

Rationnel pharmacologique de la prescription antalgique et pharmacodépendance

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



PharmacoDépendance

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

Type de douleur	Nociceptive	Neuropathique	Nociplastique
<i>Origine</i>	Nocicepteur	Lésion du système nerveux central ou périphérique	Anomalie du mécanisme de la douleur : sensibilisation centrale ou perte des contrôles descendants Déconnexion corps-cerveau
<i>Début</i>	Dès l'agression	Souvent retardé	Non identifié
<i>Caractéristiques</i>	Variables Pulsatiles Lancinantes	Brûlures Décharges électriques Démangeaisons, picotements, sensations non douloureuses	Diffus Non systématisé Caractères neuropathiques possibles
<i>Signes associés</i>	Anxiété, signes associés selon durée	Anxiété, signes associés selon durée	Troubles du sommeil, somnolence Fatigue, problème de concentration Anxiété, dépression
<i>Topographie</i>	Locorégionale Site de l'agression	Systématisation neurologique (en aval de la lésion)	Diffuse (fibromyalgie) Centrée sur un organe (colopathie, cystalgie, précordialgies...)
<i>Rythmicité</i>	Facteur déclenchant Horaire mécanique ou inflammatoire	Variable Spontanée ou déclenchée	Constante, avec poussées
<i>Examen neurologique</i>	Normal	Troubles sensitifs Hypo-/hyperalgésie Dysesthésies, allodynie	Normal
<i>Évolution</i>	Aiguë ou chronique	Chronique	Chronique
<i>Traitement</i>	Antalgiques Traitement de la cause	Antiépileptiques, antidépresseurs Prise en charge combinée (biopsychosociale)	Prise en charge globale, approche physique, modulateurs de la douleur

La douleur, définitions

► Types de douleur

1. Douleur aiguë : signal d'alarme, vive, immédiate et souvent de courte durée

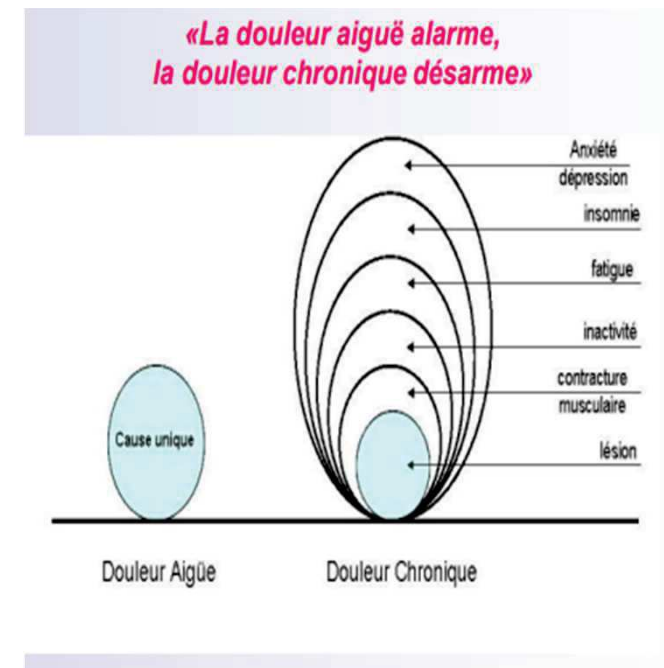
► Douleur aiguë : le symptôme

- Installation récente
- Utile : fonction protectrice
- Mécanisme unifactoriel
- Objectif thérapeutique curatif

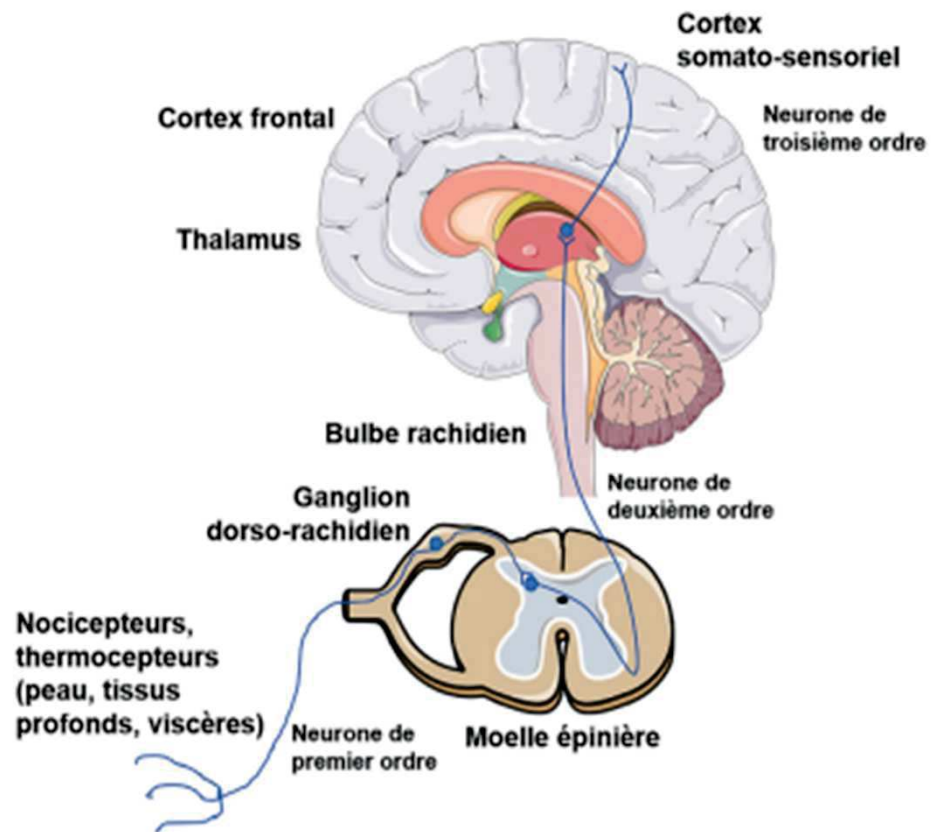
2. Douleur chronique : persistante, évolution depuis 3 à 6 mois

► Douleur chronique : le syndrome

- Inutile, destructrice
- Mécanisme plurifactoriel
- Objectif thérapeutique ré-adaptatif
- PEC en centre de la douleur



Voie de la douleur



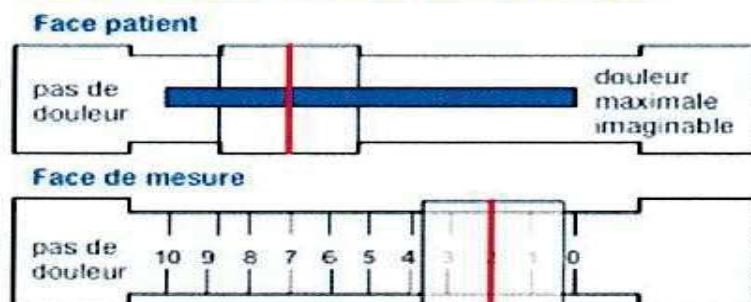
<https://youtu.be/h7Xjuncqy9A>

Figure 1. Schéma représentatif de la voie spinothalamique (antérolatérale) de la douleur.

L'évaluation de la douleur

Échelles unidimensionnelles adultes

EVA : échelle visuelle analogique



L'échelle numérique : EN

L'échelle numérique consiste à demander au patient de donner une note allant de 0 à 10 à sa douleur ressentie.

La note 0 correspond à « pas de douleur » tandis que la note 10 à « douleur insupportable ».

L'échelle verbale simple : EVS

L'échelle verbale simple ou EVS permet d'apprécier la douleur ressentie du patient par paliers. Chaque palier correspond à un score que le soignant demande au patient :

Absence de douleur : 0

Douleur faible : 1

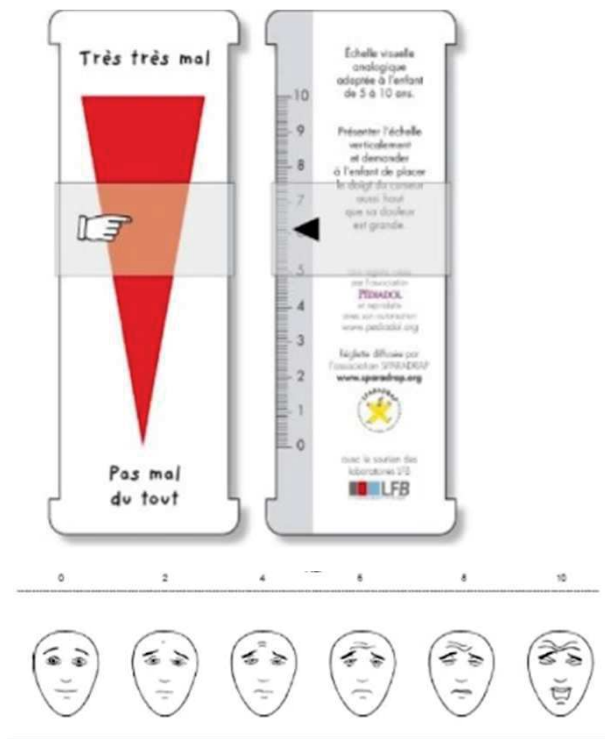
Douleur modérée : 2

Douleur intense : 3

Douleur atroce : 4

L'évaluation de la douleur

Échelles unidimensionnelles enfants : EVA verticale, échelle des visages



Échelles pluri-dimensionnelles enfants

NFCS à 10 items (Neonatal Facial Coding System)

	Cotation
Sourcils froncés	
Paupières serrées	
Sillon naso-labial accentué	
Ouverture des lèvres	
Bouche étirée verticalement	
Bouche étirée horizontalement	
Langue tendue, redressée, creusée	
Protrusion de la langue	
Tremblement du menton	
Lèvres pincées, fait la moue	

0 = signe absent ; 1 = signe présent

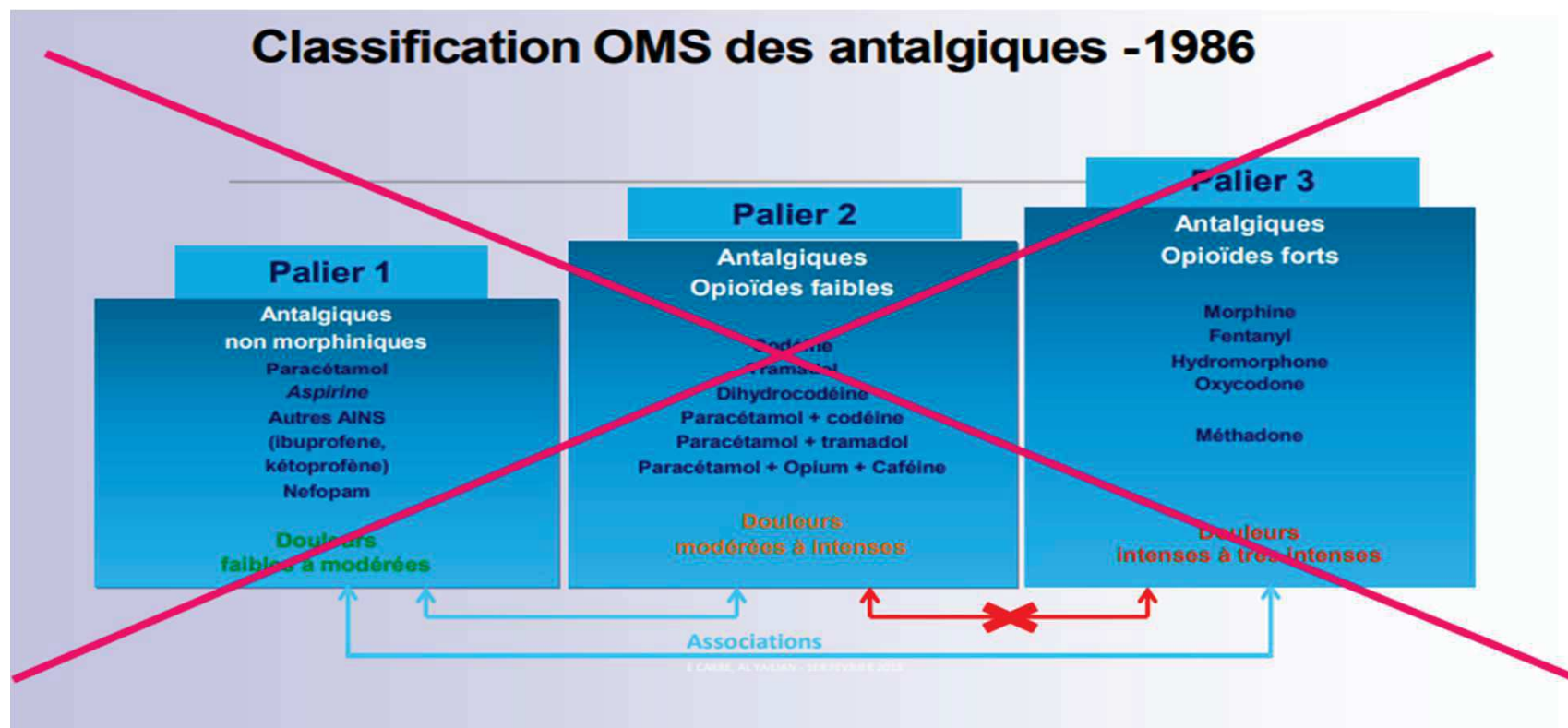
L'évaluation de la douleur

► Evaluation de la douleur neuropathique (DN4)

Questionnaire de la Douleur Neuropathique en 4 points (DN 4)		
Question 1 : la douleur présente-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?	oui	non
Brûlure	1	0
Sensation de froid douloureux	1	0
Décharges électriques	1	0
Question 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?	oui	non
Fourmillements	1	0
Picotements	1	0
Engourdissement	1	0
Démangeaisons	1	0
Question 3 : la douleur est-elle localisée dans le territoire ou l'examen met en évidence :	oui	non
Hypoesthésie au tact	1	0
Hypoesthésie à la piqûre	1	0
Question 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :	oui	non
Le frottement	1	0

Classification des antalgiques

Classification OMS des antalgiques -1986

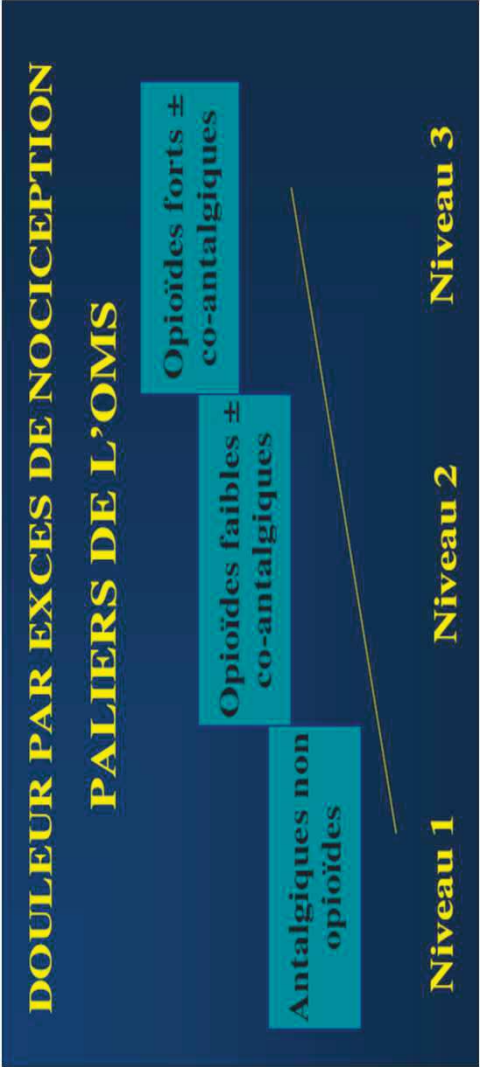


Classification des antalgiques

► Limite des classifications actuelles

- La classique classification de l'OMS en 3 « paliers ou niveaux » I, II, et III :
 - N'a été validée qu'en douleur cancéreuse
 - Extension illégitime aux douleurs non cancéreuses impliquant un problème d'applicabilité
 - Implique une croissance de la puissance des effets antalgiques et indésirables avec l'augmentation des paliers : pharmacologiquement faux
 - Restrictive : n'inclue pas les traitements des douleurs neuropathiques ?
- La distinction en opioïdes « forts » et « faibles »
 - Distinction pharmacologiquement fausse : induit un sentiment de fausse sécurité
 - Les effets indésirables sont liés à la classe pharmacologique

On peut mourir d'une surdose en opioïde dit « faible »



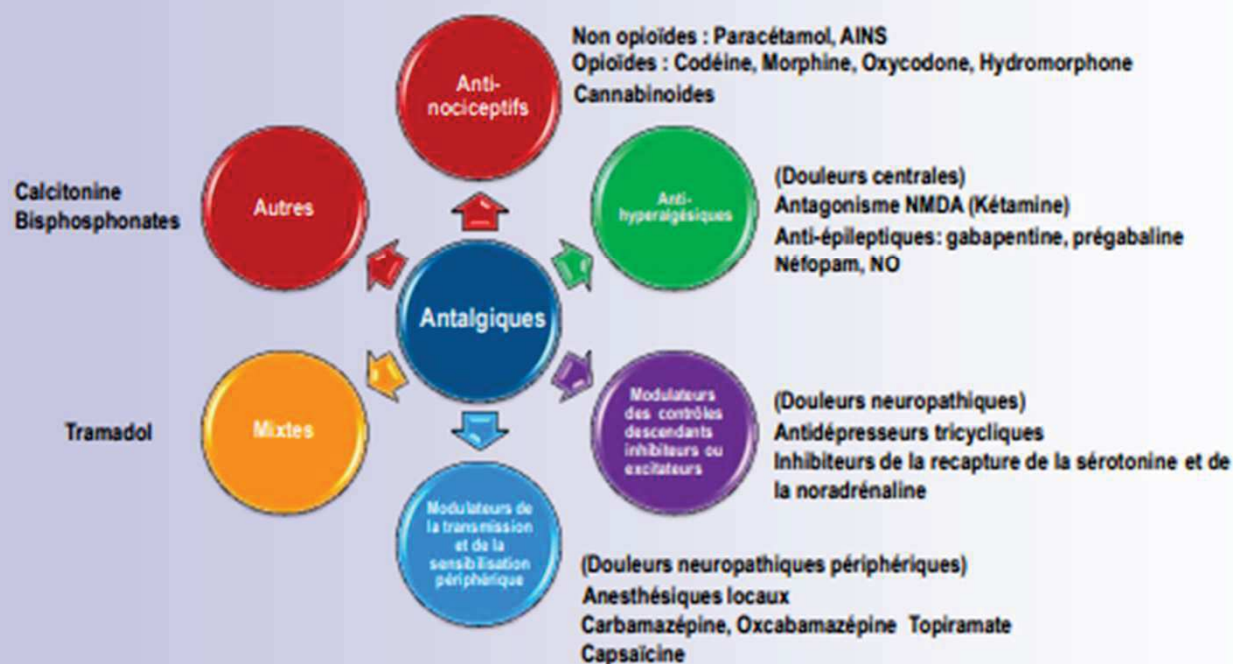
Site d'action					
Centraux	Paracétamol Néfopam (Acupan®)	Agonistes partiels Codéine Tramadol (Dextropropoxyphène)	Agonistes entiers Morphine Fentanyl Sufentanil Agonistes partiels Buprénorphine Hydromorphone Oxycodone Agoniste/antagoniste Nalbuphine		
	Aspirine AINS				
Co-analgésiques	Antidépresseurs Amitriptyline, clomipramine, duloxétine, imipramine	Antiépileptiques Carbamazépine, gabapentine, prégabaline	Anesthésiques locaux Bupivacaïne, lidocaïne	Autres Baclofène, tiapride, MEOPA	

Nouvelle classification des antalgiques

Nouvelles classifications des antalgiques

Nouvelle classification de Beaulieu & Lussier

(IASP International Association for the Study of Pain 2010)





I-Antalgiques Non opioïdes

Antalgiques non opioïdes

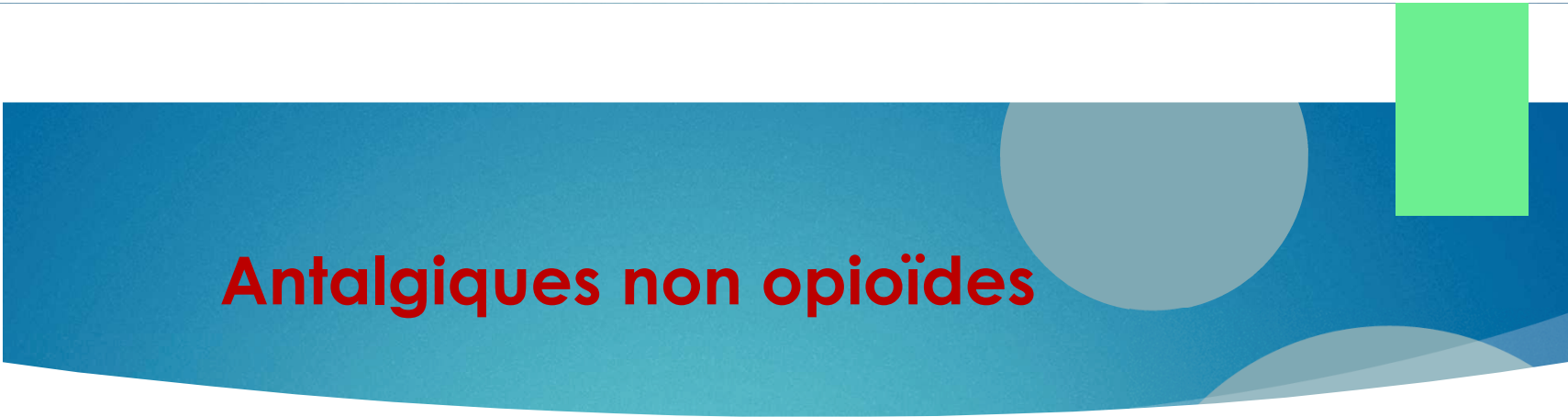
- ▶ Paracétamol
- ▶ AINS (Aspirine et « profène »)
- ▶ Néfopam (Acupan®)

→ Douleurs d'intensité faible à modérée (EVA < 40)

Effet plafond et/ou limité par la toxicité

Certains possèdent également des activités antipyrétiques et anti-inflammatoires

Si insuffisant, nécessité de médicaments sans effet plafond



Antalgiques non opioïdes

Souvent utilisés en automédication

⇒ Attention aux effets secondaires

Le traitement étiologique de la douleur ne doit pas être retardé

Soulagement des douleurs par excès de nociception d'intensité faible ou modérée

+ Action AI et/ou antipyrétique

⇒ AINS et Aspirine

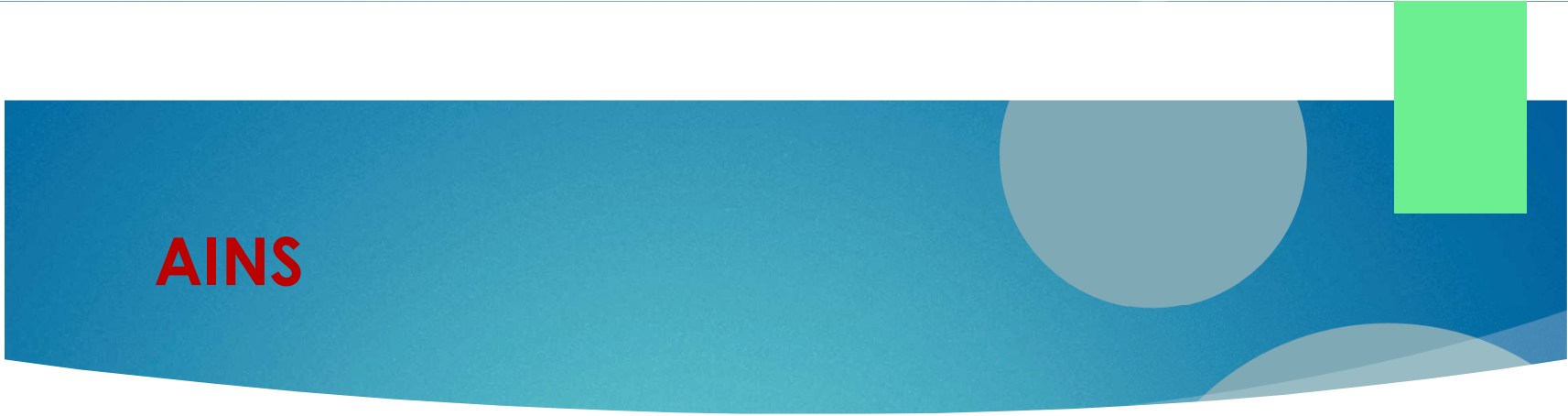
ou Sans action antipyrétique

⇒ Nefopam (Acupan®)



En cas d'inefficacité

⇒ antalgiques opioïdes



AINS

Indications : Douleurs de palier 1 avec ou sans composante inflammatoire

- ▶ Triple action : Anti-inflammatoire, antipyrétique, antalgique
- ▶ Inhibition des cyclooxygénase = inhibition de PG = inhibition des substances qui potentialisent l'action de médiateurs induisant la douleur
- ▶ Impératif de prendre en compte le terrain du patient, traitement le plus court possible
- ▶ Essentiellement dérivés propioniques (ibuprofène, kétoprofène)
- ▶ Automédication fréquente

AINS : Exemples

DCI	Spécialité	Posologie
Ibuprofène	Advil® Nurofen®	30 à 50 mg/kg/j Automédication!!
Kétoprofène	Bi-profenid®, Profenid®, Ketum®	100 à 300 mg/j en 2-3 prises
Diclofenac	Voltarène®	2 à 3 mg/kg/j en 2-3 prises

! Ibuprofène 400 mg $\approx$ Kétoprofène 200mg

AINS, aspirine

Aspirine Contre-indications,

- ▶ Femme enceinte : 3^e trimestre
- ▶ Allaitement : A proscrire
- ▶ Ulcère gastrique
- ▶ Asthme
- ▶ Allergie
- ▶ Syndrome hémorragique

Précautions

- ▶ Sujet âgé : ↘ posologie
- ▶ Insuffisance hépatique ou rénale : ↘ réduction posologie

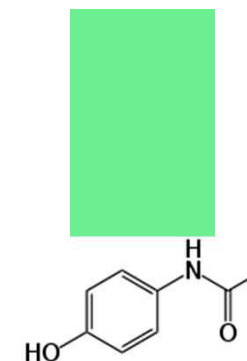
AINS Contre-indications

- Allergie
- Ulcère gastro-duodéal en évolution
- Insuffisances hépatiques ou rénales sévères
- Grossesse (au premier trimestre et formellement au 3^{ème} trimestre)
- Allaitement
- Enfants < 15 ans sauf mention

Effets indésirables

- ▶ Troubles digestifs : gastralgies, N, V, diarrhées
 - ▶ Allergies cutanées, urticaires, ...
- ▶ Crise d'asthme, œdème de Quincke, choc anaphylactique
 - ▶ Vertiges céphalées

Paracétamol



Antalgique le plus prescrit

Mécanisme d'action complet inconnu

Agit principalement au niveau du système nerveux, probablement sur la synthèse des prostaglandines

Analgésique (plus efficace sur les céphalées et douleurs dentaires que sur les douleurs viscérales ou inflammatoires)

Antipyrétique (Pas d'effet anti-inflammatoire)

Peu d'interactions médicamenteuses

Douleurs d'intensité faible à moyenne (Peut être associé avec un opioïde faible, codéine, tramadol)

Pharmacocinétique: Bonne résorption, durée d'action d'environ 4 heures, ! Métabolisme hépatique (formation de métabolite toxique)

Posologie

- Adulte : 500 mg à 1 g , 1 à 3 fois/jour
- Enfants : 60 mg/kg/jour en 4 prises

Intervalle d'au moins 4 heures entre les prises

Paracétamol

Présentations orales

Comprimés, comprimés effervescents

Gélules

Sachets

Suppositoires (enfant)

Formes injectables

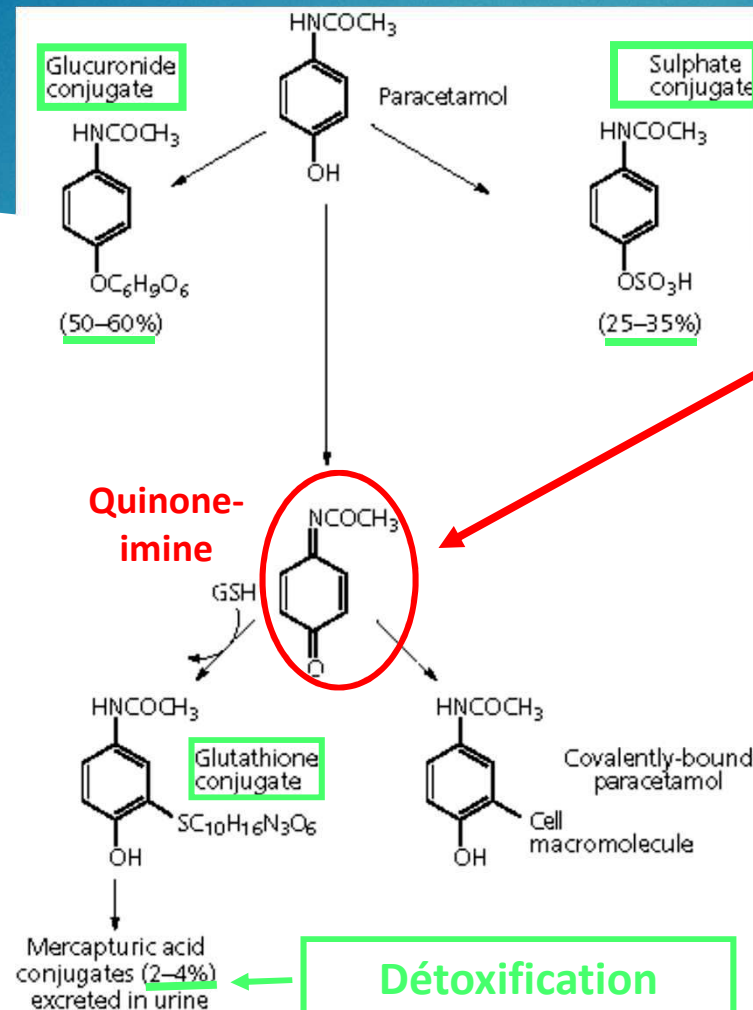
Réservées à l'usage hospitalier

Prodafalgan® et Perfalgan®

Très peu d'effets indésirables aux doses thérapeutiques

- Personnes âgées : surveillance
- Attention à l'automédication (surdosage = risque d'hépatotoxicité)

Métabolisme du paracétamol



Métabolite réactif

Si surdosage, tout le glutathion est saturé, le NAPQI s'accumule et entraîne une nécrose hépatique

Hépatotoxicité

Paracétamol

Intoxication aiguë

- ▶ Adulte : 10 g en une prise
Enfant : 125 mg/kg en une prise
- ▶ Hépatite fulminante avec encéphalopathie, voire atteinte rénale

Administration de l'antidote n-acétylcystéine (NAC) Fluimucil® dans les 8 heures (donneur de SH qui remplace le glutathion)

Prendre en compte la présence de paracétamol dans de très nombreuses spécialités (risque de surdosage).

Prudence chez les sujets

- Alcooliques chroniques
- Dénutris
- Porteurs d'une insuffisance hépatocellulaire



Reste l'antalgique le plus sûr

+

Médicament de choix pendant la
grossesse et l'allaitement

Néfopam

- ▶ **Inhibiteur de la recapture de la sérotonine, noradrénaline et dopamine**
- ▶ Indications dans les douleurs postopératoires
- ▶ **Forme injectable** : IM ou IV lente (15 min) Acupan® posologie max 6 ampoules/j
- ▶ **Forme orale** : PO Néfopam Panpharma 30 mg 1 à 2 cp jusqu'à 6/jr répartie en 3 prises : douleurs aiguës, post-opératoires, sujet > 15 ans
- ▶ Effets indésirables :
 - ▶ Effets atropiniques (activité anticholinergique) : constipation, rétention d'urine, sécheresse buccale et cutanée, trouble accommodation, hypertonie oculaire, mydriase, tachycardie, agitation
 - ▶ Cas d'abus et de pharmacodépendance
 - ▶ Autres : nausées ± vomissements, somnolence
- ▶ Contre-indications des atropiniques
 - ▶ Hypersensibilité, Glaucome à angle étroit, troubles urétroprostatiques, convulsions ou ATCD de convulsions, Allaitement



II- Antalgiques opioïdes faibles

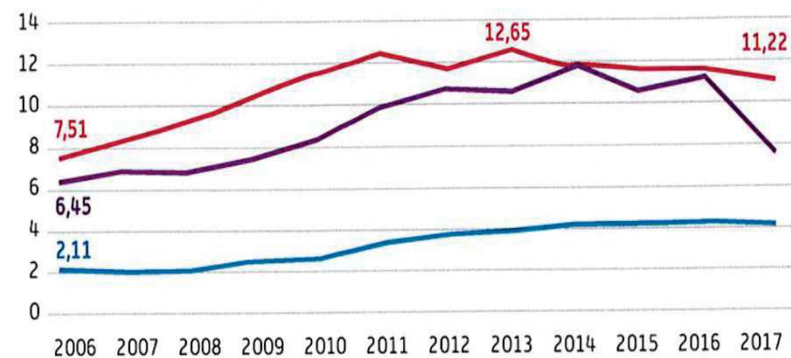
**ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION
DES OPIOÏDES FAIBLES ET FORTS
EN VILLE ET À L'HÔPITAL
ENTRE 2006 ET 2017**

(source IMS MIDAS et données publiques)

- Tramadol seul ou associé
- Codéine en association
- Opium + Paracétamol

Évolution de la consommation des principaux opioïdes faibles en ville en France

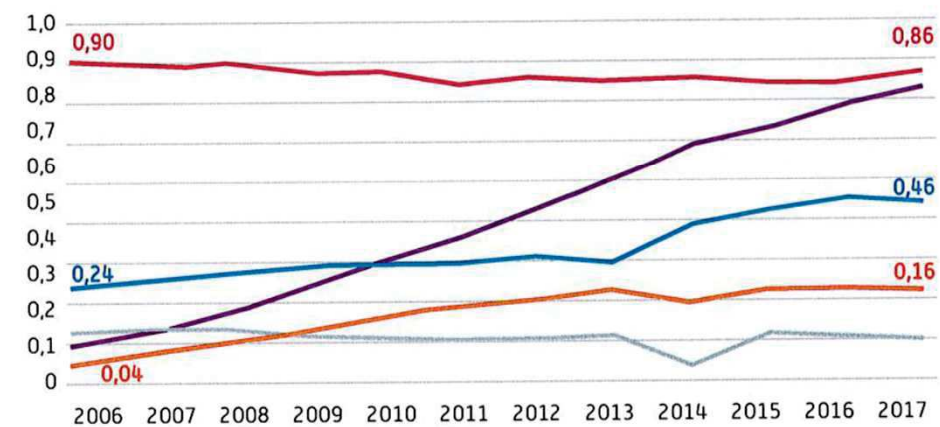
Nombre de DDJ/1000 Hab / Jour



- Morphine orale
- Oxycodone
- Fentanyl Transdermique
- Fentanyl Transmuqueux
- Morphine Injectable

Évolution de la consommation des principaux opioïdes forts en ville en France

Nombre de DDJ/1000 Hab / Jour



Opioides

29

► Opioides centraux

► Récepteurs opioïdes

Les récepteurs des opioïdes sont présents à la surface des cellules nerveuses (cerveau, moelle épinière, plexus nerveux du tractus gastro-intestinal et de la vessie)

- Différents types : μ , δ , κ : effets différents

► Mécanisme d'action

- Les opioïdes miment l'action des endorphines (peptides endogènes) activant les opiorécepteurs de type μ (= antalgie puissante, sédation, dépression respiratoire, myosis, hypothermie, constipation, dépendance et accoutumance) et κ (antalgie, sédation, myosis) = Inhibition de la libération de la substance P
- = Moelle épinière : inhibition de la conduction douloureuse
- = Cerveau : atténuation de la propagation des influx, inhibition de la perception de la douleur
- ➔ Effet antalgique et psychotrope

	Récepteurs	Effets pharmacologiques
Mu (μ)	μ_1	Analgesie supraspinale (produit la plus grande partie de l'effet analgésique), analgesie périphérique
	μ_2	Analgesie spinale, myosis, dépression respiratoire, euphorie, dépendance physique, diminution de la motilité gastrique (constipation)
Kappa (κ)	κ_1	Analgesie spinale, myosis (moins que μ_2)
	κ_2	Dysphorie, <i>psychotomimesis</i> (désorientation et/ou impression de dépersonnalisation)
	κ_3	Analgesie supraspinale
Delta (δ)	δ	Analgesie spinale



Antalgiques opioïdes faibles

- ▶ Codéine (Efferalgan codéiné®, ...)
- ▶ Dihydrocodéine (Dicodin®)
- ▶ Tramadol (Topalgic®, Contramal®)
- ▶ Tramadol + Paracétamol (Ixprim®, Zaldiar®)
- ▶ Poudre d'opium + paracétamol ± caféine (Lamaline®, Izalgi®)

→ Douleurs d'intensité modérée/sévère ($40 < \text{EVA} < 70$)



Effets secondaires classiques des opioïdes

- Prurit
- Nausées, vomissements
- Constipation
- Rétention urinaire
- Neuropsychiques: sédation, somnolence, trouble de la conscience, confusion, hallucinations
- Myosis (rétrécissement de la pupille)

En surdosage:

- Dépression respiratoire
- Dépression cardiovasculaire (bradycardie, hypotension)
- Coma calme hypotonique

La codéine

Propriétés

Alcaloïde de l'opium

Effet antalgique (5 à 10 X < morphine)

Antitussif et antidiarrhéique

Effet dépresseur respiratoire faible

Présentations :

Claradol®, Codenfan (sirop),

En association au paracétamol

Codoliprane®, Efferalgan codéiné® ...

En association à l'aspirine

Sédaspir®

Effets indésirables & interactions médicamenteuses

El propres au paracétamol ou à l'aspirine

Les plus fréquents:

Constipation, nausées, somnolence

Plus rarement:

Dépression respiratoire

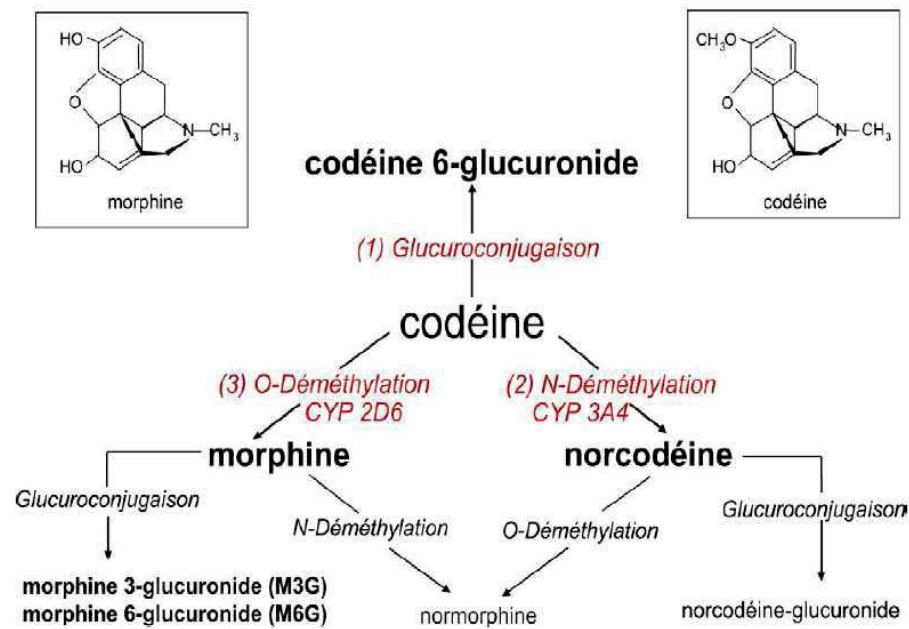
! Méusage, Risque de dépendance : méusage chez les jeunes / Purple drank

Métabolisation rapide de la Codéine en morphine (CYP2D6) => dose toxique voire mortelle : variabilité inter-individuelle

• Interactions médicamenteuses

- Codéine : antagonistes ou agonistes-antagonistes opioïdes : risque de perte d'efficacité
- Codéine : agonistes opioïdes, sédatifs SNC : majoration dépression centrale et respiratoire

Métabolisation de la codéine





INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Décembre 2015

Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux

Information destinée aux médecins généralistes, pneumologues, pédiatres, services d'urgences pédiatriques et pharmaciens d'officine.

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de codéine utilisées dans le traitement de la toux souhaitent vous informer des nouvelles restrictions d'utilisation.

Résumé

- L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux est maintenant contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans.
- L'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de 12 à 18 ans présentant une fonction respiratoire altérée.
- La codéine est également contre-indiquée chez les femmes qui allaitent.
- La codéine est contre-indiquée chez tous les patients connus comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du cytochrome CYP2D6.

Le Tramadol

Propriétés

Antalgique à mécanisme d'action mixte

- ▶ **Agoniste récepteurs opioïdes μ**
- ▶ **Inhibition recapture de la sérotonine et de la noradrénaline**

Posologie: 50 à 200 mg 2 fois/j

Posologie max / jour : 400 mg

Effets indésirables

Sueurs, Nausées, somnolence, constipation, convulsions, hypoglycémie

Somnolence ou agitation

Risque de dépendance

Syndrome de sevrage atypique

⇒ Risque de syndrome sérotoninergique (association)

Nausées, diarrhée, agitation, troubles du comportement, hallucinations, tremblements, rigidité musculaire, myoclonies, tachycardie, HTA, sueurs, hyperthermie.

Poudre d'opium

Propriétés, présentations

Analgésique 2 ou 3 principes actifs :

Paracétamol : analgésique antipyrétique

Opium : analgésique opioïde

Caféine: psychostimulant

Présentations:

Lamaline® (paracétamol, poudre d'opium, caféine)
gélules (300/10/30), suppositoires (500/15/50)

Posologie: 3 à 5 gélules/j (1 à 2/ prises) <10/j
(adulte)

Izalgi® (paracétamol, poudre d'opium) 500 mg/25
mg, gélule

Liste II

Effets indésirables, CI

Liés à la caféine : excitation, insomnie, palpitations

Liés à l'opium : constipation

Liés au paracétamol : réaction d'hypersensibilité, surdosage (personnes âgées, automédication) (300 mg/gélule, 500mg/suppo)

Risque de dépendance

Contre-Indications :

Agonistes-antagonistes morphiniques

Enfant < 15 ans

Maladie grave du foie

Asthme, insuffisance respiratoire

Dihydrocodéine

Propriétés

Dérivé de la codéine

Analgésique opioïde, agoniste pur

Puissance antalgique = 1/10^{ième} de la morphine

Présentations :

Forme LP: Dicodin LP®

Posologie: 1cp/12h sans dépasser 2cp/j (adulte)

Effets indésirables

Les plus fréquents :

Constipation, douleurs abdominales, sécheresse buccale, nausées, vomissements, céphalées, somnolence

Plus rarement :

Bronchospasme, dépression respiratoire, état confusionnel, hallucinations

! Risque de dépendance

Modification des conditions de prescription et de dispensation du tramadol, codéine et hydrocodéine

Tramadol et codéine sont des médicaments opioïdes. Les risques de mésusage, de dépendance, d'abus et de surdosage qui leur sont associés sont importants. Afin de mieux sécuriser leur utilisation et réduire ces risques, les médicaments contenant du tramadol ou de la codéine (ou de la dihydrocodéine) devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée à partir du 1^{er} décembre 2024. Nous alignons également la durée maximale de prescription de la codéine sur celle du tramadol : ces médicaments ne pourront pas être prescrits plus de trois mois (12 semaines) sans nécessiter une nouvelle ordonnance sécurisée.

Le tramadol et la codéine peuvent être présents dans des médicaments seuls ou en association avec d'autres substances, telles que le paracétamol ou l'ibuprofène. Les médicaments contenant du tramadol ou de la codéine sont indiqués dans le traitement des douleurs modérées à sévères et certains médicaments contenant de la codéine sont indiqués dans le traitement des toux sèches gênantes. Ils ne peuvent être dispensés que sur présentation d'une ordonnance.

Les enquêtes de pharmacodépendance et d'addictovigilance montrent la persistance des cas de mésusage (abus, surdosages), de dépendance et de présentation d'ordonnances falsifiées pour ces médicaments. Afin de réduire ces risques, nous avons déjà pris plusieurs mesures :

- Depuis 2017, tous les médicaments contenant de la codéine sont soumis à une prescription médicale ;
- En avril 2020, nous avons réduit la durée maximale de prescription des médicaments contenant du tramadol à 12 semaines (trois mois) ;
- Nous avons demandé aux industriels commercialisant des médicaments contenant du tramadol la mise sur le marché de boîtes contenant moins de comprimés, adaptées aux traitements de courte durée, en complément des boîtes déjà disponibles.

Modification des conditions de prescription et de dispensation du tramadol, codéine et hydrocodéine

Nous avons également sensibilisé à plusieurs reprises les prescripteurs sur la nécessité de prévenir et traiter les troubles liés à l'usage des antalgiques opioïdes.

Ces mesures n'ont pas permis de réduire suffisamment les mésusages associés à ces médicaments, c'est pourquoi nous prenons de nouvelles mesures :

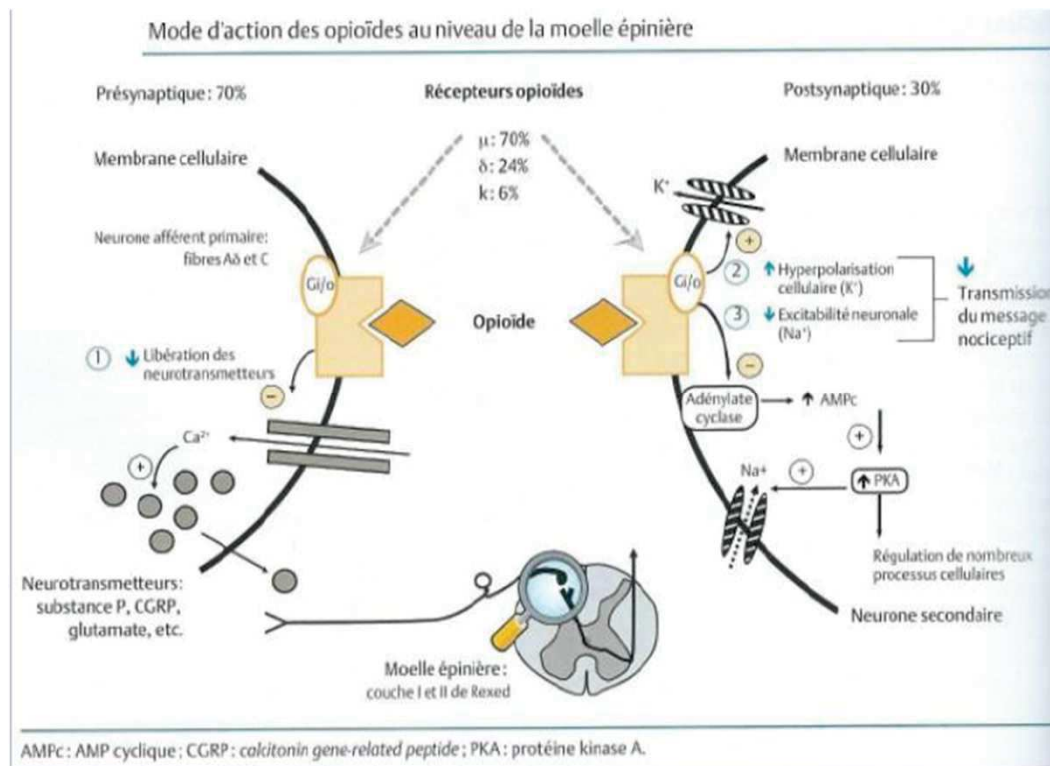
- À compter du 1^{er} décembre 2024, les médicaments contenant du tramadol ou de la codéine, seul ou en association à d'autres substances (paracétamol, ibuprofène...) seront dispensés uniquement sur présentation d'une ordonnance sécurisée. Le prescripteur devra y avoir inscrit en toutes lettres le dosage, la posologie et la durée de traitement ;
- Comme pour le tramadol, nous réduisons la durée maximale de prescription de la codéine à 12 semaines (trois mois). Au-delà, la poursuite d'un traitement par codéine nécessitera une nouvelle ordonnance.

Ces deux mesures concernent également la dihydrocodéine.



III- Antalgiques opioïdes forts

La classe pharmacologique des opioïdes



Récepteurs localisés dans les fibres nociceptives A δ et C

Activation par agonistes opioïdes

- **Inhibition indirecte des canaux calciques voltage-dépendants**
- **Diminution de AMPc**
- **Blocage de la relâche des Neurotransmetteurs (glutamate, substance P, CGRP...)**
- **Hyperpolarisation membranaire**

Antalgiques opioïdes forts

Opioïdes Agonistes purs

- ▶ Morphine LP (Skénan[®], Moscontin[®])
- ▶ Morphine LI (Oramorph[®], Actiskenan[®])
- ▶ Fentanyl LP (Durogésic[®], Matrifen[®])
- ▶ Fentanyl LI (Instanyl[®], Effentora[®], Actiq[®], Pectent[®])
- ▶ Oxycodone LP (Oxycontin[®])
- ▶ Oxycodone LI (Oxynorm ou Oxynormoro)
- ▶ Hydromorphone (Sophidone[®])

Agonistes partiels (Agonistes-antagonistes)

- ▶ Nalbuphine (Nubain[®])
- ▶ Buprénorphine (Temgésic[®])

→ Douleurs intenses (EVA > 70) et ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible

Antalgiques opioïdes forts

Indications

Douleurs par excès de nociception

Douleurs classées d'emblée comme importantes ou très intenses

Sans attendre l'efficacité d'un éventuel traitement étiologique

Réglementation spécifique
« stupéfiants »

Effets indésirables

Dépression respiratoire

- Dose dépendante
- Peut être sévère en cas de
 - Surdosage
 - Utilisation associée d'autres dépresseurs du SNC

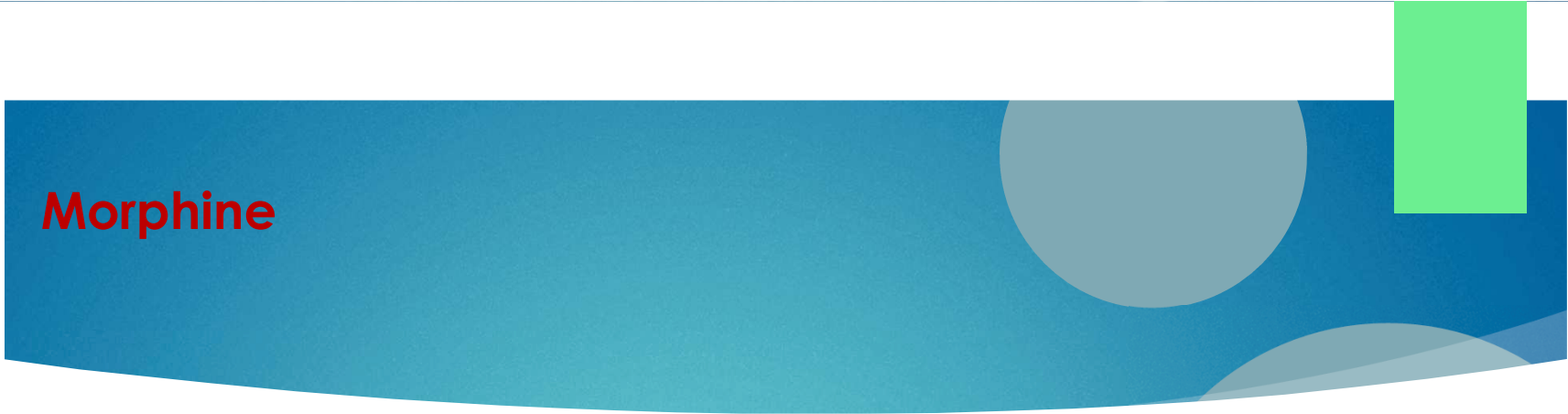
Dépendance

Contre-Indications :

Insuffisance Respiratoire sévère

Insuffisance hépatique sévère

Épilepsie non contrôlée



Morphine

Morphine = Opioïde de première intention

Sous forme de chlorhydrate (IM, SC= douleurs aiguës post-op, IV= pompe, pousse-seringue PCA analgésie contrôlé par le patient) ou de sulfate (PO)

Morphine orale d'action prolongée (délai d'action 2h), durée d'action longue (12h à 24 h) : Moscontin[®], Skenan LP[®]

Morphine orale d'action immédiate (délai d'action 30 min), durée d'action brève (4h) : Actiskenan[®], Oramorph[®], Sévredol[®]

Présentations injectables : Morphine génériques

Conduite du traitement par morphine LP

Prévoir des entredoses de morphine immédiate ($1/10^{\circ}$ de la dose journalière)

Si le nombre des entredoses ↗

- ↗ la posologie de morphine LP

En cas d'intolérance ou de résistance à la morphine : rotation des opioïdes

- hydromorphone, oxycodone

Oxycodone

Effet comparable à celui de la morphine

Indication

Chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans dans le traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts ; en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuses,

Formes LP : Oxycodone (Oxycontin LP) = métabolite actif oxymorphone

Forme LI : Oxycodone (Oxynorm®, Oxynormoro® cprés orodispersibles)

Oxycodone	Oxynorm Gélules à 5, 10 et 20 mg	▶ Réservé à l'adulte ▶ Posologie initiale 5 mg toutes les 4 à 6 h. Augmentation de dose par palier de 25 à 50 %	Prendre avec un verre d'eau
	Oxynormoro Cp orodispersible à 5, 10 et 20 mg		Laisser le comprimé se déliter dans la bouche
	Oxycontin LP Cp à libération prolongée à 5 ③, 10 ③, 15 ③, 20 ③, 30 ③, 40 ③, 60 ③, 80 ③ et 120 mg	▶ Réservé à l'adulte ▶ Posologie initiale 10 mg toutes les 12 h. Augmentation de dose par palier de 25 à 50 %.	Avaler les comprimés intacts sans sucer ni croquer

* Hors formes injectables ; ③ : substituable

Fentanyl

Analgésique opioïde très puissant (50 à 100 fois > morphine)

Effet antalgique important

Utilisé en anesthésie (IV) /protocole

Indications forme transdermique : traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes

Présentations : Formes LP, forme transdermique (Durogesic®, Fentanyl® = délivrance systémique continue de fentanyl pendant 72 heures

Après retrait du patch = diminution rapide des concentrations durogesic

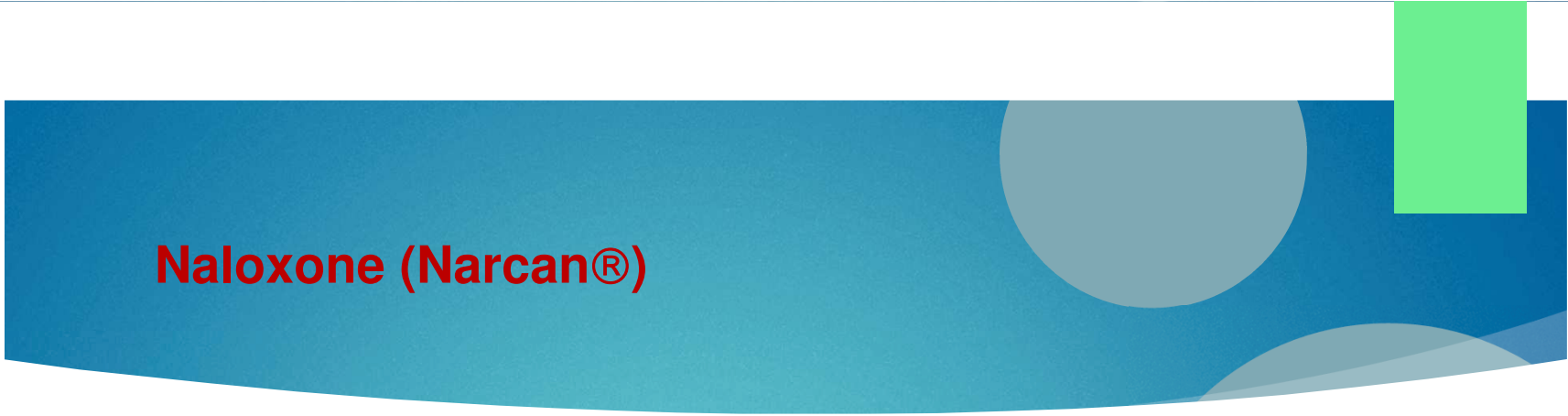
Fentanyl transdermique	Durogesic Ⓢ Matrifen G6 Ⓢ Patches à 12, 25, 50, 75 et 100 µg/h	▶ Utilisable chez l'enfant > 2 ans, tolérant aux opioïdes ▶ Posologie initiale 12 µg/h ▶ 1 patch toutes les 72 heures	▶ Appliquer sur une zone non irritée, glabre, propre et sèche ▶ Varier les sites d'application ▶ Une courte douche est possible ▶ Au retrait, plier le patch en deux et utiliser le système de récupération au dos du sachet.
-----------------------------------	--	---	--

Evaluation d'un mésusage en opioïdes

ECHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone	Oui	Non
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?	☐	☐
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?	☐	☐
Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ?	☐	☐
Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	☐	☐
/ Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ?	☐	☐
Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?	☐	☐
Score :		

Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est ≥ 2 , il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.



Naloxone (Narcan®)

Antagoniste pur spécifique et compétitif des opioïdes

Indications

- traitement des intoxications aiguës par les opioïdes voie IV 0,4 mg puis 0,1 jusqu'à reprise de la ventilation
- diagnostic différentiel de certains comas toxiques

Gestion des EIMs

➤ le seuil convulsivant , Myosis

Prurit sévère:

/Histamino-libération (prurit)

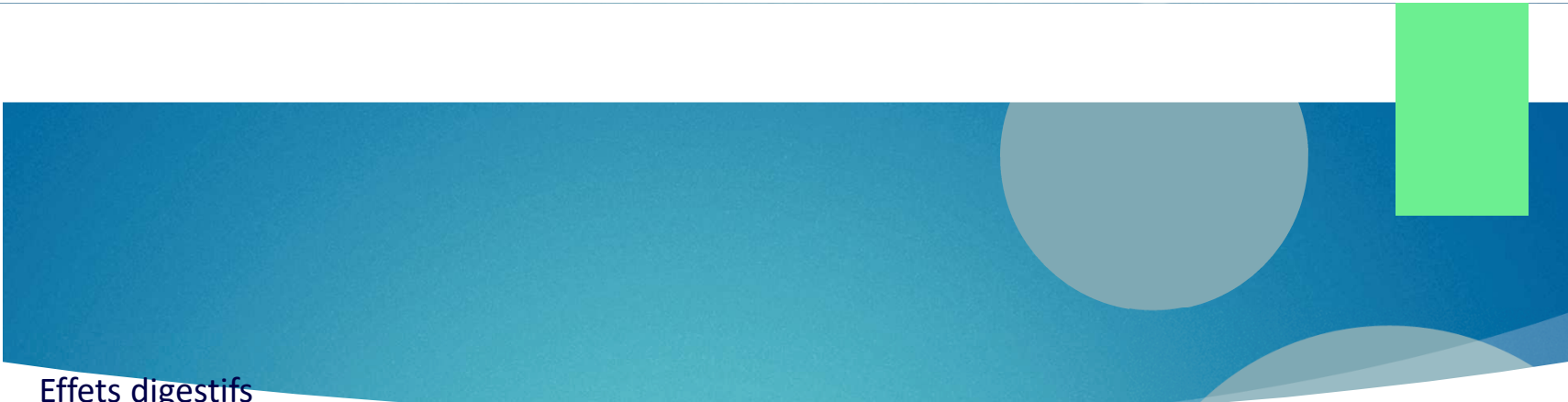
prévention : Anti-histaminique (anti H1, cetirizine ZYRTEC, loratadine CLARITYNE)

Effet Sédatif

- Fréquent surtout en début de traitement, résolutif en quelques jours
- Précède généralement la dépression respiratoire (si surdose = antidote Narcan®)

Effet Psychodysleptique

- Sédation ou agitation psychomotrice
- Action psychoaffective : un état d'euphorie avec une impression de bien-être, une dépression de l'émotivité, et de l'agressivité ou un état de dysphorie avec une impression de mal-être, une angoisse et, plus rarement, des hallucinations ;
- Confusion (sujet âgé), hallucinations, cauchemars : **signe de surdosage**



Effets digestifs

- ▶ Nausées et vomissements en début de traitement (Action pro-émétisante, antiémétiques, attention somnolence risque de fausses routes)
- ▶ Constipation (règles hygiéno-diététiques, prévention traitement laxatifs)
- ▶ Ralentissement de la vidange gastrique, constipation, hyperpression voies biliaires

Effet urinaire

- ▶ Rétention urinaire (sondage si globe vésical)

Système respiratoire

- ▶ Dépression respiratoire, bronchoconstriction, histaminolibération
- Système CV : bradycardie, hypotension / vasodilation / histaminolibération

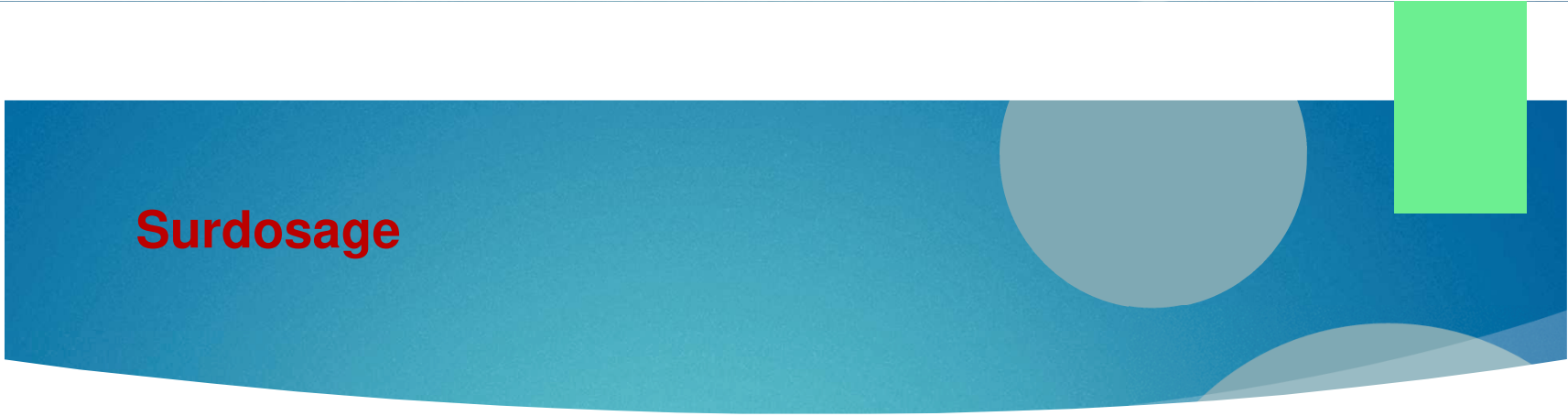
Tolérance : besoin d'augmenter les doses

Dépendance

Dépendance psychique : disparition de la douleur et sensation de bien-être et euphorie

Dépendance physique si utilisation régulière

A l'arrêt : symptômes de sevrage (diminution progressive de dose)



Surdosage

Tableau d'intoxication morphinique : triade

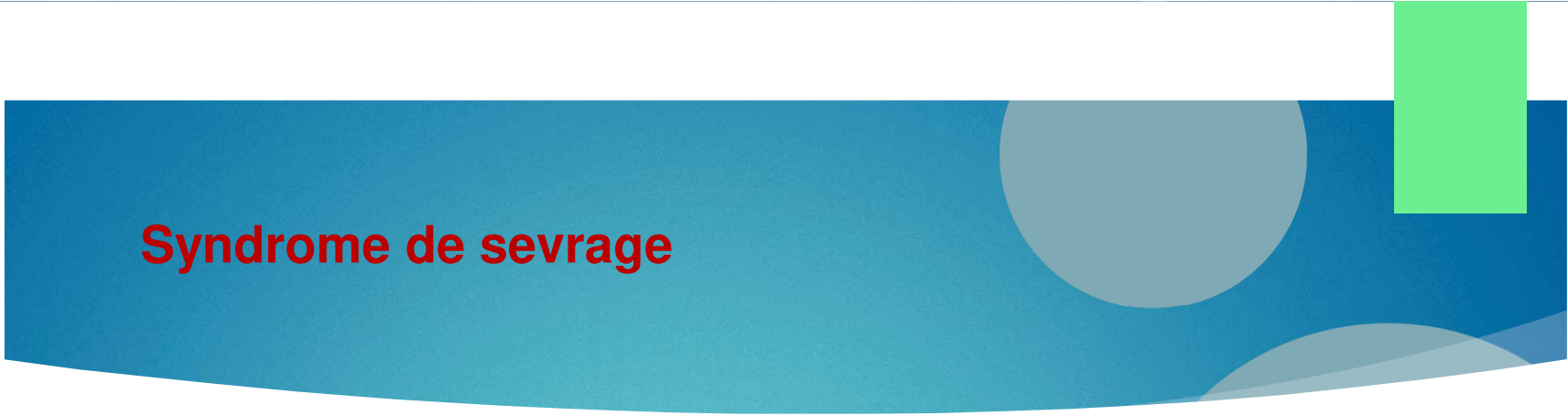
- ▶ Dépression respiratoire
- ▶ Coma profond
- ▶ Myosis extrême

± Hypotension, hypothermie

Traitement

Oxygénothérapie + ventilation assistée ± intubation OroTrachéale

Naloxone (Narcan®)



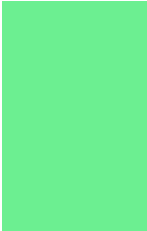
Syndrome de sevrage

Survenue

Quelques heures après l'arrêt brutal d'un traitement prolongé ou après administration d'un antagoniste

Tableau Clinique

- ▶ Anxiété, irritabilité, frissons,
- ▶ Mydriase
- ▶ Bouffées de chaleur,
- ▶ HTA, tachycardie
- ▶ Sudation, larmolement, rhinorrhée
- ▶ Nausées, vomissements, diarrhées,
- ▶ Crampes abdominales, arthralgies

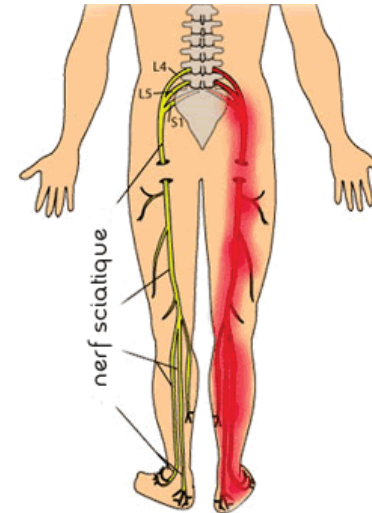
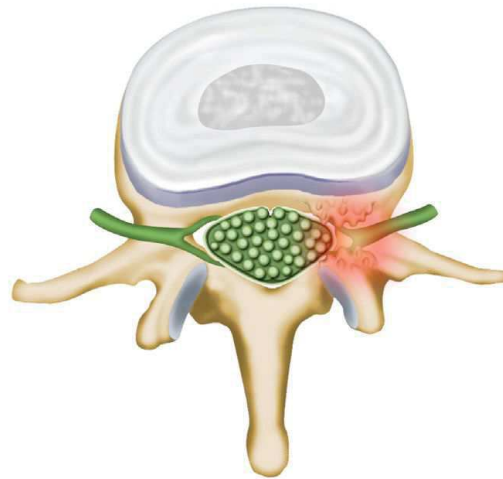


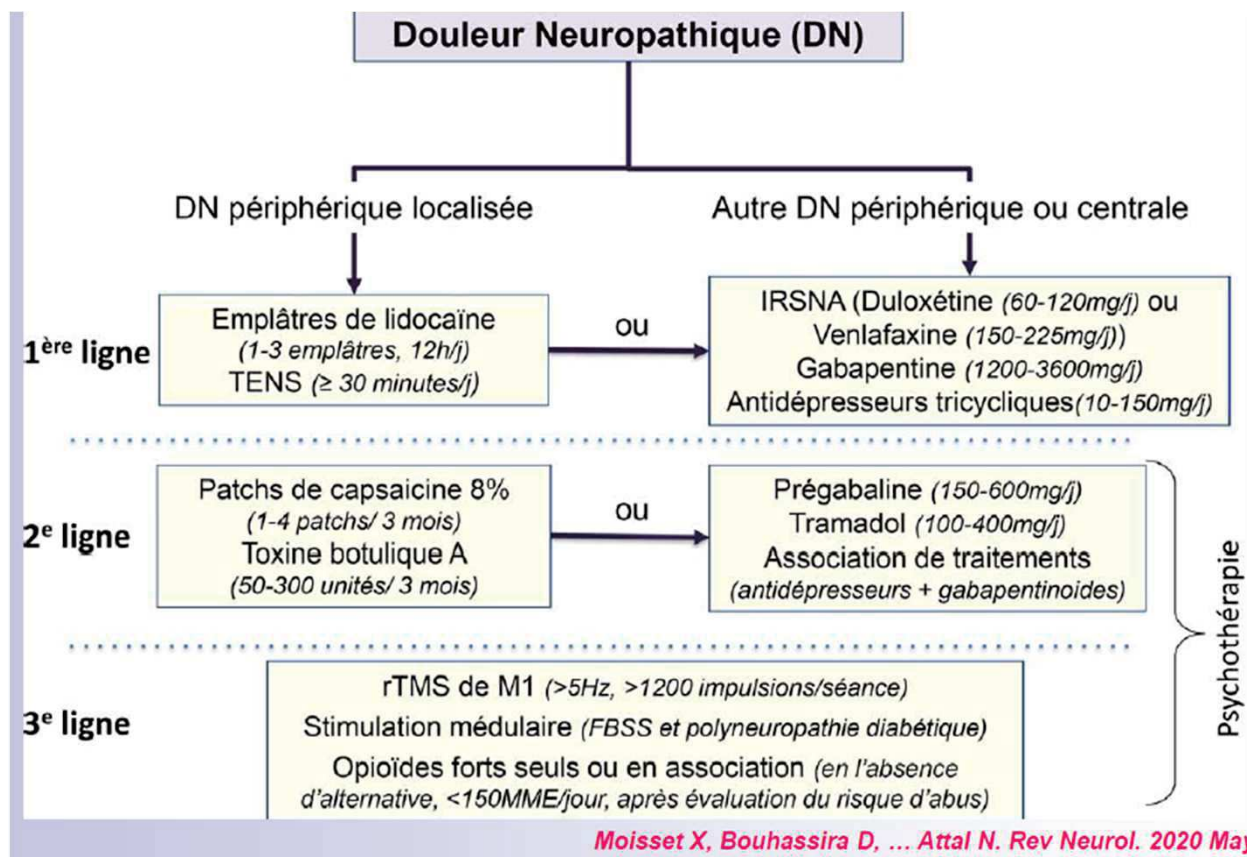
Co-analgésiques : Traitement des douleurs neuropathiques et autres

Douleurs neuropathiques

Lésion(s) neurologique(s)

→ Dysfonctionnement de la transmission et/ou de la régulation de la transmission du signal douloureux





Les antidépresseurs

Tricycliques

- ▶ Effet sur la sérotonine
- ▶ Effet antalgique propre
- ▶ Composante « sensation de brûlure »
- ▶ Délai d'action : qqes jours à 2 semaines
- ▶ Posologie croissante
- ▶ **Effets indésirables :**
 - ▶ Effet anticholinergique : bouche sèche, constipation, troubles urinaires
 - ▶ Hypotension orthostatique, somnolence, prise de poids, confusion, agitation, vertiges
 - ▶ Palpitations,
 - ▶ Diminution du seuil épileptogène
- ▶ **Contre-indications**
 - ▶ Glaucome, rétention urinaire, IDM récent
- ▶ **Interactions**
 - ▶ Médicaments sérotoninergiques, anticholinergiques, hypoT
- ▶ **Exemples**
 - ▶ Laroxyl® (amitriptiline)

Autres antidépresseurs sérotoninergiques

- ▶ Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (duloxétine Cymbalta®, venlafaxine Effexor®)
- ▶ Duloxétine : AMM douleurs neuropathiques patient diabétique
- ▶ Effets indésirables : somnolence, insomnie, nausées, vomissements, tr.sexuels, vertiges...
- ▶ HTA dans les fortes posologies.
- ▶ Syndrome sérotoninergique
- ▶ Duloxétine : atteinte hépatique, surveillance tests hépatiques

Les antiépileptiques

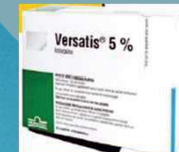
Gabapentinoïdes

- ▶ Gabapentine (Neurontin®) & prégabaline (Lyrica®)
- ▶ AMM douleurs neuropathiques
- ▶ Posologies : 1800-3600 mg (GPN), 150-600 mg (PGB)
- ▶ Analogue du GABA
- ▶ Liaison aux canaux calciques voltage-dépendants, sur une sous unité spécifique $\alpha 2-\delta$. Cette fixation activerait les voies noradrénergiques descendantes (impliquées entre autres dans la douleur) et conduit à une analgésie.
- ▶ Non métabolisés : peu d'interactions médicamenteuses
- ▶ Effets indésirables neuropsychiques
- ▶ Prégabaline CI grossesse
- ▶ Risque d'abus et dépendance pour la prégabaline : ordonnance sécurisée

Autres anti-épileptiques

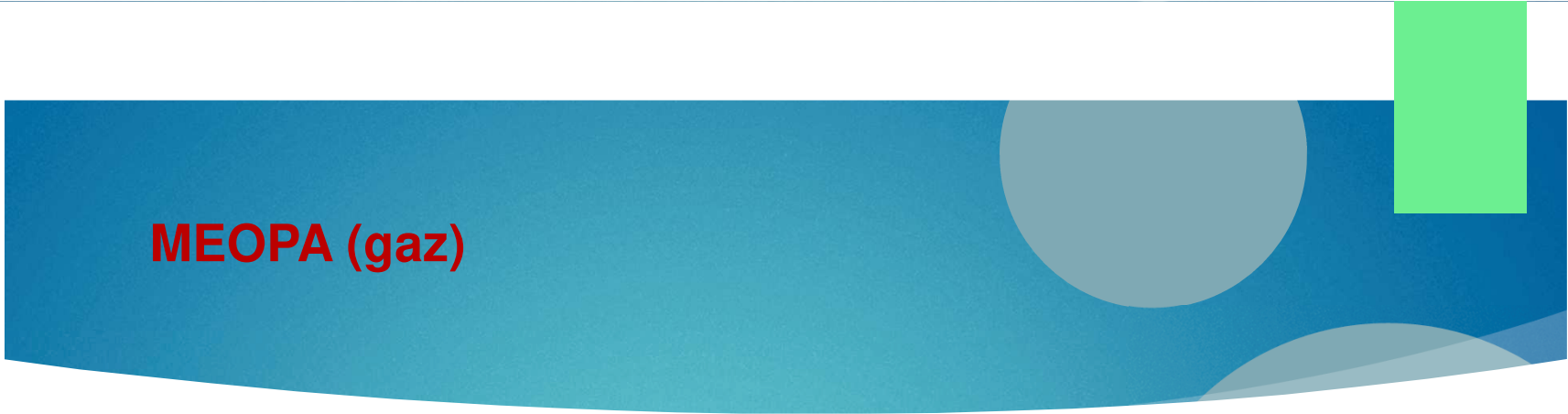
- ▶ **Carbamazépine (Tégréol®)**
- ▶ Liaison canaux sodiques voltages-dépendants
- ▶ AMM : névralgie du trijumeau, douleurs neuropathiques
- ▶ Interactions médicamenteuses : inducteur enzymatique
- ▶ Effets indésirables :
 - ▶ troubles cutanéomuqueux : urticaire, éruption cutanée (rarement SSJ, Lyell, DRESS)
 - ▶ Troubles neuro-sensoriels : ataxie, somnolence, sensation vertigineuse
- ▶ **Clonazepam (Rivotril®)**
 - ▶ Benzodiazépine
 - ▶ Hors-AMM

Traitements topiques



- ▶ **Patch de lidocaine : Versatis®**
- ▶ Indication : douleurs neuropathiques post-zostériennes chez l'adulte
- ▶ Bien toléré
- ▶ Pas plus de 12 h/ 24 h
- ▶ **Capsaïcine 8% : Qutenza®**
- ▶ Piment rouge
- ▶ Patch pour douleurs neuropathiques
- ▶ Activation des récepteurs des vanilloïdes (TRPV1 : *transient receptor potential vanilloid 1*) impliqués dans la transmission des influx douloureux
- ▶ Pas de brûlure chimique, seulement une sensation de brûlure.
- ▶ Mode d'action en 2 temps:
 - ▶ Stimulation à court terme, responsable de la douleur à l'application
 - ▶ Désensibilisation : disparition des sensations initiales de brûlure et augmentation du seuil de détection des sensations douloureuses
- ▶ Réserve hospitalière, en HDJ
- ▶ Très volatil : port de gants en nitrile et masque
- ▶ Effets indésirables : érythème et chaleur sur le site d'application





MEOPA (gaz)

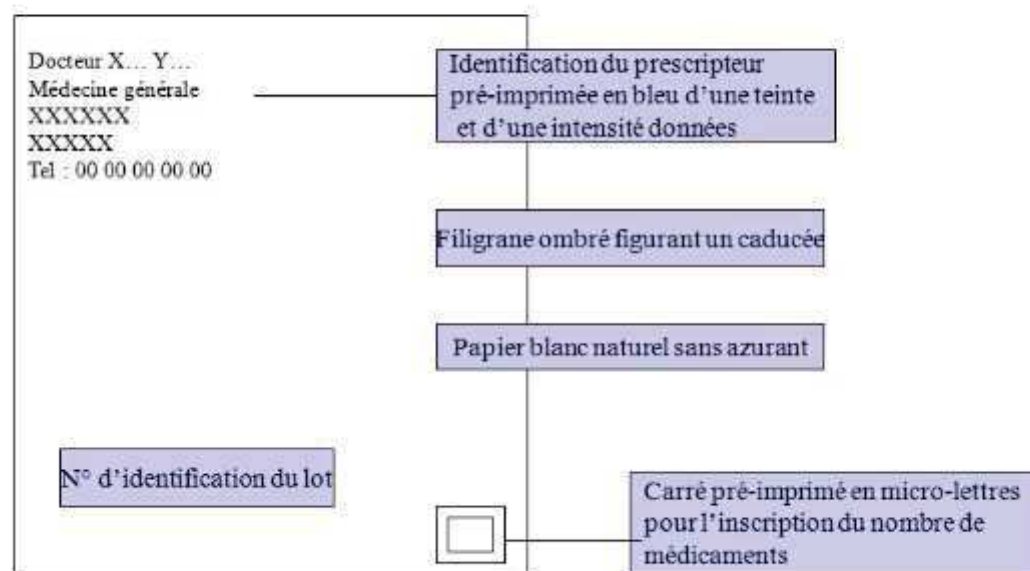
Mélange équimolaire d'oxygène (O_2) et de protoxyde d'azote (N_2O)

AMM en 2001

- Analgésie lors de l'aide médicale d'urgence : traumatologie, brûlés, transport de patients douloureux ;
- la préparation des actes douloureux de courte durée chez l'adulte et l'enfant,
- les soins dentaires, en milieu hospitalier exclusivement, chez les enfants, les patients anxieux ou handicapés ;
- en obstétrique, dans l'attente d'une analgésie péridurale, ou en cas de refus ou d'impossibilité de la réaliser.

Focus ordonnance sécurisée

ORDONNANCE SECURISEE (suite)



Législation pharmaceutique - 10/2008



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

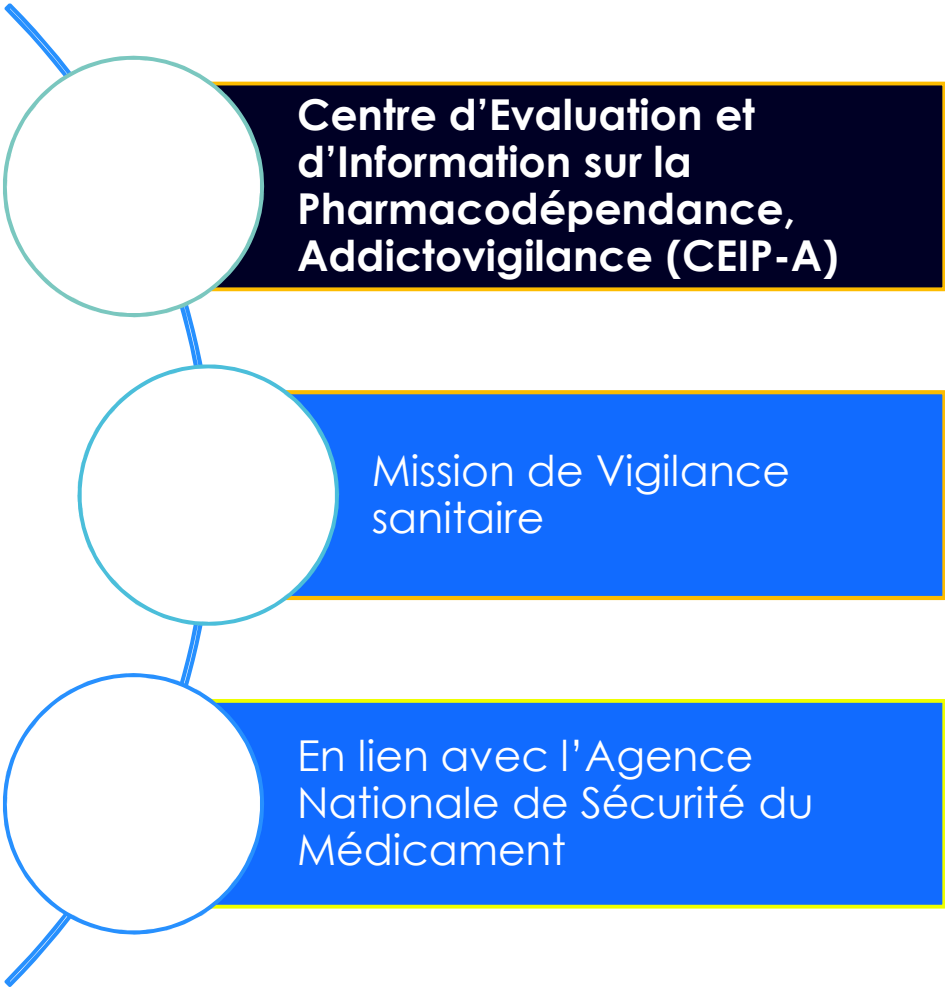


Stratégies de prescription

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

Addictovigilance



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

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**.



Addictovigilance : outils

=> Par tous les professionnels de santé

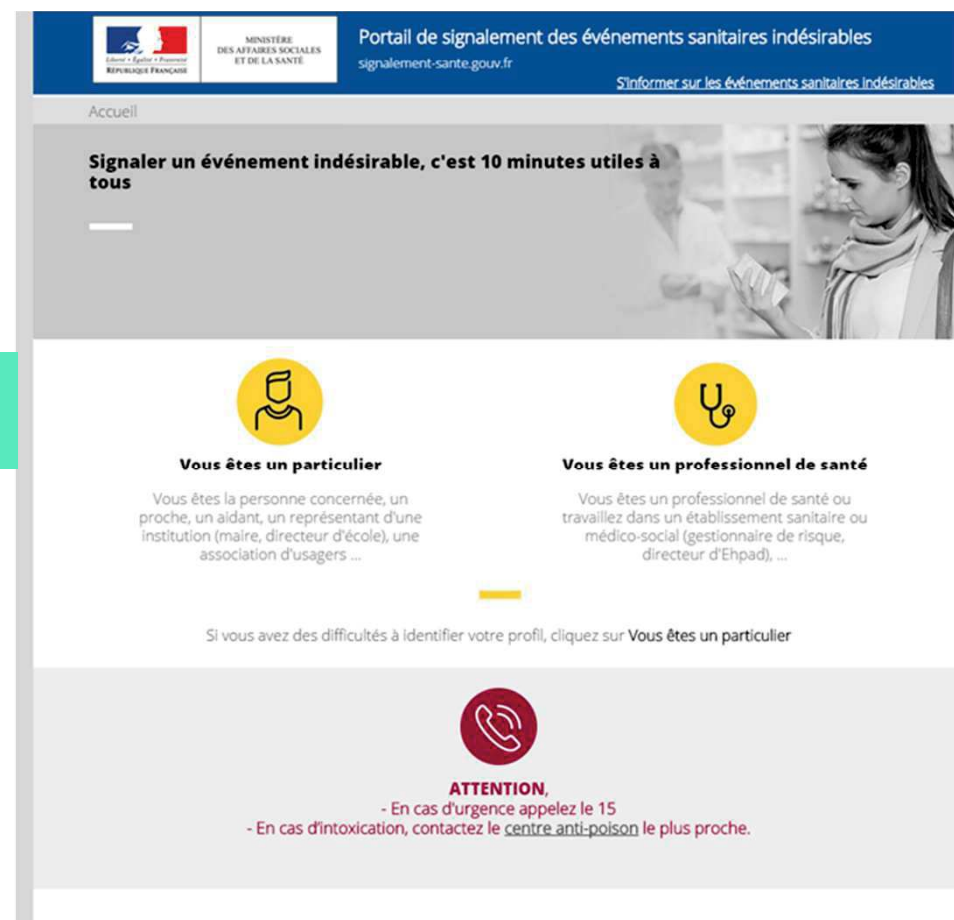
Les NOTS (Notification spontanée):

- 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**

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



www.signalement-sante.gouv.fr



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
- ☐ Réactovigilance
- ☐ 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

=> Les actualités



PROTOXYDE D'AZOTE NON MEDICAL : COMMENT EN EST-ON ARRIVÉ LÀ ?



**LIMITATION DE LA DURÉE DE PRESCRIPTION DU TRAMADOL :
COMMENT EN EST-ON ARRIVÉ LÀ ?**



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



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	• abrasions / abrasions • bruxisme / bruxism • ulcérations gingivales / gingival ulcerations • risque de saignement / risk of bleeding • lésions nasales / nasal lesions • troubles de l'innervation / innervation disorders	➔ HYPOSCIALIE / HYPOSALIVATION
HEROINE	• caries serpigneuses du collet / serpiginous decay of root surfaces • risque de saignement / risks of bleeding • bruxisme / bruxism	➔ CARIES MULTIPLES MULTIPLES CARIES
CANABIS / MARIJUANA	• gingivites, stomatites / gingivitis, stomatitis • hyperplasie gingivale / gingival hyperplasia • troubles sensoriels / sensory disorders • facteur de risque de cancers buccaux / risk factor for oral cancers	➔ PROBLEMES PARODONTAUX / PERIODONTAL PROBLEMS
ECSTASY	• bruxisme / bruxism • douleur faciale inexpiquée / unexplained facial pain	

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