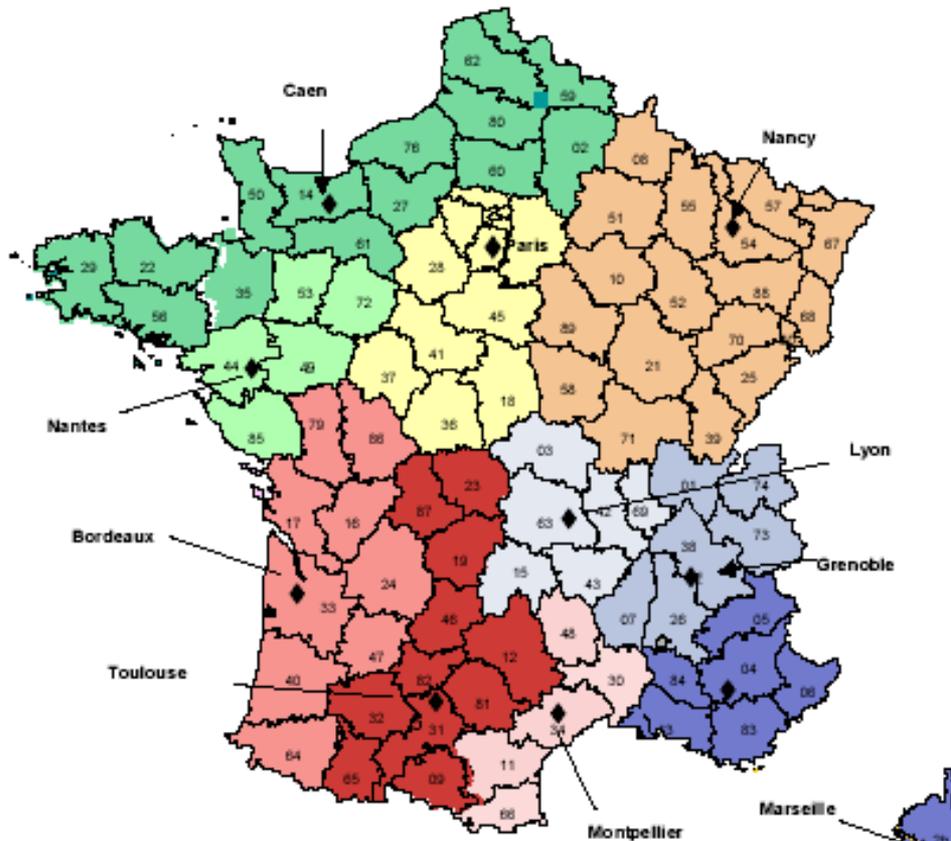
Mission de Vigilance
sanitaire

En lien avec l'Agence
Nationale de Sécurité du
Médicament

Organisation de l'addictovigilance

- Surveillance des cas d'**abus** et de **pharmacodépendance** liés à la prise de **substances psychoactives licites** ou **illicites**:
 - médicament, substances chimiques, plantes...
 - à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.
- En France: c'est un réseau national d'évaluation de pharmacodépendance mis en place pour recueillir ces cas et les évaluer.
- Les CEIP-A sont implantés au sein de Centres Hospitalo-Universitaires (ex : Montpellier).
- L'évaluation de la pharmacodépendance fait partie des **vigilances sanitaires obligatoires**.

CEIP-A en France



Bordeaux
Caen
Clermont-ferrand
Grenoble
Lille
Lyon
Marseille
Montpellier
Nantes
Nancy
Paris Fernand-Widal
Poitiers
Toulouse

Missions de l'Addictovigilance

- Détection d'évènements inhabituels, nouveaux, non encore décrits, et pouvant se révéler fort préoccupants.
- Mener des actions d'information (alerte) et de mesures visant à corriger la situation et prévenir de nouveaux épisodes du même type.
- **Actions** = enquêtes, mesures préventives immédiates, retraits de dispositifs médicaux ou de médicaments...
- Mise en place des démarches qualité et sécurité obligatoire dans les établissements de soins = Accréditation

Missions du Réseau des CEIPs

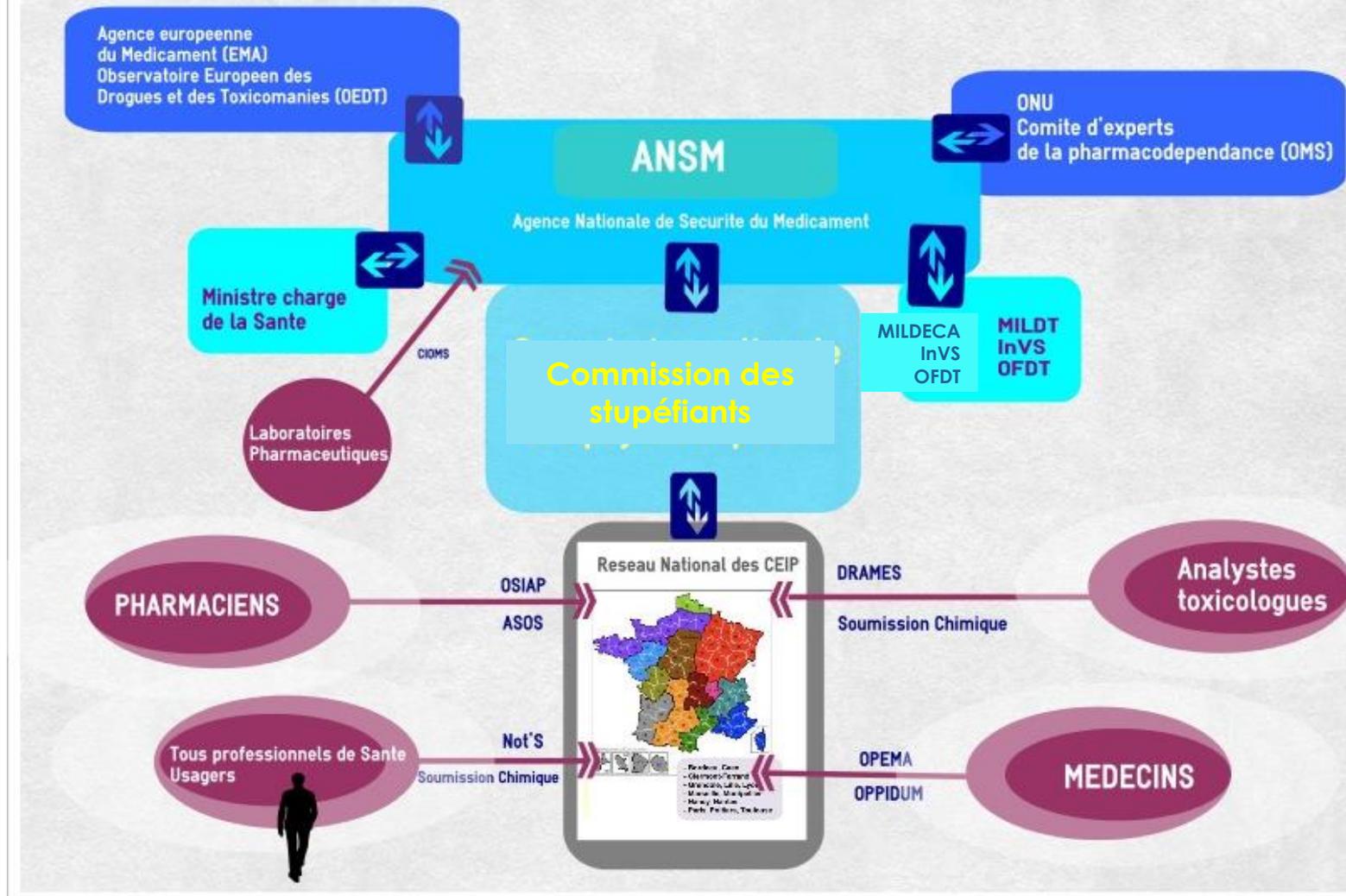
(R5132-112 du CSP)

- Recueillir les cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives
- Évaluer le potentiel d'abus et de pharmacodépendances de substances psychoactives
- Travaux de recherche
- Missions d'expertise et de conseil auprès du ministre de la santé et de la protection sociale
- Informations sur le risque d'abus et de dépendance avec des substances psychoactives
- Identification des risques pour la santé publique
- Prévention

Organisation: 3 niveaux (R5132-99 du CSP)

1. Les professionnels de santé: **tous sont concernés** (R5132-114 du CSP) dont médecins, pharmaciens et chirurgiens-dentistes, etc.
2. Les CEIP-A
3. L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé) - unité Stupéfiants et Psychotropes

Reseau National d'Addictovigilance



SINTES: Système d'identification national des toxiques et substances

MILDECA: Mission interministérielle de lutte contre les drogues et conduites addictives

InVS: Institut de Veille Sanitaire

OFDT: Observatoire Français des Drogues et Toxicomanie

Quelques définitions

(article R.5132-97 du CSP)

- ▶ Les cas de pharmacodépendance ou d'abus sont définis comme **graves** s'ils sont susceptibles de
 - ▶ provoquer la mort,
 - ▶ de mettre la vie en danger,
 - ▶ d'entraîner une invalidité ou une incapacité, ou
 - ▶ de provoquer une hospitalisation ou de prolonger une hospitalisation
 - ▶ se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale

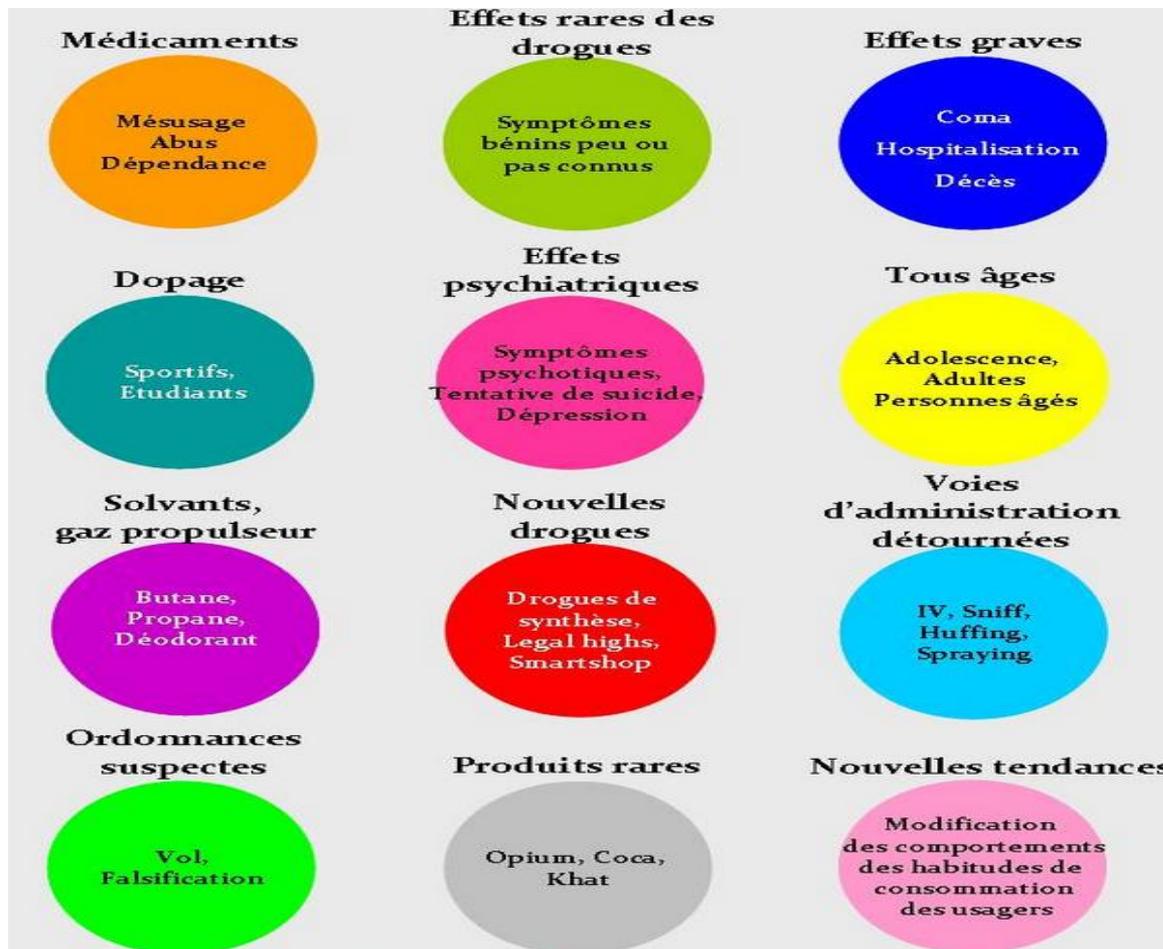
Addictovigilance : outils

=> Par tous les professionnels de santé

Les NOTS (Notification spontanée):

- Recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus
 - ➔ transmises à l'ANSM
- Système d'alerte efficace
- Notification / médecins, pharmaciens, sage-femmes, chirurgiens dentistes
- Notification **obligatoire**

Les NOTS (Notification spontanée):



Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

PHARMACODÉPENDANCE
(ADDICTOLOGIE)

Les informations recueillies servent, dans le respect du secret médical, à informer et communiquer au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du médecin déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

<p>DECLARATION A ADRESSER AU : Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de :</p>	<p>Praticien déclarant : Date :</p>
--	---

Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :

.....
.....

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (tête lettre) Département de résidence :

Age réel/estimé ans Sexe F M Poids : Taille :

Activité professionnelle Oui (y compris lycéens, étudiants) Préciser :
Non Préciser :

Situation familiale : Seul Entouré Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui non

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

- Antécédents d'abus ou de dépendance : (préciser consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc...quantités consommées par jour et ancienneté)

- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, signes de sevrage éventuels, évolution) :

Obligation de déclaration :

Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :

<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>
<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p>Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>

(1) y compris traitements de substitution
(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre
(3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)
(4) prescription, ordonnance fabriquée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, etc (volé), vol, autre...
(5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début
(6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins ebu s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

Gravité / Evolution: (prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../... décès : le .../.../...
 incapacité ou invalidité permanente autre :
 mise en jeu du pronostic vital

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

A qui déclarer ?

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :
- sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr
- dans le dictionnaire VIDAL®



Ouverture d'un portail de signalement unique depuis le 13 mars 2017



www.signalement-sante.gouv.fr

Portail de signalement des événements sanitaires indésirables
signalement-sante.gouv.fr

Accueil

Signaler un événement indésirable, c'est 10 minutes utiles à tous

Vous êtes un particulier

Vous êtes la personne concernée, un proche, un aidant, un représentant d'une institution (mairie, directeur d'école), une association d'usagers ...

Vous êtes un professionnel de santé

Vous êtes un professionnel de santé ou travaillez dans un établissement sanitaire ou médico-social (gestionnaire de risque, directeur d'Ehpad), ...

Si vous avez des difficultés à identifier votre profil, cliquez sur **Vous êtes un particulier**

ATTENTION,
- En cas d'urgence appelez le 15
- En cas d'intoxication, contactez le [centre anti-poison](#) le plus proche.

Merci de sélectionner la ou les cases correspondant à la situation que vous souhaitez signaler



Questionnaire

Vous souhaitez être guidé pour identifier la vigilance concernée (sinon cocher une ou plusieurs cases ci-dessous)



- Addictovigilance
- AMP vigilance
- Biovigilance
- Cosmétovigilance
- Défaut de qualité d'un médicament sans effet
- Événements indésirables graves associés aux soins - déclaration - 1ère partie
- Événements indésirables graves associés aux soins - analyse des causes - 2ème partie
- Erreur médicamenteuse sans effet
- Hémovigilance
- Infection associée aux soins (IAS)



- Maladies à déclaration obligatoire (MDO)
- Matéiovigilance
- Nutrivigilance
- Pharmacovigilance
- Pharmacovigilance vétérinaire
- Radiovigilance
- Réactivogilance
- Tatouage (vigilance sur les produits)
- Toxicovigilance



- Incident de sécurité des systèmes d'information

Exemple de NotS

- ▶ Un médecin d'addictologie notifie un cas de pharmacodépendance au tramadol
 - ▶ Patiente de 52 ans
 - ▶ Prescription initiale 2017 de tramadol pour des douleurs dorsales
 - ▶ Augmentation progressive des doses pour antalgie
 - ▶ Actuellement : 10 cpr de 50mg dans la journée (toxique)
 - ▶ Effet « stimulant »
 - ▶ Ordonnances de deux prescripteurs différents, deux pharmacies
 - ▶ Arrêt : sueurs, tremblements, vomissements

Addictovigilance

=> Par les pharmaciens

OSIAP

(Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)

► **Système national annuel de recueil:**

- Première ligne = **Pharmacies et pharmaciens d'officine**
- Enquête systématique depuis 2001

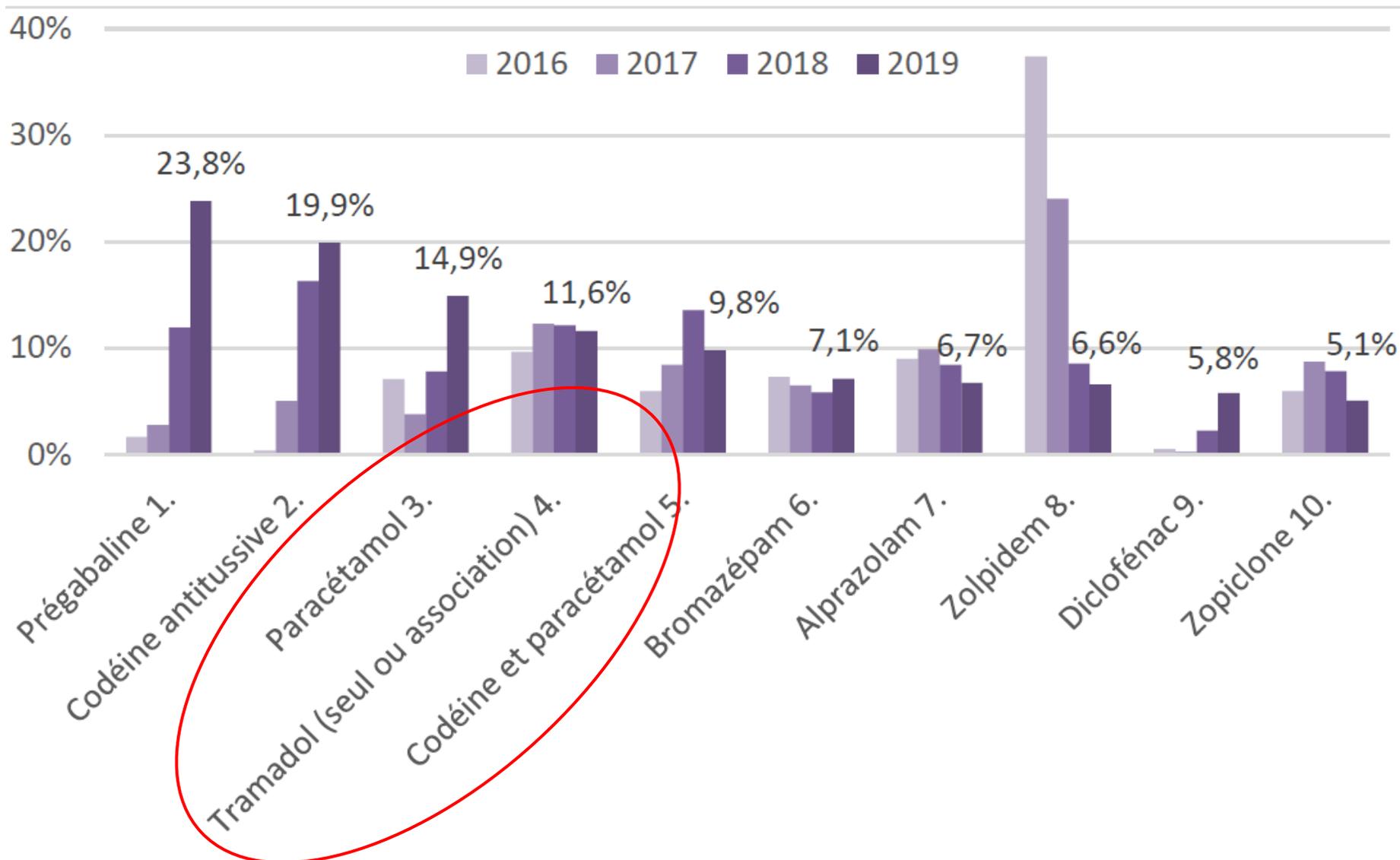
► **Objectifs:**

- Identifier les **médicaments détournés** (système d'alerte)
- Comparer les **tendances** observées au sein de chaque région
- Evaluer l'impact des **mesures de prévention** mises en place
- = meilleure connaissance du **potentiel addictif** des médicaments en **condition réelle d'utilisation**, en complément d'autres outils des CEIP-A

► **Méthodes:**

- Réseaux de **pharmacies sentinelles régionaux**
- 2 périodes d'enquête: Mai et novembre + recueil hors enquête

Evolution du Top 10 des médicaments cités depuis 2016



ASOS

(Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)

▶ **Système national annuel de recueil**

- ▶ Première ligne = Pharmacies et pharmaciens d'officine
- ▶ Enquête systématique depuis 2001

▶ **Objectifs:**

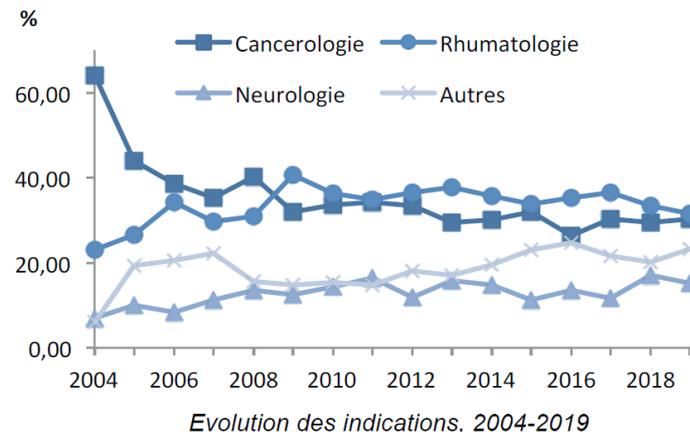
- ▶ Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants,
- ▶ Décrire les modalités d'utilisation des antalgiques stupéfiants,
- ▶ Évaluer le respect des règles de prescription et comparer les données recueillies.

▶ **Méthodes:**

- ▶ Échantillon de 1500 pharmacies (tirage au sort stratifié par département)
- ▶ Durée d'étude 1 semaine
- ▶ Questionnaire à remplir pour toute ordonnance avec antalgique stupéfiant

Résultats ASOS 2019

- ▶ 174 pharmacies ont participées, 518 patients
- ▶ Age moyen des patients 68,2 ans (femmes 63,2%)
- ▶ Top 3 des spécialités prescrites:
 - ▶ Par spécialité: Durogésic® (19,2%) > Oxynorm®/oxynormoro® (17,7%) > Skenan®/Oxycontin® (16,1%).
 - ▶ Par molécule: oxycodone (34%), morphine (32,3%) et fentanyl (32,2%)
- ▶ Type de douleur:



Addictovigilance

=> Par les professionnels des structures spécialisées dans la prise en charge des addictions

OPPIDUM

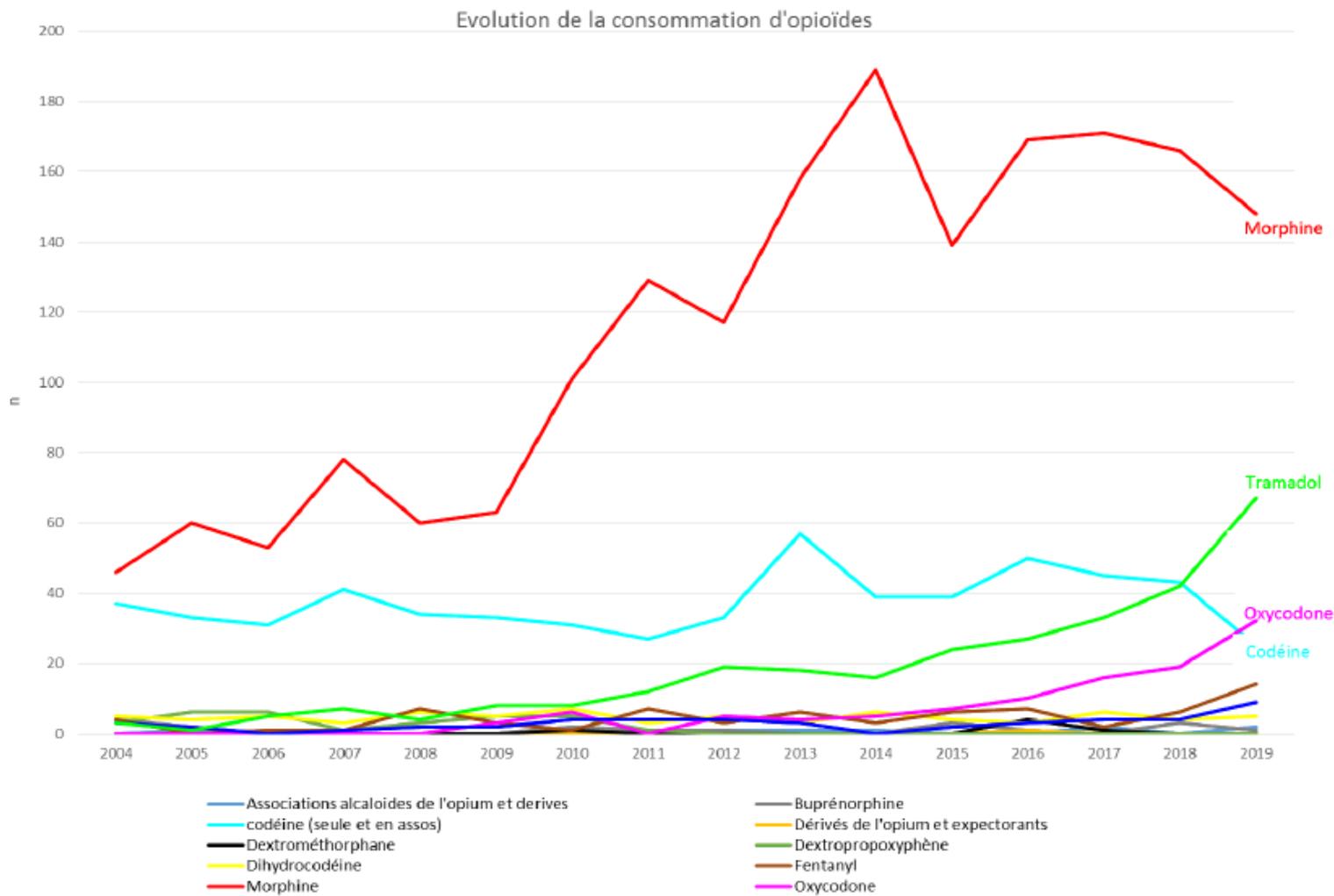
(Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)

- ▶ Enquête **anonyme** et **annuelle** depuis 1995
- ▶ Recueil des informations concernant **l'usage de substances psychoactives** auprès de sujets hospitalisés dans des structures de soins ou en ambulatoire.
- ▶ Sont inclus tous les sujets qui présentent une **pharmacodépendance** à une ou plusieurs substances ou qui sont **sous traitement de substitution**.
- ▶ **Objectif :**
 - ▶ Surveiller **l'évolution de la consommation de psychotropes** et
 - ▶ Alerter les autorités sanitaires sur **l'utilisation de nouveaux produits** ou **nouvelles voies d'administration** ainsi que sur les **associations potentiellement dangereuses**.

Résultats OPPIDUM 2019

- ▶ Environ 5485 patients
- ▶ **Structures** : CSAPA, CAARUD, UCSA, service d'addictologie, consultation
- ▶ **Faits marquants antalgiques 2019** :
 - ▶ 4,5% de consommateurs d'opioïdes
 - ▶ Augmentation du tramadol et de l'oxycodone
 - ▶ Diminution codéine et morphine
 - ▶ Tramadol et codéine : cité comme 1^{ers} produits ayant entraîné une dépendance chez plusieurs usagers
 - ▶ Oxycodone : augmentation des indicateurs de détournement
 - ▶ Diminution des indicateurs de détournement de codéine

OPPIDUM 2019 : antalgiques



Addictovigilance

=> Par les professionnels de santé hospitalier : urgences, médecine légale et toxicologie

DRAMES

(Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)

► Objectif :

- Recueillir les cas de **décès** liés à l'usage abusif de substances psychoactives,
- Identifier les substances impliquées (médicaments ou drogues illicites)
- Recueil des données quantitatives (dosages sanguins)
- Évaluer leur dangerosité

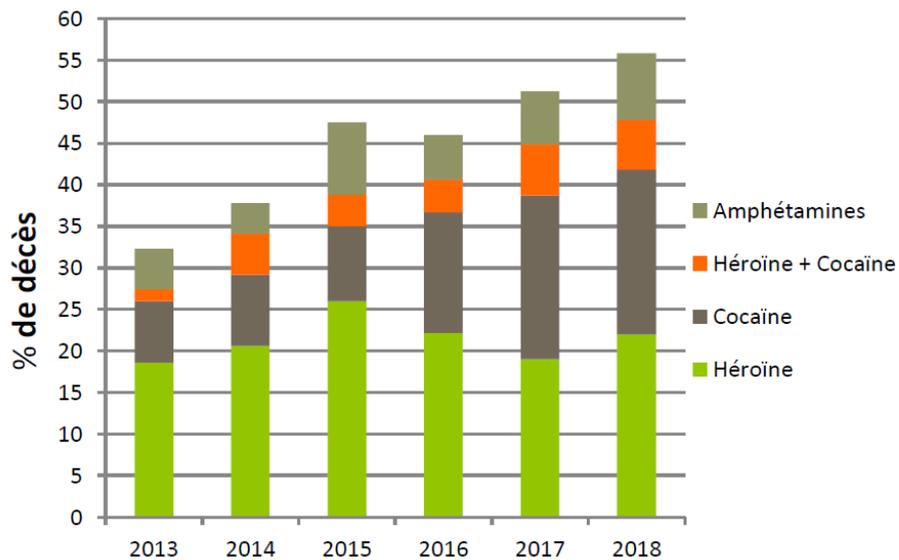
► Aspect médico-légal : recherche de la cause de la mort

Résultats 2018

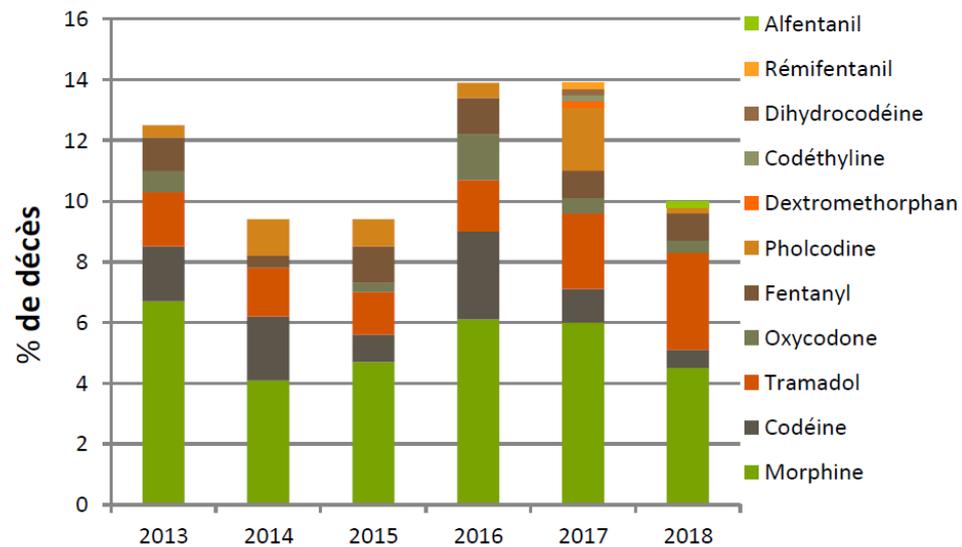
- ▶ 464 décès directs, imputés directement à 1 ou plusieurs substances.
- ▶ Majoritairement des hommes (84%), âge moyen: 37,5 ans.
- ▶ Principales informations:
 - ▶ Stabilisation des décès liés à la cocaïne
 - ▶ Ré augmentation des décès liés à l'héroïne
 - ▶ Augmentation des décès liés au tramadol
 - ▶ Diminution des décès liés à la morphine

Résultats 2018

Les stupéfiants illicites 2013-2018



Les opioïdes licites hors MSO 2013-2018



Seule: 1.0 (1 seule substance),

Prédominante: 1.1 (1 substance prédominante),

Co-dominante: 1.2 (2 substances co-dominantes) ou **1.3** (au moins 3 substances co-dominantes).

DTA : Décès toxiques par antalgiques

▶ **Objectif :**

- ▶ Recueillir les cas de **décès** liés à l'usage de médicaments antalgiques,
- ▶ Identifier les médicaments antalgiques impliqués,
- ▶ Évaluer leur dangerosité
- ▶ Estimer l'évolution du nombre de décès

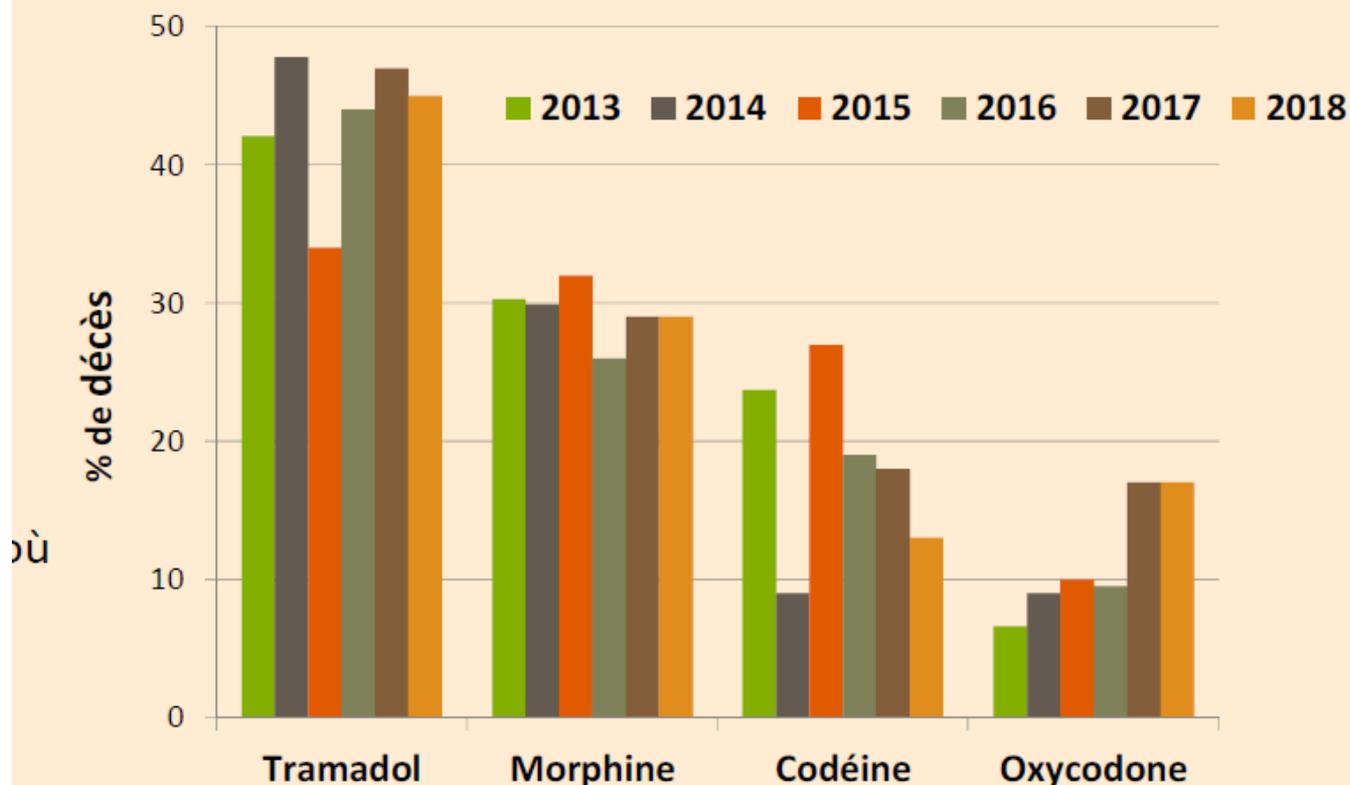
▶ **Aspect médico-légal :** recherche de la cause de la mort

▶ **Principaux résultats 2018 :**

- ▶ 109 décès directs
- ▶ 4 molécules principalement impliquées : tramadol, morphine, oxycodone, codéine
- ▶ Tramadol le plus fréquemment
- ▶ Stabilisation des décès par oxycodone, mais entre dans le trio de tête
- ▶ Décès avec codéine en baisse

Résultats 2018

Molécules principalement impliquées dans les décès directs. Résultats 2013 à 2018



Soumission chimique

- ▶ La soumission chimique est l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive **à l'insu de la victime ou sous menace.**
- ▶ Différent de abus d'une personne en état de faiblesse, consciente lors de la prise de toxique (alcool, cannabis) → vulnérabilité chimique

Effets recherchés par l'agresseur

▶ Amnésie antérograde

- ▶ Incapacité à mémoriser des faits nouveaux
- ▶ Syndrome d'amnésie automatisme : troubles du comportement, état confusionnel, attitude de consentement, suggestibilité, conduite automatique puis amnésie antérograde totale ou subtotale
- ▶ Benzodiazépines +++

▶ Potentialisation des effets

- ▶ Par association de plusieurs produits : sédation, amnésie, troubles du comportement
- ▶ Molécules hypnotique + alcool = ↗ effets amnésiants

▶ Autres effets

- ▶ Effets dépresseurs du SNC : alcool, BDZ, GHB fortes doses
- ▶ Effets euphoriques, levée de l'inhibition : kétamine, amphétamines, GHB doses modérées

Enquête

- ▶ Depuis 2003 / enquête nationale prospective annuelle permanente
- ▶ Dispositif d'observation → recenser tous les cas enregistrés de soumission chimique avec identification et dosage des substances en cause.
- ▶ Objectifs
 - ▶ Identification des substances impliquées,
 - ▶ Définition des contextes des agressions & modus operandi des agresseurs
 - ▶ Évaluation des conséquences cliniques de la prise du produit

Résultats 2018

- ▶ 492 cas
 - ▶ 38 cas de soumission chimique vraisemblable
 - ▶ 271 cas de soumission chimique possible
 - ▶ 183 cas de vulnérabilité chimique
- ▶ Cas de SC Vraisemblable :
 - ▶ Consommation d'alcool dans 57% cas
 - ▶ Exemple de substances identifiées:
 - ▶ Benzodiazépines et apparentés, avec une prédominance de zopiclone, nordazépam, bromazépam.
 - ▶ Antihistaminiques H1 et sédatifs
 - ▶ Substances non médicamenteuses identifiées sont le MDMA, alcool, GHB

Addictovigilance

=> Les actualités

Codéine

- ▶ Juillet 2017 : décision du Ministère de la Santé
- ▶ Arrêté inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance
- ▶ Codéine sirop : liste II
- ▶ Codéine autre : liste I
- ▶ Pourquoi ?

Identification d'une mode du « **Purple Drank** » : cocktail à base de codéine, d'antihistaminique et de soda. En constante augmentation chez les adolescents et les jeunes adultes depuis 2015. Celle-ci a provoqué deux décès tragiques chez des adolescents depuis le début de l'année. Chez les moins de 25 ans : 30 cas graves liés au « purple drank » et 23 cas graves liés au dextrométhorphane avaient, par ailleurs, été recensés par les autorités sanitaires ces deux dernières années.

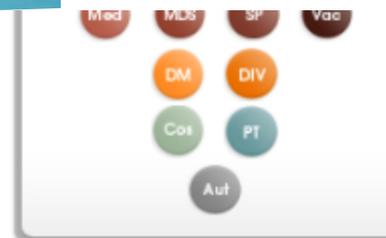
Tramadol

ansm

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

TRAMADOL : une mesure pour limiter le mésusage en France - Point d'information

16/01/2020



Sur proposition du directeur général de l'ANSM, la durée maximale de prescription des médicaments antalgiques contenant du tramadol (voie orale)* est réduite de 12 mois à 3 mois, pour limiter leur mésusage ainsi que les risques de dépendance. Elle sera applicable à compter du 15 avril 2020. Au-delà de 3 mois, la poursuite d'un traitement par tramadol (voie orale) nécessitera une nouvelle ordonnance.

Cette mesure découle notamment des enseignements émergents de *l'Etat des lieux sur la consommation des opioïdes* et de la feuille de route 2019-2022 publiée par le Ministère de la Santé « Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes ».

Le tramadol reste inscrit sur la liste I des substances vénéneuses. Il ne peut être obtenu que sur prescription médicale.

Plusieurs enquêtes du réseau d'addictovigilance (CEIP-A^[1]) ont montré un mésusage croissant du tramadol ces dernières années :

- 1^{er} antalgique opioïde cité dans une enquête de 2018 sur les usages problématiques à la fois chez les usagers de drogue mais également dans la population générale pour le traitement de la douleur. Les usages problématiques observés sont notamment une dépendance avec des signes de sevrage survenant même lors de prises à doses recommandées et sur une courte période, entraînant une prise persistante par des patients qui ne présentent plus de douleur.
- 1^{er} antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgiques, devant la morphine (enquête DTA^[2]).
- 2^{ème} antalgique le plus fréquemment retrouvé sur les ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, derrière la codéine (enquête OSIAP^[3]).

« Crise des opiacés » en Amérique du Nord

- ▶ Crise sanitaire en Amérique du Nord depuis plusieurs années
 - ▶ Augmentation des décès liés à la consommation d'opioïdes (prescrits ou non)
 - ▶ 1990 : augmentation progressive des prescriptions d'antalgiques opioïdes et des décès dus à leur consommation
 - ▶ 2010 : nouvelle vague avec augmentation des décès dus à l'héroïne et aux opioïdes de synthèse
 - ▶ Chaque jour : 115 américains meurent d'un surdosage opioïdes
 - ▶ 2016 : 17 087 décès dus à des opioïdes prescrits
- ▶ Rapport ANSM 2019 : situation non comparable en France, mais indicateurs d'abus incitant à une vigilance accrue.

« Crise des opiacés »

THE OPIOID EPIDEMIC BY THE NUMBERS



130+

People died every day from
opioid-related drug overdoses³
(estimated)



10.3 m

People misused
prescription opioids in 2018¹



47,600

People died from
overdosing on opioids²



2.0 million

People had an opioid use
disorder in 2018¹



808,000

People used heroin
in 2018¹



81,000

People used heroin
for the first time¹



2 million

People misused
prescription opioids
for the first time¹



15,349

Deaths attributed to
overdosing on heroin
(in 12-month period
ending February 2019)²



32,656

Deaths attributed to overdosing
on synthetic opioids other than
methadone (in 12-month period
ending February 2019)²

SOURCES

1. 2019 National Survey on Drug Use and Health. Mortality in the United States, 2018
2. NCHS Data Brief No. 329, November 2018
3. NCHS, National Vital Statistics System. Estimates for 2018 and 2019 are based on provisional data.

Plan



Antalgiques

Rappels

Rationnel pharmacologique



Addictovigilance

Définitions

Principales données : focus sur les antalgiques



Odontologie

Drogues et dentition

Dépendance,
antalgiques exemples

Toxicomanie illicite:

Manifestations bucco-dentaires

- ▶ Dépendance à une seule substance rare
- ▶ Association pour limiter les effets négatifs lors de phase de « descente »
- ▶ Age moyen 27 ans
- ▶ Plutôt des hommes
- ▶ Comportement: incapacité à différer, manipulation, impulsivité, désaffection du corps

Tableau 2 - Expérimentation des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %)

	Ensemble 2014	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
<i>Effectifs</i>	<i>n= 13 039</i>	<i>n= 1 809</i>	<i>n= 2 271</i>	<i>n= 3 021</i>	<i>n= 3 048</i>	<i>n= 2 890</i>	<i>n= 6 127</i>	<i>n= 6 912</i>
Alcool	95	92	93	95	97	98	97	94
Tabac	82	79	82	81	83	83	86	78
Cannabis	42	54	59	47	35	19	50	33
Poppers	7,3	11,7	11,5	8,2	5,7	1,1	9,9	4,7
Cocaïne	5,6	7,1	10,2	6,4	4,2	1,4	8,3	3,1
Champignons hallucinogènes	4,8	6,6	8,4	5,4	3,2	1,3	6,8	2,8
MDMA/ecstasy	4,3	7,0	8,4	5,3	1,9	0,2	6,1	2,5
Colles et solvants	2,2	2,5	2,5	2,8	2,9	0,5	3,1	1,4
LSD	2,6	3,3	3,9	3,1	2,1	1,2	4,2	1,2
Amphétamines	2,3	2,9	3,6	2,2	1,8	1,3	3,4	1,3
Héroïne	1,5	1,3	1,8	1,7	2,2	0,6	2,5	0,6

Source : Baromètre santé 2014, INPES, exploitation OFDT

Risques

Liés à la substance

Hygiène dentaire déficiente

Comorbidités

Impact sur la santé bucco-dentaire

Sécheresse buccale

Atteintes des dents

Dégradation haleine et goût

Atteinte des tissus de soutien

Atteinte des muqueuses buccales

Cancers de la bouche

Cannabis



- ▶ Le THC module la réponse immunitaire
 - ▶ Effet immunodépresseur sur les macrophages, les L_T et L_B
 - ▶ Altération de la sécrétion de cytokines
- ▶ Le THC diminue le débit salivaire (xérostomie)
- ▶ La plaque dentaire devient plus adhérente, moins fluide, plus résistante à son élimination par brossage
- ▶ Inflammation de la muqueuse buccale et leucoplasies pouvant évoluer vers des néoplasies

Cocaïne/Crack



- ▶ Action très rapide, bref, dépendance forte et quasi instantanée
- ▶ Vasoconstriction puissante → ischémie septum nasal
- ▶ Manifestations odonto liées:
 - ▶ Abrasions cervicales (application directe sur les tissus/crack) ou brossages intempestifs (lors de manque ou d'hallucinations sensorielles)
 - ▶ Lésions des muqueuses (inflammation fréquente + saignements → ulcérations, nécroses)
 - ▶ Saignements gingivaux
 - ▶ Troubles de l'innervation



Usage IV d'héroïne

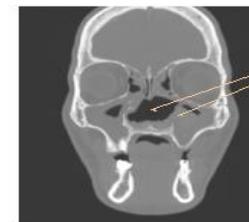
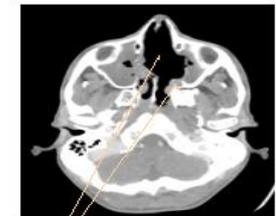
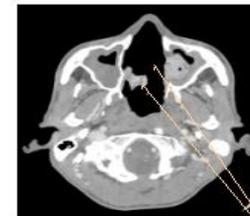
- ▶ Caries de Lowenthal (évocatrice de la consommation d'héroïne)
- ▶ à progression rapides
- ▶ Atteignent souvent plusieurs dents
- ▶ Débutent à leur collet
- ▶ Coloration blanchâtre au collet qui se transforme après 2 à 3 ans en taches marrons-noires
- ▶ L'émail puis la dentine se ramollissent et la cavité carieuse se creuse
- ▶ Premières dents atteintes: prémolaires et molaires
- ▶ Risque de fractures
- ▶ Mécanisme inconnu (immunodépression?)

Deux cas notifiés de nécrose des structures intra-nasale et du palais à la suite de l'inhalation nasale de l'héroïne chez 2 patients

Le mécanisme de la nécrose des tissus suite à l'abus d'opiacés reste inconnu. (Effets des opioïdes sur le système immunitaire).



Black coating on posterior pharyngeal wall



CT scan shows complete necrosis of intranasal structures (septum, turbinates, left sinusnasal wall).



Tableau 1 - Manifestations bucco-dentaires de la cocaïne, de l'héroïne, du cannabis et de l'ecstasy.
 Table 1 - Oral manifestations of cocaine, heroine, cannabis and ecstasy.

COCAINE	<ul style="list-style-type: none"> • abrasions / <i>abrasions</i> • bruxisme / <i>bruxism</i> • ulcérations gingivales / <i>gingival ulcerations</i> • risque de saignement / <i>risk of bleeding</i> • lésions nasales / <i>nasal lesions</i> • troubles de l'innervation / <i>innervation disorders</i> 	<p>→ HYPOSCALIE / <i>HYPOSALIVATION</i></p>
HEROINE	<ul style="list-style-type: none"> • caries serpigneuses du collet / <i>serpiginous decay of root surfaces</i> • risque de saignement / <i>risks of bleeding</i> • bruxisme / <i>bruxism</i> 	<p>→ CARIES MULTIPLES <i>MULTIPLES CARIES</i></p>
CANABIS / <i>MARIJUANA</i>	<ul style="list-style-type: none"> • gingivites, stomatites / <i>gingivitis, stomatitis</i> • hyperplasie gingivale / <i>gingival hyperplasia</i> • troubles sensoriels / <i>sensory disorders</i> • facteur de risque de cancers buccaux / <i>risk factor for oral cancers</i> 	<p>→ PROBLEMES PARODONTAUX / <i>PERIODONTAL PROBLEMS</i></p>
ECSTASY	<ul style="list-style-type: none"> • bruxisme / <i>bruxism</i> • douleur faciale inexplicée / <i>unexplained facial pain</i> 	



Complications et risques

- ▶ Prise d'alcool, Tabagisme associé
- ▶ Troubles liés aux conditions de vie (malnutrition)
- ▶ Complications psychiatriques
- ▶ Complications infectieuses (voie IV/endocardite)
- ▶ Conséquences sur la fonction salivaire (flux et pH)
- ▶ Plus forte prévalence des phénomènes douloureux chez les patients sous TSO
- ▶ Efficacité diminuée de l'anesthésie locale (augmentation des doses)

Antalgie et Toxicomanie

1. Décrire la douleur et son contexte (EVA, caractéristiques, ancienneté, évolution...)
2. Identifier les co-addictions + prise éventuelle traitements de substitution aux opiacés (TSO)
 - ▶ Éliminer un syndrome de manque en opiacés (sous-dosage)
3. Rechercher l'étiologie à traiter (solliciter un avis de spécialiste)
4. Rechercher les contre-indications à certains traitements (insuffisance hépatique ou rénale)
5. Stratégies pharmacologiques:
 - ▶ Douleur aiguë /chronique + EVA légère/modérée/sévère

Antalgie et toxicomanie

- ▶ Chez les patients dépendants aux opiacés sous TSO:
 - ▶ La dose d'un traitement de substitution aux opiacés (méthadone ou buprénorphine) n'est pas suffisante pour un effet antalgique
 - ▶ Eviter les opioïdes faibles moins efficaces
 - ▶ Chez les patients sous méthadone : pas de buprénorphine ni nalbuphine => risque de syndrome de sevrage
- ▶ Protocoles existants, demander un avis spécialisé

CAS CLINIQUES

Cas clinique

- ▶ Mr H, 25 ans.
- ▶ En 2016, suite à des douleurs dentaires (abcès), prescription par son dentiste de :
 - ▶ DALFAGAN CODEINE (paracétamol, codéine) 500mg/30mg cpr 2-2-2 qsp 3 mois



Cas clinique (suite)

- ▶ En 2018, consulte chez son médecin traitant :
 - ▶ Déclare des céphalées, vertiges tremblements, douleurs, hallucinations en cas d'arrêt de prise de DAFALGAN CODEINE
 - ▶ N'a pas arrêté depuis 2 ans
 - ▶ Renouvellement *via* divers prescripteurs
 - ▶ Prend 6 à 8 cpr par jour
 - ▶ Effet anxiolytique
- ▶ Adressé en addictologie pour pharmacodépendance aux opiacés et demande de sevrage

Cas clinique 2



- ▶ Mme X, 62 ans
- ▶ Consulte pour pose d'un implant dentaire
- ▶ ATCD : hypertension artérielle, obésité, syndrome dépressif
- ▶ Traitement habituel :
 - ▶ CO-APROVEL (irbésartan, hydrochlorothiazide)
 - ▶ MOCLAMINE (moclobémide)
- ▶ Ordonnance rédigée ce jour :
 - ▶ ZAMUDOL LP (tramadol) 100mg gel 1-0-1 qsp 4 mois

Cas clinique 2

- ▶ Consulte le lendemain aux urgences amenée par sa fille :
 - ▶ Fièvre, sudations profondes malgré la prise de paracétamol
 - ▶ Tremblements des membres supérieurs
 - ▶ Episode isolé de vomissements
 - ▶ Agitation croissante et propos incohérents
- ▶ Examen clinique : mydriase, tachycardie
- ▶ Diagnostic posé : **syndrome sérotoninergique**
- ▶ Interaction médicamenteuse : TRAMADOL / MOCLOBEMIDE

Cas clinique 2 (suite)

- ▶ Tramadol :
 - ▶ Inhibition du recaptage de la sérotonine. Sérotonine ↗
- ▶ Moclobémide :
 - ▶ Inhibiteur sélective de la monoamine oxydase (IMAO)
 - ▶ Augmentation de la concentration des médiateurs monoaminergiques cérébraux : Diminution du catabolisme de la sérotonine. Sérotonine ↗

ASSOCIATION DECONSEILLEE

Points clés

- ▶ Missions
- ▶ Organisation
- ▶ Notification spontanée
 - ▶ Quoi?
 - ▶ comment?
 - ▶ A qui?
- ▶ Problèmes dentaires et addictions
- ▶ Traitements antalgiques et Traitement de substitution aux opiacés

Références

- ▶ ANSM <http://www.ansm.fr/>
- ▶ OFDT <http://www.ofdt.fr/>
- ▶ Lowenstein M. Toxicomanie et santé parodontale. Parosphère 2009, Titane 2011
- ▶ Pirnay et al. Prise en charge du toxicomane en odontologie. Thérapie 2010
- ▶ Courty et al. Douleur chez les patients dépendants aux opiacés. Presse Med 2012
- ▶ Hubert-Grossin et al. Toxicomanie illicite: manifestations bucco-dentaires et prise en charge odontologiques. Rev Odont Stomat 2003
- ▶ Pesci-Bardon C et al. Conduites addictives: tabac, alcool, psychotropes et drogues illicites. Impacts sur la santé buccodentaire. EMC, Médecine buccale, 2010
- ▶ Résultats des enquêtes du Réseau National d'Addictovigilance