

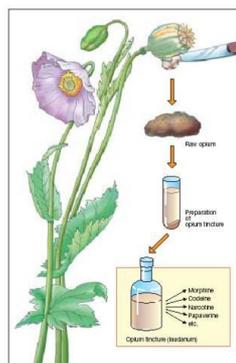
Antalgiques, opiacés et addiction : Contexte français

Dr. Valérie Gibaja, Dr. Juliana Tournebize
ceip@chru-nancy.fr

CEIP-Addictovigilance
NANCY

Journée de formation annuelle du réseau LORADDICT
Vendredi 30 novembre 2018 – Maizeroy
'Antalgiques, opiacés et addiction'

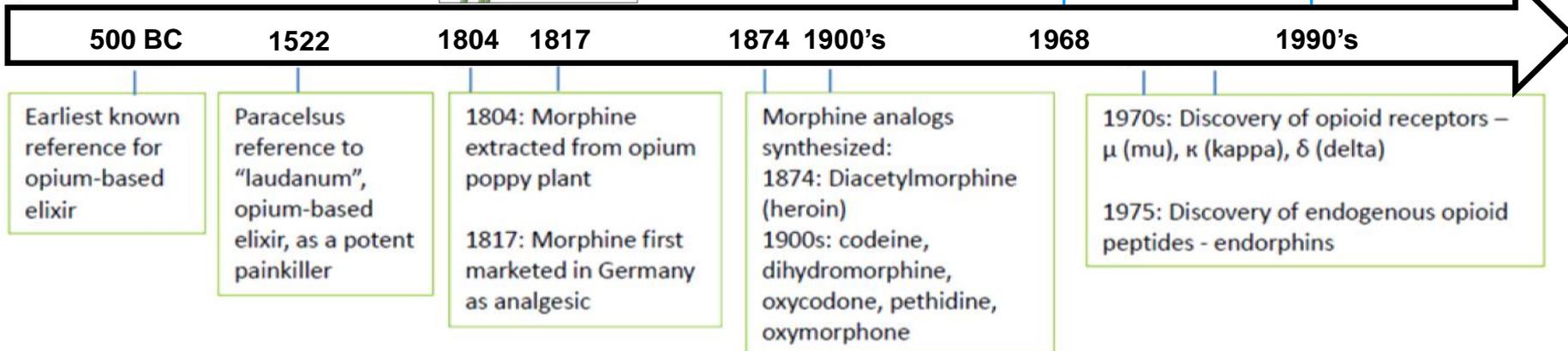
Antalgiques opioïdes : une perspective historique



Héroïne (1874)
*'forme non
addictive de la
morphine'*



Fentanyl
IV



Opioids

ET AUJOURD'HUI ?

1. Mack A & Joy J., 2001.
2. Notcutt W., 2004.

Antalgiques opioïdes : une perspective historique

ET AUJOURD'HUI ?

Antalgiques opioïdes faibles

Codéine-paracétamol (EFFERALGAN-
CODEINE®, DAFALGAN-CODEINE®,
CODOLIPRANE®, etc...)

Codéine-salicylés (ASPEGIC-CODEINE®)

Codéine-Ibuprofène (ANTARENE-CODEINE®)

Dihydrocodéine (DICODIN LP®)

Poudre d'opium + paracétamol (LAMALINE®,
IZALGI®)

Tramadol (TOPALGIC®, CONTRAMAL®, etc...)

Tramadol + paracétamol (IXPRIM®, ZALDIAR®)

Nalbufine (NALBUPHINE®)

↓
Douleurs d'intensité modérée
à intense

Antalgiques opioïdes forts

Morphine (ACTISKENAN®, ORAMORPH®,
SKENAN LP®...)

Fentanyl transdermique (DUROGESIC® et ses
génériques)

Oxycodone (OXYCONTIN LP®, OXYNORM®...)

Péthidine (PETHIDINE®)

Buprénorphine faible dosage (TEMGESIC®)

Fentanyl oral transmuqueux (ACTIQ®)

Fentanyl sublingual ou gingival (ABSTRAL®,
EFFENTORA®, RECIVIT®)

Fentanyl film orodispersible (BREAKYL®)

Fentanyl intranasal (INSTANYL®, PECFENT®)

Hydromorphone (SOPHIDONE®)

↓
Douleurs intenses et/ou rebelles

douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)

DCNC

Douleurs liées
au cancer

Antalgiques opioïdes et douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)

A la fin du siècle dernier et au début des années 2000, les prescriptions d'opioïdes pour les patients en DCNC se sont répandues rapidement à la suite de:

- Recherches cliniques : plusieurs articles scientifiques sur le sujet
- Pressions exercées par les associations de patients
- Recommandations des sociétés savantes (ex. *American et Canadian Pain Society*)
- Efforts de marketing des compagnies pharmaceutiques

En France :

- Plusieurs plans de lutte contre la douleur (dès 1994)
- Remplacement du carnet à souche par des ordonnances 'sécurisées'
- Harmonisation de la durée de prescription des stupéfiants à 7 et / ou 28 jours
- Sortie de la réserve hospitalière de certains traitements antalgiques
- Apparition de nouvelles formes pharmaceutiques

Antalgiques opioïdes et douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)

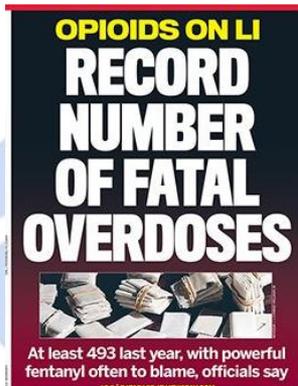
- Antalgiques opioïdes dans les DCNC : utilisation controversée en raison de l'incertitude entourant ...

Leur efficacité sur certains types de douleurs

Leur efficacité sur le long terme

Leur sécurité à long-terme : risques de mésusage et d'addiction

USA



Monday's @Newsday cover: Nearly 500 people died on LI from opioid overdoses in 2016, records show nwsdy.li/2och87w

Canada



LE HUFFINGTON POST
Surdoses liées au fentanyl : 11 décès en 16 jours à Vancouver

Canada: un analgésique fait des ravages

VANCOUVER, 23 mars 2016

Le fentanyl, un analgésique vendu sur ordonnance souvent utilisé comme drogue, où il est de plus en plus répandu et a déjà causé plusieurs décès

Antalgiques opioïdes et douleurs chroniques non cancéreuses (DCNC)

THE OPIOID EPIDEMIC BY THE NUMBERS

2016 and 2017 Data



130+

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



11.4 m

People misused prescription opioids¹



42,249

People died from overdosing on opioids²



2.1 million

People had an opioid use disorder¹



886,000

People used heroin¹



81,000

People used heroin for the first time¹



2 million

People misused prescription opioids for the first time¹



17,087

Deaths attributed to overdosing on commonly prescribed opioids²



15,469

Deaths attributed to overdosing on heroin²



19,413

Deaths attributed to overdosing on synthetic opioids other than methadone²

SOURCES

1. 2017 National Survey on Drug Use and Health, Mortality in the United States, 2016
2. NCHS Data Brief No. 293, December 2017
3. NCHS, National Vital Statistics System, Estimates for 2017 and 2018 are based on provisional data.

The Opioid Crisis Should be Declared a *State of Emergency*



130+

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

That means every **3 WEEKS,** death tolls from the U.S. *opioid crisis* equal those from 9/11



The Tragic State of Opioid Addiction in the U.S.

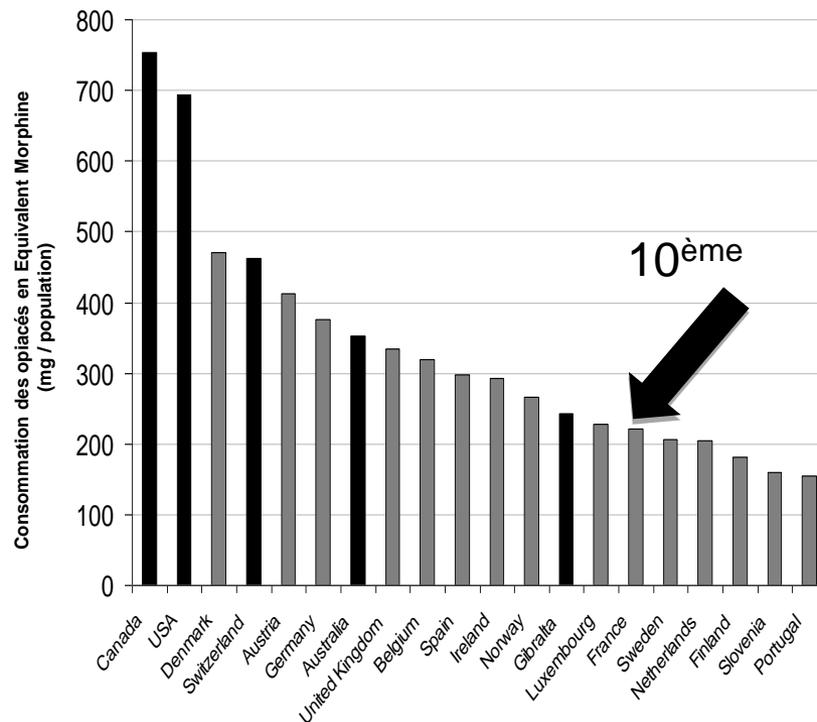
Antalgiques opioïdes – Positionnement de la France par rapport à ses voisins

La consommation d'antalgiques opioïdes en France se situe parmi les plus élevées en Europe



ORGANE INTERNATIONAL
DE CONTRÔLE DES STUPÉFIANTS
Rapport 2015

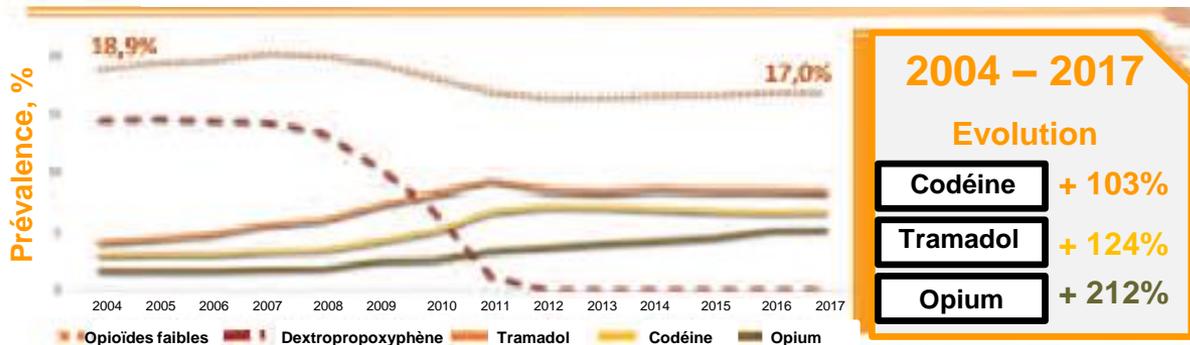
Antalgiques opioïdes



* Ces données représentent la quantité d'opioïdes distribuée légalement dans un pays (pour l'objectif : médical / ou scientifique) qui est déclaré chaque année par les gouvernements à l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS).
7 opioïdes : Péthidine, Codéine, Hydromorphone, Oxycodone, Morphine, Méthadone, Fentanyl

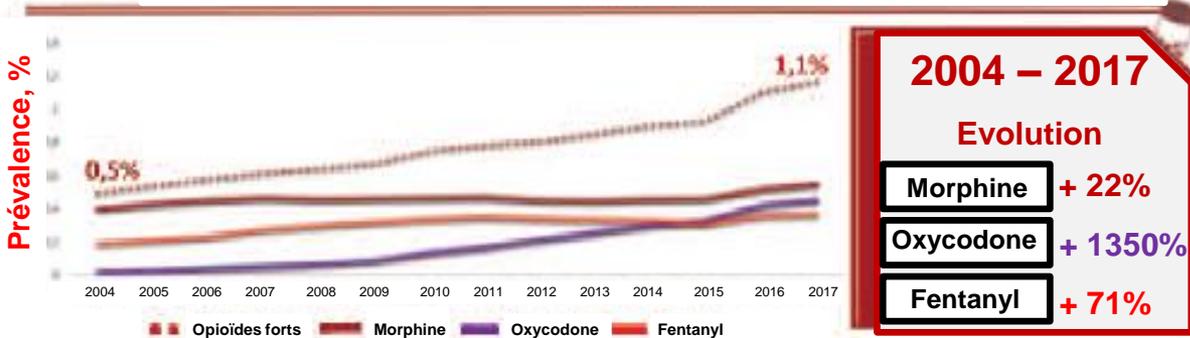
Antalgiques opioïdes : Situation française

Exposition aux antalgiques OPIOIDES FAIBLES en population générale 2004-2017



Opioïdes faibles

Exposition aux antalgiques OPIOIDES FORTS en population générale 2004-2017



Opioïdes forts

↑ X 2

Antalgiques opioïdes : Situation française



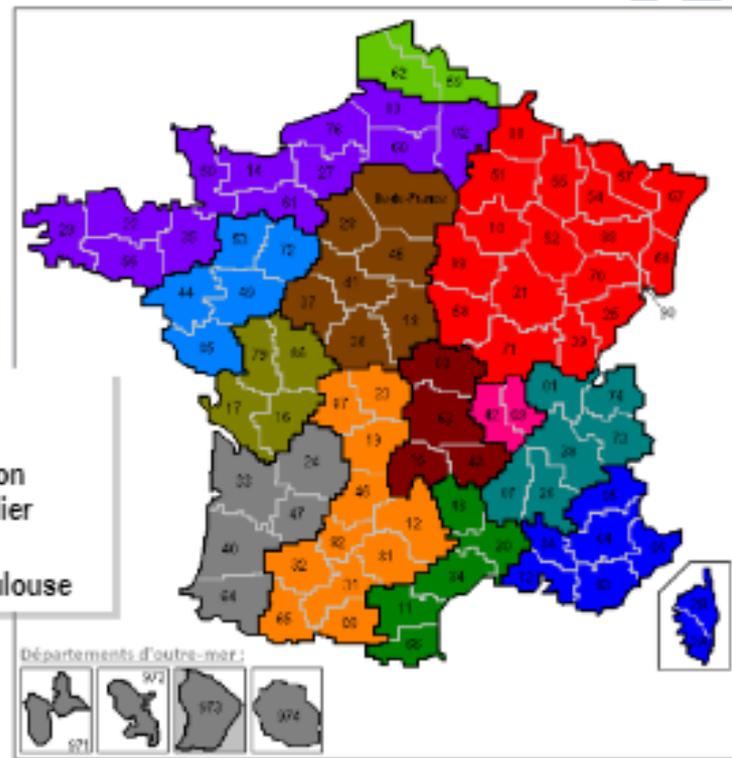
Comment la France évalue l'usage et le mésusage des antalgiques opioïdes en France ?

Lutte internationale contre la toxicomanie sous l'égide de l'OMS et l'ONU

- 1990 : mise en place en France d'un système d'évaluation du potentiel de dépendance des substances psychoactives
- réseau national de *Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A)*
- réseau calqué sur le dispositif de pharmacovigilance avec 13 CEIP répartis sur l'ensemble du territoire

CEIP

- Bordeaux, Caen
- Clermont-Ferrand
- Grenoble, Lille, Lyon
- Marseille, Montpellier
- Nancy, Nantes
- Paris, Poitiers, Toulouse



Médecin, Pharmacien, Dentiste, Sage-femme
Obligation de déclaration de tout abus grave ou de dépendance sévère à un produit psychoactif licite ou illicite sauf alcool, tabac
article R.5132-114 code de la Santé Publique

Antalgiques opioïdes : Situation française

Substances psychoactives

CODEINE

POUDRE D'OPIUM

TRAMADOL

OXYCODONE

FENTANYL – FTM

FENTANYL – FT

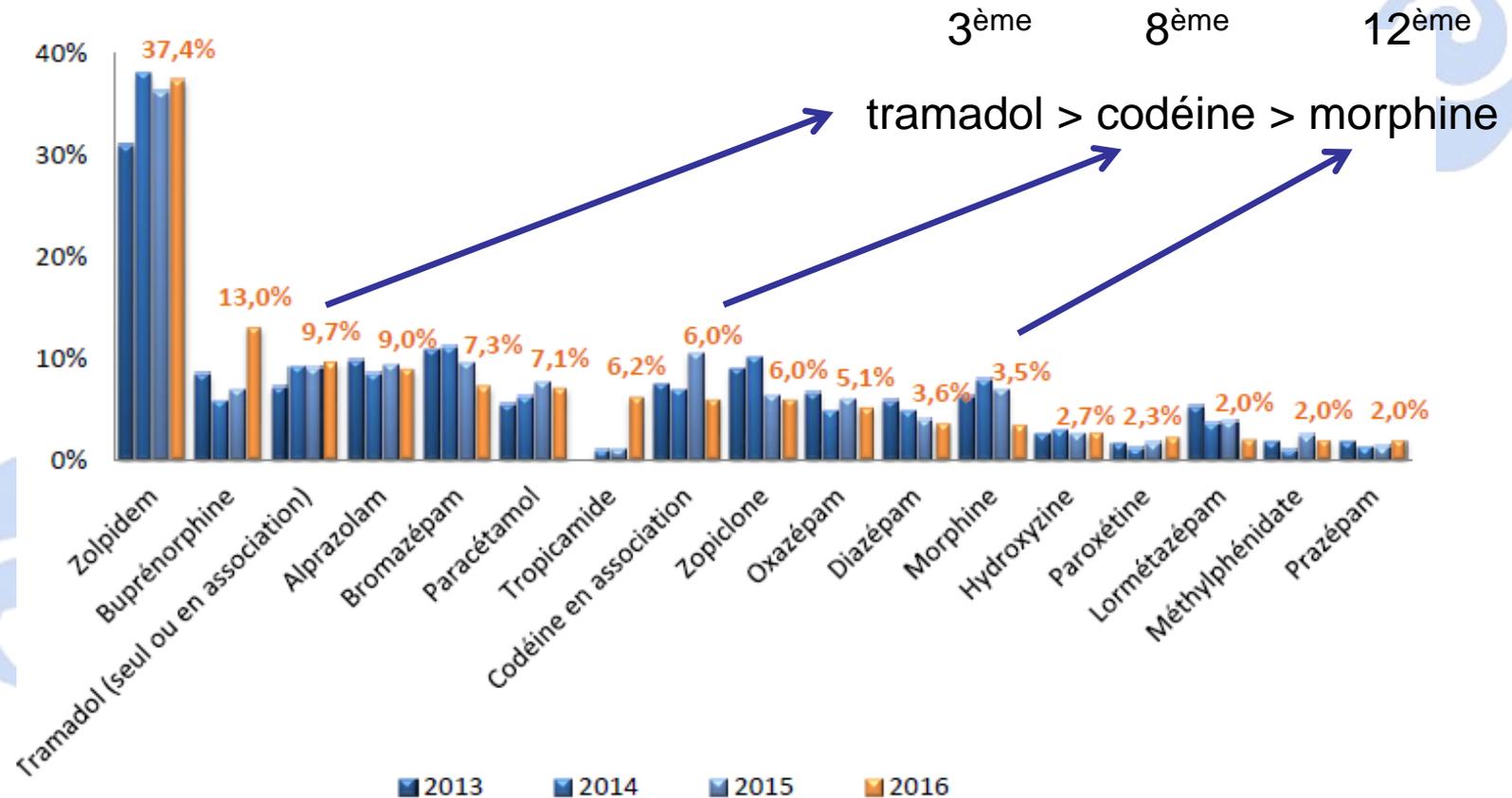
SULFATE DE MORPHINE

Surveillance renforcée par l'ANSM via le réseau des **13 centres d'Addictovigilance (CEIP-A)**



Antalgiques opioïdes : Ordonnances suspectes

Evolution du TOP 15 des médicaments cités depuis 2013



Source :



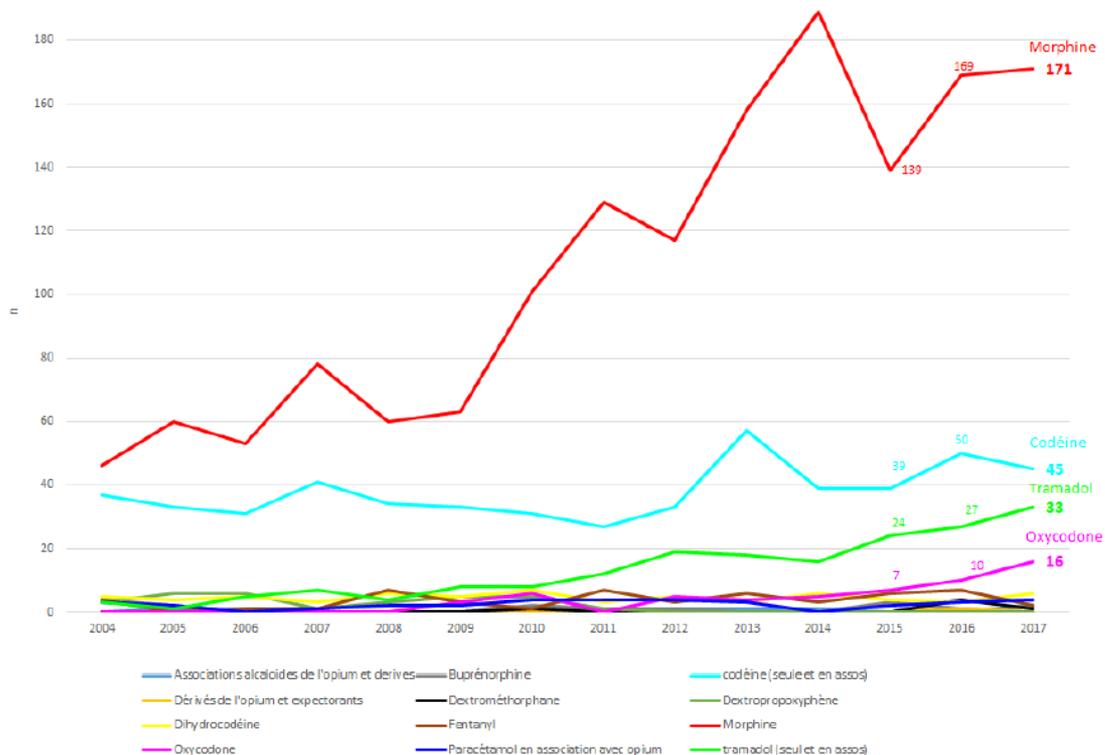
Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible

- ✓ 2 périodes d'enquête par an
- ✓ Identification des médicaments détournés
- ✓ Pharmacies d'officine (réseaux de pharmaciens sentinelles)
- ✓ Critères de suspicion : falsification, vol, modification, rajout, posologie, orthographe, écriture différente, non conforme, incohérence, chevauchement



Antalgiques opioïdes : Usagers de drogues

Evolution de l'usage de l'ensemble des opioïdes auprès des usagers de drogues



Faits marquants

Entre 2006 et 2016, le nombre de consommateurs d'analgésiques opioïdes a été multiplié par 2,7 (2,8% en 2006 vs 5,0% en 2016)

Augmentation de la prise concomitante d'alcool
Augmentation de la souffrance à l'arrêt
Augmentation de l'obtention illégale

Morphine > codéine > tramadol > oxycodone sont les principaux analgésiques cités dans OPPIDUM

Evolution constante du tramadol et de l'oxycodone avec un usage problématique

Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

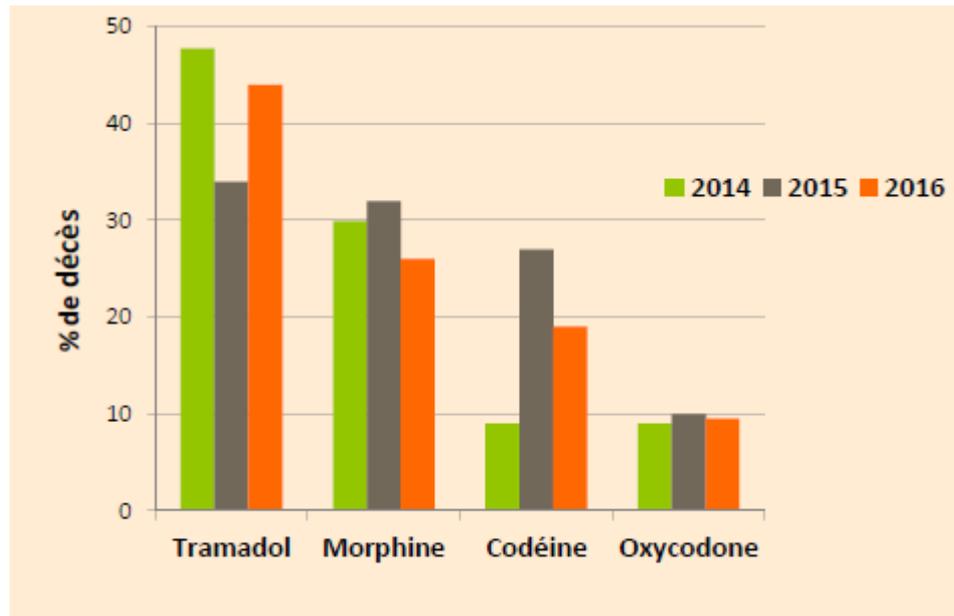
- ✓ Étude pharmaco-épidémiologique nationale annuelle
- ✓ Structures spécialisées : service d'addicto, ELSA, CSAPA, CAARUD, milieu carcéral
- ✓ Recueil des modalités de consommation des SPA par les usagers présentant un abus, une dépendance ou traités par TSO
- ✓ Depuis 1990 : 86 574 sujets, 175 644 modalités de consommation (dont 5 370 sujets en 2017)

Source :

OPPIDUM

Antalgiques opioïdes et décès : En population générale

Antalgiques principalement impliqués dans les décès (2014-2016)



Le nombre de déclarations est stable entre la troisième et la quatrième année de l'étude DTA. Les faits marquants sont les suivants :

- le tramadol augmente (44 %) au détriment de la morphine (26 %) et de la codéine (19 %).
- le nombre de décès à l'oxycodone (9,5 %), au paracétamol et au fentanyl reste stable.
- les autres antalgiques (dihydrocodéine, prégabaline, kétamine, dextropropoxyphène et buprénorphine) sont l'objet de décès isolés

Source :



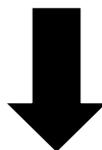
Décès Toxiques par Antalgiques

- ✓ Enquête annuelle
- ✓ Après d'experts toxicologues analystes
- ✓ Recueil des cas de décès pour lesquels un médicament antalgique est suspecté responsable
- ✓ En 2016 : 26 experts, 94 dossiers inclus dont 84 décès directement liés au produit

Antalgiques opioïdes : Les suivis d'addictovigilance



Comité Technique à l'ANSM (tous les 2 mois)
Présentation des rapports d'Addictovigilance
<https://ansm.sante.fr/>



TRAMADOL

CODEINE

Poudre d'OPIUM

MORPHINE

FENTANYL =>
-Formes transmuqueuses
-Forme transdermique

OXYCODONE

Antalgiques opioïdes : Le TRAMADOL



Thérapie

Volume 70, Issue 2, March–April 2015, Pages 203-211



ADDICTOVIGILANCE

Un exemple d'évaluation de l'abus et de la dépendance en addictovigilance : à propos du tramadol

Anne Roussin ^{1, 2}, Odile Doazan d'Ouince ², Hélène Géniaux ³, Clémence Halberer ², le

Quatre types de populations sont concernés par un usage problématique :

1. les usagers de tramadol pour **le traitement des migraines/céphalées** pouvant conduire à des céphalées quotidiennes chroniques
2. les **personnes dépendantes** avec des signes survenant lors du sevrage et dans l'impossibilité d'arrêter leur traitement
3. les personnes qui en consomment des **doses élevées** : des crises convulsives et même des décès ont été observés parmi les sujets abuseurs
4. les sportifs utilisant le tramadol dans le cadre de conduites dopantes

Origine de l'utilisation : Douleur +++

Le **suivi national d'addictovigilance** du tramadol a débuté dès 2010, en raison de l'augmentation des signalements des cas d'abus, de dépendance et de mésusage au **Réseau français d'addictovigilance**



Nb de citations : 2014 : 4^{ème} et 2015 : 5^{ème}

Taux de détournement 2015 :
morphine >> oxycodone > codéine ≥ tramadol

Source : Enquête OSIAAP 2006-2015



Antalgiques opioïdes : La CODEINE



Association paracétamol-codéine

2007 à 2016 => déclarations d'Addictovigilance multipliées par 2,5

Profil d'utilisation :

- Dépendance primaire (douleur +++), rhumatismes, céphalées
- Utilisation à visée récréative surveillée par les CEIP-A depuis fin 2013

« La mode du « Purple Drank » est en constante augmentation chez les adolescents et les jeunes adultes depuis 2015. Celle-ci a provoqué deux décès tragiques chez des adolescents (2017). 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. »



'PURPLE DRANK' : des dérives sous surveillance

UN COCKTAIL QUI PEUT S'AVÉRER DANGEREUX

La dangerosité des produits utilisés dépend des quantités ingérées.



Juillet 2017 : PMO pour la codéine et autres antitussifs tels que DXM

Antalgiques opioïdes : Le FENTANYL

Formes transmuqueuses



Différents profils
d'utilisation

Forme transdermique



+ génériques

→ Pas de détournement de la voie

→ Usage hors AMM

- indication hors AMM (72%)
- traitement de fond inexistant ou insuffisant (17 %)

→ Effets recherchés : **1 profil**

1) Effets antalgiques (100 %) :
femmes (51 %), ~ 48 ans, traitées pour des douleurs hors cancer +++, ATCD addictifs (24 %) ou psychiatriques (28 %)

- dépendance primaire dans 91% des cas
- 14% des patients recherchent un effet autre en plus de l'effet antalgique (anxiolytique, bien-être, antidépresseur, euphorisant, stimulant..)

→ Détournement de la voie

Voie	Nb (%)	Nb décès
Orale	13 (9 %)	0
Injectable	4 (3 %)	1
Inhalée	1 (1 %)	0

→ Effets recherchés : **2 profils**

1) Effets antalgiques (74 %) :
femmes (61 %), ~49 ans, traitées pour des DCNC (93 %), ATCD addictifs (24 %) et/ou psychiatriques (46 %)

2) Effets psychiques (26 %) :

homme (82 %), ~ 36 ans, obtention illégale (60 %), ATCD addictifs et/ou psychiatriques (87 %)

Antalgiques opioïdes : Le FENTANYL

Formes transmuqueuses



Différents profils
d'utilisation

Forme transdermique



+ génériques

→ Pas de détournement de la voie

→ Usage hors AMM

- indication hors AMM (72%)
- traitement de fond inexistant ou insuffisant (17 %)

→ Effets recherchés : **1 profil**

1) Effets antalgiques (100 %) :
femmes (51 %), ~ 48 ans, traitées pour des douleurs hors cancer +++, ATCD addictifs (24 %) ou psychiatriques (28 %)

- dépendance primaire dans 91% des cas
- 14% des patients recherchent un effet autre en plus de l'effet antalgique (anxiolytique, bien-être, antidépresseur, euphorisant, stimulant..)

→ Détournement de la voie

Voie	Nb (%)	Nb décès
Orale	13 (9 %)	0
Injectable	4 (3 %)	1
Inhalée	1 (1 %)	0

→ Effets recherchés : **2 profils**

1) Effets antalgiques (74 %) :
femmes (61 %), ~49 ans, traitées pour des DCNC (93 %), ATCD addictifs (24 %) et/ou psychiatriques (46 %)

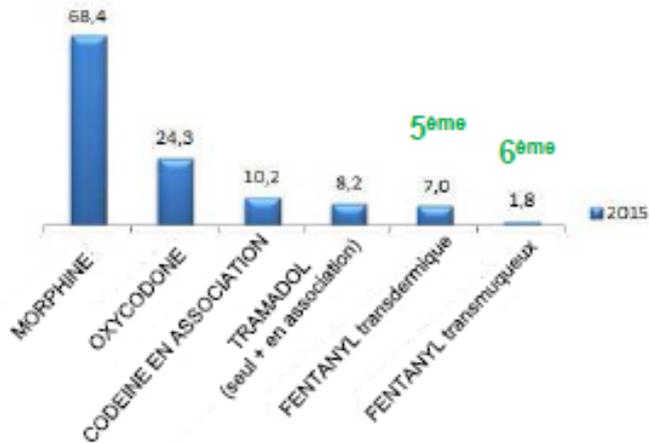
2) Effets psychiques (26 %) :

homme (82 %), ~ 36 ans, obtention illégale (60 %), ATCD addictifs et/ou psychiatriques (87 %)

Antalgiques opioïdes : Le FENTANYL

Taux de détournement : OSIAP*

* Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible



Focus : Les atteintes locales

- Formes transmuqueuses orales
- atteintes dentaires et gingivales avec Actiq® (chez des patients sans ATCD)



- Spray nasaux
- épistaxis, brûlure de la muqueuse
- perforation de la cloison nasale

Focus sur les décès : DRAMES, DTA, NotS

DRAMES Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances, *DTA* Décès Toxiques par Antalgiques

Fentanyl transmuqueux 2013-2015 => 2 DECES

- TOUS : contexte d'abus/dépendance
- absence d'usagers de drogue
- 2 patients algiques (Actiq®, Instanyl®)

Fentanyl transdermique 2010-2015 => 25 DECES

- 8 décès par surdosage (but suicidaire)
- 17 décès : contexte d'abus/dépendance
8 NotS, 5 DRAMES et 4 DTA
- 11 cas utilisation de plusieurs patches, dont :
 - 4 chez des usagers de drogues
 - 5 chez des patients algiques
- 1 avec détournement de la voie (IV)
- 5 cas de surdosage en polythérapie

Antalgiques opioïdes : Le SULFATE DE MORPHINE



Détournement et mésusage du sulfate de morphine en France: état des lieux

Diversion and non-medical use of morphine sulfate in France: an update

H. Peyrière*, L. Di Trapani*, C. Eiden*, C. Diot*

Profil de consommateurs

- Skénan® >>> Moscontin® (NotS 53%, OPPIDUM 91%, OSIAP 82%)
- Dépendance secondaire +++
 - hommes jeunes (35 ans ; 63-75%) les plus souvent en CAARUD (injecteurs++) consommant de fortes quantités journalières (médiane 400 mg (max 3500 mg))
 - < 35 ans = recherchent un effet de 'défonce' (certains peuvent être entrés directement dans l'addiction par la consommation de sulfate de morphine)
 - > 35 ans = sous protocole aux opiacés et socialement mieux insérés
 - polyconsommateurs = méthadone (61%), BZD (31%), cannabis (31%), cocaïne (21%), BHD (12%)
- Depuis 2013, dépendance primaire émerge également

Antalgiques opioïdes : L'OXYCODONE

- Oxycodone impliquée dans le phénomène *Opioid epidemic* aux USA (à partir des années 2000)

Formulation « abuse deterrent » (*Cicero et al., 2015*)



- Peu de données en Europe, mais:

- Finlande, Oxycodone au 6^{ème} rang « *Fatal Toxicity Index* » (*Ojanpera et al., 2016*)

6,76 Décès/10⁶ DDD (méthadone 42,65; tramadol 5,69; morphine 5,24)

- France :



Résultats de l'enquête officielle d'addictovigilance des médicaments contenant de l'oxycodone

Trois profils de consommation sont observés :

- le mésusage secondaire à la prise en charge d'une douleur, qu'elle soit chronique ou non,
- l'usage récréatif, par l'obtention illégale d'un médicament stupéfiant attaché à une réglementation restrictive sur l'accès,
- l'expérimentation dans des prises en charge substitutives (forme LP) récemment rapportées et d'ampleur inconnue.

Par rapport aux enquêtes précédentes, la problématique liée à la consommation de l'oxycodone ne semble pas avoir évolué, avec toutefois, un nouveau profil à surveiller, celui de son utilisation dans la substitution. L'obtention illégale d'oxycodone reste inquiétante, ainsi que le mésusage secondaire à la prise en charge d'une douleur.



Conclusions (1/2)

- Selon les dernières données d'addictovigilance, l'abus et le mésusage des antalgiques opioïdes est un phénomène en évolution en France, sans atteindre la situation problématique en Amérique du Nord.
- En 10 ans, le nombre de cas notifiés au réseau d'addictovigilance en lien avec cette problématique a été multiplié par 6
- Les programmes de surveillance menés par le réseau d'addictovigilance auprès des pharmaciens d'officine, des patients, des usagers et les données de décès confirment cette tendance
- Les abus et pharmacodépendance concernent autant les antalgiques opioïdes faibles que les opioïdes forts
- Les profils de mésusage se caractérisent par :
 - l'utilisation abusive dans le cadre de douleurs non cancéreuses,
 - des dépendances primaires (suite à une prescription à visée antalgique),
 - des dépendances secondaires,
 - des comportements de 'doctor-shopping' ou nomadisme médical.



Conclusions (2/2)

Surveillance des cas d'abus, de dépendance et d'usages détournés liés à la consommation des antalgiques opioïdes

- **La France** → **seul pays européen à disposer d'un réseau d'addictovigilance**
- MAIS ce réseau ne peut exister efficacement que grâce aux échanges avec les professionnels de terrain
- La connaissance du mésusage médicamenteux est nécessaire à la prévention et à la prise en charge mais ce comportement, bien souvent dissimulé, concernent un nombre de sujets restreint et/ou une population spécifique
- Les enjeux pour le futur : améliorer la formation des professionnels de santé pour la prise en charge de la douleur et l'identification des troubles de l'usage des substances. **Rester (addicto)vigilants !!**
- Attention à la chirurgie ambulatoire avec des patients livrés rapidement à eux-mêmes pour la gestion de la douleur



Merci de votre attention

CEIP-Addictovigilance
CHRU de Nancy - Hôpital Central
29, av M^{al} de Lattre de Tassigny
54035 NANCY Cedex

Tél. : 03 83 85 29 17 Fax : 03 83 85 97 71

ceip@chru-nancy.fr



TSO et douleur, référence

 *Presse Méd.* 2012, 41, 12 21-2225
© 2012 Elsevier Masson SAS.
Tous droits réservés.

en ligne sur / on line on
www.annales-psychiatrie.com/psm/
www.sciencedirect.com

ADDICTIONS

Dossier thématique

Mise au point

Douleur chez les patients dépendants aux opiacés

Pascal Courty^{1†}, Nicolas Authier^{2,3}

1. CHU G. Montpied, pôle de psychiatrie, SAIS, BP 69, 63003 Clermont Ferrand cedex 1, France
2. CHU G. Montpied, centre addictologie Auvergne, BP 69, 63003 Clermont Ferrand cedex 1, France
3. UMR Inserm 1107, Neuro-Doi, université d'Auvergne, faculté de médecine, BP38, 63001 Clermont-Ferrand, France

TSO et douleur, stratégies douleur aiguë

Stratégie selon le stade	Traitement
EVA ≤ 3 (douleur légère)	
Stratégie 1	Paracétamol (3-4g/j) ou AINS
EVA = 4-6 (douleur modérée)	
Stratégie 1	Paracétamol et/ou AINS ± néfopam (60 à 120 mg/j) per os
Stratégie 2	Fractionner la dose de méthadone/BHD (4 prises/j) ± augmenter la dose totale
Stratégie 3	Fractionner la dose de méthadone/BHD en associant à chaque prise paracétamol (/6h) ou AINS (/12h) ou néfopam (/6h)
EVA ≥ 7 (douleur sévère)	
Stratégie 1 (méthadone)	Augmenter progressivement et fractionner (/6h) la dose de méthadone + interdoses de morphine (10 mg) ou fentanyl LI (100µg) sur une courte durée
Stratégie 2 (BHD)	Arrêter la BHD et initier de la morphine LI (/4h) pour titration, à convertir rapidement en forme LP (/12h)

TSO et douleur, stratégies douleur chronique (> 6 mois)

Stratégie selon le stade	Traitement
EVA ≤ 3 (douleur légère)	
Stratégie 1	Paracétamol (3-4g/j) ou AINS
EVA = 4-6 (douleur modérée)	
Stratégie 1	Paracétamol et/ou AINS ± néfopam (60 à 120 mg/j) per os
Stratégie 2	Fractionner la dose de méthadone/BHD (4 prises/j) ± augmenter la dose totale
Stratégie 3	Fractionner la dose de méthadone/BHD en associant paracétamol (/6h) ou AINS (/12h) ou néfopam (/6h)
EVA ≥ 7 (douleur sévère)	
Stratégie 1 (méthadone)	Augmenter progressivement et fractionner (/6h) la dose de méthadone + interdoses de morphine (10 mg) à convertir rapidement en morphine LI (/12h) ou fentanyl patch (/72h)
Stratégie 2 (BHD)	Arrêter la BHD et initier de la morphine LI (titration), à convertir rapidement en forme LP ou fentanyl patch (/72h) comme traitement de fond
Stratégie 3	Si tolérance à l'effet analgésique de la morphine, possibilité de rotation des opioïdes avec des formes LI (hydromorphone/oxycodone) en s'aidant des facteurs de conversion équianalgésiques

Types de douleurs et réponse aux opioïdes

Faible réponse
aux opioïdes

**Douleurs
idiopathiques
psychogènes**

NP CSP

NP CS

NP Périphérique

Douleurs par excès de nociception

CNP

Bonne réponse
aux opioïdes

Douleur NP CSP : douleur neuropathique d'origine centrale supra-spinal
Douleur NP CS : douleur neuropathique d'origine centrale spinal

CNP : *Central Neuropathic Pain*
Douleur neuropathique d'origine centrale

Types de douleurs et réponse aux opioïdes

