



**ACTES DES XIèmes RENCONTRES DU CENTRE
D'ÉVALUATION ET D'INFORMATION SUR LA
PHARMACODEPENDANCE
(CEIP) DE TOULOUSE**

**Organisées par le CEIP de Toulouse
16 janvier 2007**

**Faculté de Médecine, 37 Allées Jules-Guesde,
31000 Toulouse**



ceip.toulouse@cict.fr
Tél. : 05.62.26.06.90, Fax : 05.61.25.51.16

PROGRAMME ET SOMMAIRE DES RESUMES DES PRESENTATIONS ORALES

9h00 *Ouverture de la séance : Professeur Jean-Louis Montastruc*

9h10 **Actualités en pharmacodépendance** *CEIP de Toulouse*

- **Surveillance des ordonnances falsifiées : Résultats OSIAP 2006**

Dr M. Lapeyre-Mestre

page 3

- **Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (O.P.P.I.D.U.M.) : Résultats nationaux 2005**

J. Lhironde

page 6

- **Comparaison des modes d'utilisation de la buprénorphine haut dosage en Haute-Garonne entre 2000 et 2005**

Dr V. Gardette

page 10

10h15 *Pause - Discussion autour des posters*

10h45 **Douleur et toxicomanie**

Conférence : Bases pharmacologiques du traitement de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes

Professeur Alain Eschaliér,

Directeur de l'Unité INSERM 766, Clermont-Ferrand

page 11

Douleur et toxicomanie : la réalité du terrain

-**Utilisation des antalgiques chez les patients sous médicament de substitution aux opiacés. Résultats d'une enquête rétrospective au CHU de Toulouse**

Dr M Desplas (CHU Toulouse)

page 15

-**Prise en charge péri opératoire des patients toxicomanes**

Dr R Fuzier (CHU Toulouse)

page 18

-**Conséquences sur le traitement de substitution aux opiacés de la prise en charge de la douleur : projet régional**

Dr A Roussin (CEIP de Toulouse)

page 19

12h30 *Déjeuner Buffet*

14h00 **Table ronde : prise en charge sanitaire des patients pharmacodépendants**

Avec la participation de : Dr Barsony (Médecin généraliste), Dr Bez (Caisse d'Assurance Maladie), Dr Garipuy (consultation spécialisée), Dr Lamothe (pharmacien d'officine) et Pr Schmitt (équipe de liaison hospitalière).

- **Les notifications spontanées des cas d'abus et de pharmacodépendance, évolution de 2004 à 2006.** *Dr A Roussin (CEIP de Toulouse)*

page 20

- **Evaluation de la gravité en pharmacodépendance**

Dr C Vigneau (CEIP de Nantes)

page 24

- **Dosages toxicologiques et pharmacodépendance**

Dr M Lavit (CHU de Toulouse)

page 25

16h00 *Clôture des rencontres*

Surveillance des ordonnances falsifiées : Résultats OSIAP 2006

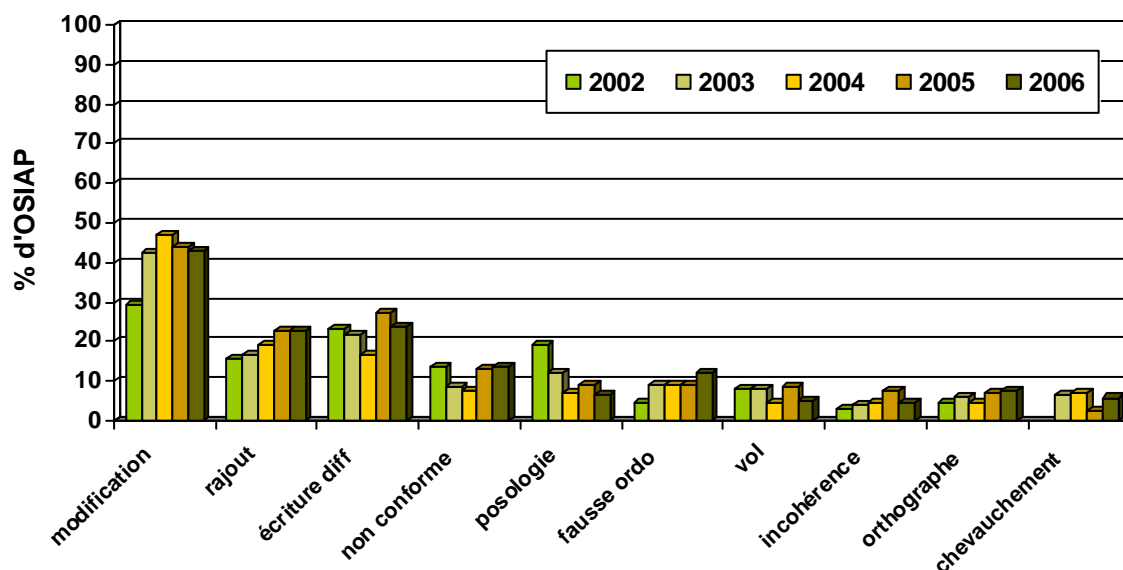
Dr Maryse Lapeyre Mestre, CEIP Toulouse

Méthode

L'enquête OSIAP est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Ce système est alimenté par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine animés par les CEIP. Chaque année les enquêtes ont lieu pendant les mois de mai et de novembre. En 2006, le nombre de pharmacies sollicitées représentait près de 10% des pharmacies présentes sur le territoire national. Pour les deux études de l'année 2006, 329 ordonnances falsifiées ont été rapportées (514 médicaments cités) contre 415 ordonnances en 2005 et 517 en 2004.

Résultats 2006

Les patients (42,7% d'hommes) étaient âgés en moyenne de $47,3 \pm 18,3$ ans. Les ordonnances suspectes étaient à 27% des ordonnances sécurisées et 14,6% concernaient un médicament soumis à la réglementation des stupéfiants (contre 21% en 2005). En termes de critères de suspicion, la modification de posologie ou de durée de prescription apparaît au premier plan. L'écriture différente et le rajout de médicament restent également les falsifications les plus courantes, même si ces critères ne sont plus en progression par rapport aux années antérieures.



La proportion d'ordonnances falsifiées identifiées par les pharmaciens dans ce recueil est en progression par rapport aux années précédentes, tandis que le vol d'ordonnances est moins signalé.

Les principaux médicaments figurant sur ces ordonnances suspectes étaient les médicaments du système nerveux (58,4%, valeur assez proche de celle obtenue en 2005), des voies digestives et métabolisme (10,3%) puis du système cardio-vasculaire (9,3%).

Les médicaments les plus fréquemment cités en 2006 sont :

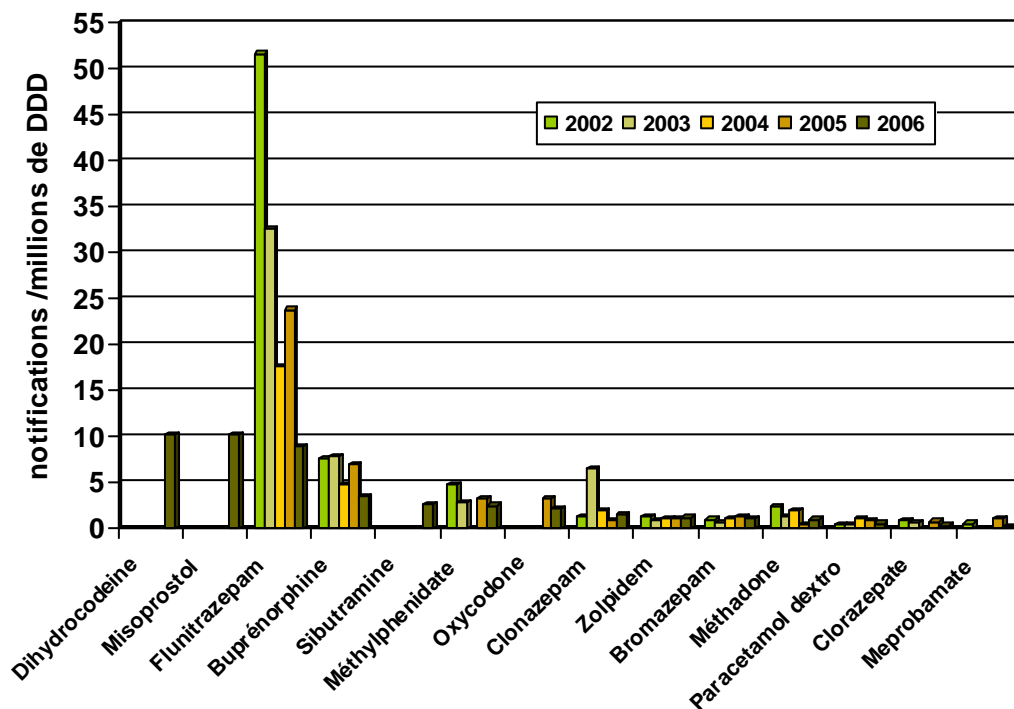
- le bromazépam (Lexomil® et génériques)
- le zolpidem (Stilnox® et génériques)

- la buprénorphine (Subutex®)
- l'alprazolam (Xanax® et génériques)
- la zopiclone (Imovane® et génériques)
- le flunitrazépam (Rohypnol®)
- le clonazépam (Rivotril®)
- l'oxazépam (Seresta®)
- le lorazépam (Temesta®)
- l'association paracétamol et codéine (Codoliprane®, Dafagan® codéine, Efferalgan® codéine)
- la cyamémazine (Tercian®)
- la bétaméthasone (Diprosone®)

Le nombre de citations de bromazépam a particulièrement progressé en 2006 (11% des citations versus 7,5% en 2005), ce médicament se classe désormais en première position devant le zolpidem. La buprénorphine se retrouve à la troisième place. Depuis 2002, le nombre de signalements concernant l'alprazolam est en augmentation (4,9% des citations en 2006 contre 2% en 2002). A l'inverse, le nombre de citations du flunitrazépam est en recul toujours régulier (3,3% des citations). On constate également une augmentation du nombre de citations pour le clonazépam et l'oxazépam

Le calcul du taux de détournement d'un médicament est effectué en pondérant le nombre de notifications qui le concerne par sa diffusion dans la population.

Evolution du taux de détournement des principaux médicaments



Ce graphique montre la diminution nette du taux de détournement du flunitrazepam depuis 2002, la dihydrocodeine et le misoprostol (détourné de son usage à des fins abortives) présentant les plus forts taux de détournement.

Conclusion

Les résultats obtenus pour l'année 2006 mettent en évidence une diminution du nombre d'ordonnances identifiées. Plusieurs raisons peuvent expliquer cette tendance :

- En premier lieu, « l'efficacité » des mesures prises concernant certaines spécialités et l'érosion de la motivation des pharmaciens participant à l'enquête, qui ont pu aboutir respectivement à une diminution du nombre d'OSIAP et à un recueil moindre.
- D'autre part, il existe pour les pharmaciens d'officine des difficultés à discerner les vraies fausses ordonnances, notamment lorsqu'il s'agit d'ordonnances informatisées.
- Enfin, la part des ordonnances volées dans le recueil 2006 est en baisse en comparaison de l'année précédente. L'utilisation d'ordonnances sécurisées, peut être plus identifiables lors de falsifications, devient alors moins fréquente.

Les benzodiazépines (et apparentées) restent les substances les plus fréquemment retrouvées dans le palmarès des spécialités citées : les médicaments renfermant le zolpidem se placent en seconde position, derrière le bromazépam qui arrive désormais en tête en nombre de citations. En troisième position, on retrouve la buprénorphine. En matière de détournement, le flunitrazépam reste encore un produit en tête par rapport à l'ensemble des produits relevés dans l'enquête.

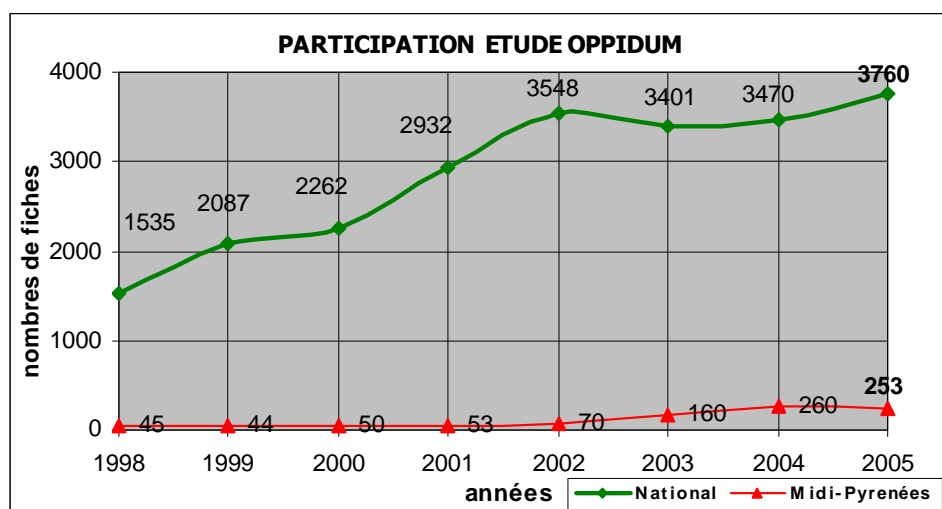
Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (O.P.P.I.D.U.M.) : Résultats nationaux 2005

Julien Lhironde, CEIP Toulouse

Cette enquête multicentrique annuelle porte sur les produits psychotropes illicites ou les médicaments détournés, consommés par les sujets pharmacodépendants ou sous traitement de substitution, rencontrés en institution de soins, au cours de la semaine précédant l'étude. Elle permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et notamment les modes de consommation, l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, ainsi que les associations potentiellement dangereuses. Nous présentons ici les résultats nationaux 2005 ainsi que ceux obtenus dans la région Midi-Pyrénées.

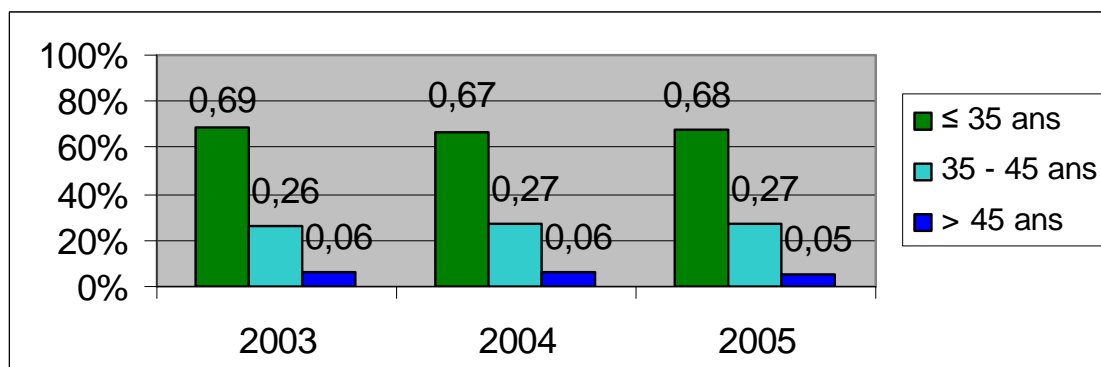
Participation:

La participation est en constante augmentation depuis 1998, grâce à la mobilisation de l'ensemble des CEIP, avec en 2005 3658 fiches exploitables. La région Midi-Pyrénées suit cette évolution puisque le nombre de fiches exploitables à plus que quintuplé en 5 ans.



Données socio-démographiques :

La répartition par âge et par sexe ne varie guère au cours de ces dernières années. Le profil type du sujet participant à OPPIDUM est le plus souvent un homme de 32ans. Cette répartition s'observe également au niveau de la région Midi-Pyrénées.



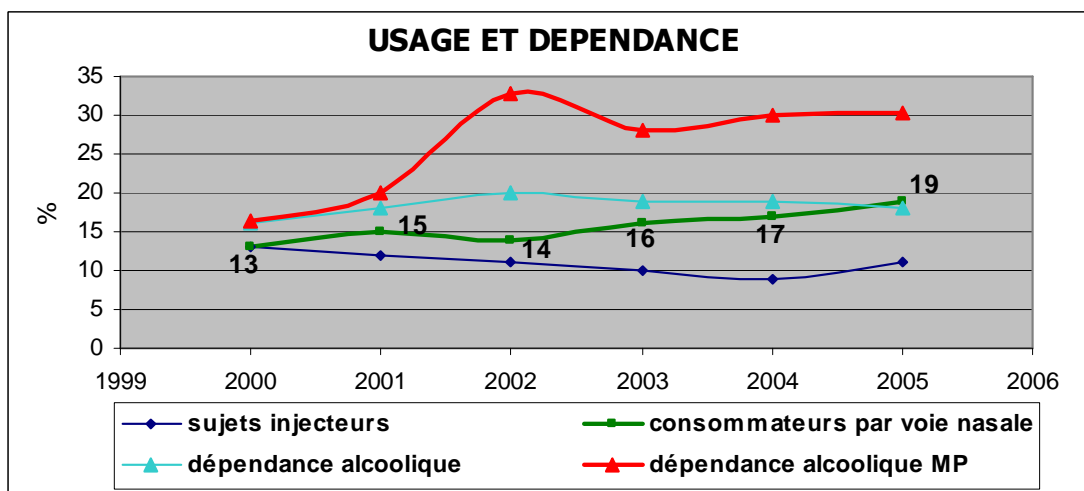
La situation socio-professionnelle et familiale des patients est sensiblement identique chaque année. Un tiers des individus vivent en couple, 40% d'entre eux possèdent une activité professionnelle, et 50% ont des revenus réguliers. Enfin, pour 1 patient sur 5 environ il s'agissait de leur première visite. Ces chiffres se retrouvent sensiblement en Midi-Pyrénées.

Caractéristiques des produits et modes de consommation :

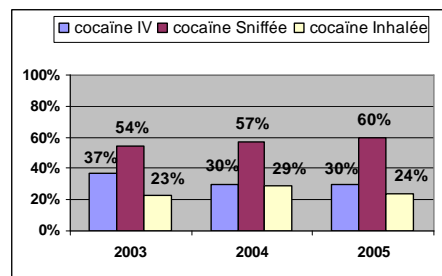
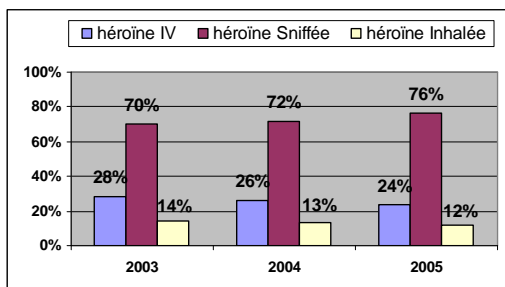
En 2005, la poly consommation concerne environ 60% des sujets. La moyenne de produits consommés étant de 2,1 par patient. Ces valeurs correspondent également à celles de la région Midi-Pyrénées.

L'héroïne représente le premier produit ayant entraîné une dépendance pour 15,9% des sujets (13,5% en Midi-Pyrénées) et la cocaïne 12,6% (10,6% en Midi-Pyrénées).

L'usage par voie nasale a tendance à augmenter régulièrement depuis 2002, alors que la diminution de la voie injectable observée depuis 2000 n'a pas été constatée cette année.



En ce qui concerne les benzodiazépines, la diminution de l'utilisation de flunitrazépam se confirme au niveau national (1,5% des sujets) et en Midi-Pyrénées. Les benzodiazépines les plus citées en Midi-Pyrénées sont le clonazépam (3,95%), l'alprazolam (2,7%), alors que pour la France entière, il s'agit du bromazépam (3,38%), du clonazépam (3,06%) et du clorazépate (2,85%).



Les indicateurs de détournement (augmentation de la posologie, l'obtention illégale, un effet positif recherché) sont particulièrement marqués pour le clonazépam (près d'un tiers d'obtentions illégales) et le flunitrazépam.

Patients sous traitement de substitution :

Ces sujets représentent environ 3/4 de la population étudiée, à part équivalente pour la buprénorphine et la méthadone (respectivement 43% et 57% en Midi-Pyrénées en 2005). Les protocoles de buprénorphine et méthadone représentant chacun la moitié de la population. Enfin, environ 1/4 des patients associent leur consommation à des benzodiazépines ou apparentées.

Comparaison des profils observés entre buprénorphine et méthadone :

Les modes de consommation sont différents selon que le patient est traité par buprénorphine ou par méthadone. Chez les substitués par buprénorphine, la voie IV est en progression (13% en 2005 **et quasiment 37% en Midi-Pyrénées**) de même que la voie nasale. En revanche, les patients sous méthadone, consomment leur substitut exclusivement par voie orale. La dose quotidienne moyenne consommée est légèrement supérieure à 8mg pour la buprénorphine et proche de 60mg pour la méthadone.

MODES DE CONSOMMATION DES MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION

| SUBSTITUTION PAR BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE | | | | |
|--|------------|-----------|-----------|------------|
| MODE DE CONSOMMATION | 2003 | 2004 | 2005 | MP 2005 |
| Dose en mg (m ± ds) | 8,7 ± 10,6 | 8,3 ± 7,7 | 8,3 ± 7,0 | 9,12 ± 7,7 |
| Voie orale | 90% | 90% | 90% | ↘↘58,8% |
| Voie nasale | 9% | 8% | 8% | 4,4% |
| Voie inhalée | 1% | 1% | 0% | 0% |
| Voie I.V. | 10% | 11% | ↗13% | ↗↗36,8% |

| SUBSTITUTION PAR METHADONE | | | | |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| MODE DE CONSOMMATION | 2003 | 2004 | 2005 | MP 2005 |
| Dose en mg (m ± ds) | 61.4 ± 35,9 | 60.7 ± 33.3 | 59,4 ± 30,3 | 53,2 ± 23,8 |
| Voie orale | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Voie nasale | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Voie inhalée | 0% | 0% | 0% | 0% |
| Voie I.V. | 0% | 0% | 0% | 0% |

Concernant les consommations associées, les profils sont ici plus similaires. La dépendance alcoolique des sujets substitués atteints pratiquement les 20%, près d'1/4 des patients consomment de façon concomitante des BZD, et la consommation de cocaïne et d'héroïne tend à augmenter ainsi que l'usage des drogues par IV, et ce particulièrement en 2005. Le mode d'administration préférentiel reste le « sniff », pour quasiment ¾ des héroïnomanes et 60% des cocaïnomanes, puis la voie IV et enfin la voie inhalée.

CONSOMMATIONS ASSOCIEES AUX MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION

| SUBSTITUTION PAR BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|----------------|
| CONSOMMATION ASSOCIEE | 2003 | 2004 | 2005 | MP 2005 |
| Dépendance alcoolique | 16% | 16% | ↗18% | ↗↗34,3% |
| Nombre de produits (m ± ds) | 2,0 ± 1,1 | 2,1 ± 1,3 | 2,1 ± 1,2 | 2,2 ± 1,3 |
| Benzodiazépines | 27% | 24% | 23% | ↗29,2% |
| Cocaïne | 7% | 9% | ↗11% | ↗↗20,8% |
| Héroïne | 9% | 9% | ↗13% | ↗18,1% |

| SUBSTITUTION PAR METHADONE | | | | |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|
| CONSOMMATION ASSOCIEE | 2003 | 2004 | 2005 | MP 2005 |
| Dépendance alcoolique | 17% | 19% | 17% | ↗ 23,1% |
| Nombre de produits (m ± ds) | 2,3 ± 1,2 | 2,2 ± 1,2 | 2,3 ± 1,2 | 2,3 ± 1,3 |
| Benzodiazépines | 27% | 25% | 26% | ↘↘13,7% |
| Cocaïne | 8% | 10% | ↗ 12% | ↗↗23,2% |
| Héroïne | 13% | 13% | ↗ 17% | ↗ 19% |

Focus sur les benzodiazépines consommées en association aux médicaments de substitution :

- consommation importante (>10%) : Bromazéпам, Clonazéпам, Alprazolam, Zopiclone, Oxazéпам, Clorazéпate dipotassique
- consommation en augmentation : Clonazéпам, Oxazéпам, Alprazolam
- consommation en baisse : Clorazéпate dipotassique, Bromazéпам, Flunitrazéпам ++

L'ensemble des indicateurs de pharmacodépendance et de détournement associés à la consommation de clonazéпам reste élevé alors que ces indicateurs diminuent pour le clorazéпate dipotassique montrant ainsi l'efficacité des mesures réglementaires prises pour limiter son détournement.

CONCLUSION

Les données sociodémographiques n'évoluent guère depuis quelques années que ce soit concernant l'âge, le sexe ou la situation socio-professionnelle. En revanche, les modes de consommation changent. En effet, la consommation de drogues illicites augmente et notamment celle de la cocaïne (en progression depuis 4 ans) que ce soit sous protocole de substitution ou non (et en particulier en Midi-Pyrénées chez les patients sous protocole de substitution). Concernant la co-consommation de benzodiazépines, celle du clonazéпам est en hausse et les indicateurs de détournement élevés, contrairement au flunitrazéпам ou au clorazéпate dipotassique. (Cette observation étant d'autant plus marquée en région Midi-Pyrénées.)

Enfin, notons qu'en région Midi-Pyrénées, la population étudiée se caractérise par une dépendance alcoolique importante, un usage fréquent et souvent détourné du clonazéпам, ainsi qu'une importante consommation de Buprénorphine par voie IV.

Comparaison des modes d'utilisation de la buprénorphine haut dosage en Haute-Garonne entre 2000 et 2005

Dr Virginie Gardette, CEIP Toulouse

Contexte

Plusieurs travaux ont rapporté des usages non rationnels de buprénorphine (nomadisme médical, mésusage de voie d'administration, usage non substitutif, associations dangereuses avec certaines benzodiazépines). Ceci a conduit l'AFSSAPS et la HAS à rappeler le bon usage de la buprénorphine en 2003-2004. Un plan d'action national a été mis en place par l'Assurance Maladie en 2004, avec convocation des patients déviant ces recommandations et la mise en place d'un protocole de soins conjoint entre un médecin conseil, le patient, un prescripteur et une officine de délivrance spécifiquement désignés par le patient.

Méthodes

Afin d'étudier l'impact de ces mesures, une enquête de cohorte prospective a été conduite en 2005 auprès de patients bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie de Haute-Garonne. Elle a été comparée à une première enquête effectuée en 2000, selon le même plan d'étude. L'objectif principal de ce travail était de comparer la proportion de patients substitués par buprénorphine se livrant à un nomadisme médical et/ou officinal en 2000 et 2005.

Les « nouveaux substitués » par buprénorphine (absence de délivrance durant deux mois) ont été inclus de janvier à octobre 2005. Leurs délivrances médicamenteuses étaient étudiées durant 6 mois. Plusieurs types d'usagers ont été distingués :

- « rationnels » : recours à 2 prescripteurs et 2 pharmacies d'officine au plus
- « non rationnels » : recours à plus de 2 prescripteurs ou plus de 2 pharmacies d'officine
- « occasionnels » : délivrances uniques ou sporadiques

Résultats

437 patients ont été inclus (caractéristiques sociodémographiques stables : hommes 73%, âge 34±8 ans, quantité quotidienne délivrée 8.3±12.7 mg). La proportion de sujets « non rationnels » diminue de façon non significative (23.8 vs 28.7% en 2000).

Ces usagers non rationnels pratiquent plus souvent le nomadisme médical en 2005 (86 vs 72% en 2000) et les quantités de buprénorphine reçues ne diminuent pas (14.8 vs 13.3 mg en moyenne en 2000). Les patients non rationnels sont plus souvent exposés que les usagers rationnels au clorzébate dipotassique, au bromazépam et surtout au clonazépam avec des quantités délivrées de clonazépam très supérieures parmi les non rationnels (7.8 vs 3 mg). L'exposition au flunitrazépam est en net recul entre les deux périodes dans les groupes rationnels ou non (respectivement 4.7 vs 13.3% en 2000 ; 8.7 vs 40.7% en 2000). La proportion de bénéficiaires de l'Affection de Longue Durée a fortement augmenté parmi les patients « non rationnels » (38 vs 6% en 2000).

Discussion - Conclusion

Si l'action menée auprès des patients convoqués par l'Assurance Maladie semble avoir eu un réel effet positif, ce travail met en évidence la persistance des pratiques de détournement du cadre réglementaire du traitement par buprénorphine parmi les nouveaux substitués, avant convocation par l'Assurance Maladie. Dans ce contexte, il convient de rester particulièrement vigilant lors de l'instauration de ce médicament.

Bases pharmacologiques du traitement de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes

Pr Alain ESCHALIER , Directeur de l'unité INSERM U766, Clermont Ferrand

En dépit de la rareté des études épidémiologiques, il apparaît très clairement que la douleur a une prévalence élevée chez les patients traités chroniquement par médicament de substitution à l'héroïne : buprénorphine ou méthadone qui sont des substances opioïdes.

Les analgésiques opioïdes, médicaments référents pour le traitement de la douleur, sont des agonistes des récepteurs opioïdes de type μ . La méthadone est également un antagoniste du récepteur NMDA au glutamate. La très large distribution des récepteurs μ dans l'organisme (système nerveux central et périphérie) rend compte de l'effet analgésique de ces médicaments mais également des autres effets des opioïdes, dont la dépendance. Les différences de puissance d'effet des analgésiques opioïdes impliquent, en clinique, de respecter le rapport des doses équianalgésiques, pour le traitement de la douleur et aussi pour la substitution.

Bien qu'elle ait un potentiel toxicomanogène intrinsèque, la morphine ne pose pas de problème d'addiction lorsque son utilisation en thérapeutique est contrôlée. La morphine est surtout utilisée pour lutter contre les douleurs chroniques cancéreuses par excès de nociception, mais, de façon scientifiquement justifiée, ses indications évoluent pour lutter contre des douleurs chroniques non cancéreuses (par exemple en rhumatologie, ou éventuellement dans le cas des douleurs neuropathiques quand les traitements classiques ne sont pas efficaces). Parmi les recommandations européennes pour le traitement des douleurs chroniques non cancéreuses, il est précisé que, dans un contexte de contrat, le médecin prescripteur d'analgésiques opioïdes doit être familiarisé avec le statut psychosocial du patient et qu'il ne s'agit pas de prescrire ces opioïdes à vie.

Sur le plan physiologique, la sensibilité à la douleur évolue entre une hyperalgésie et une analgésie. Les opioïdes endogènes modulent l'hyperalgésie mais il existe aussi des anti-opioïdes endogènes qui s'opposent aux effets des opioïdes. L'ensemble de ces systèmes a une finalité d'homéostasie de la perception de la douleur.

Il n'y a que très peu d'études qui permettent de connaître la sensibilité à la douleur des sujets dépendants. Le contexte de dépendance peut rendre difficile la plainte douloureuse du patient. Rosenblum et al (2003) ont réalisé une analyse sémiologique des douleurs chez 393 patients sous méthadone comparés à des patients dépendants à d'autres types de produits. Quelle que soit la substance, la prévalence de la douleur (tout type de douleur) est élevée (de l'ordre de 80%). Environ 40% des sujets sous méthadone présentent une douleur sévère qui dure plus de 6 mois chez 61% d'entre eux. Les patients dépendants aux opioïdes auraient des douleurs chroniques sévères plus importantes que des sujets dépendants à d'autres produits. Les douleurs modérées s'estompent avec le temps, mais les douleurs sévères sont accentuées. D'après cette étude, les patients sous méthadone qui ont des douleurs sévères présentent les troubles du sommeil les plus importants ainsi que des troubles de l'humeur, et de l'anxiété. Une analyse multivariée des facteurs corrélés à la douleur met en relief la durée du traitement, l'âge, les pathologies chroniques associées, et enfin des troubles psychiatriques (en particulier troubles de l'humeur) au moment de l'évaluation. Il semble donc que les patients sous méthadone présentent une hypersensibilité à la douleur ou un vécu douloureux plus péjoratif que dans d'autres populations de sujets dépendants.

Des études expérimentales ont appréhendé la sensibilité à la douleur des patients dépendants. Ces études consistent à appliquer des stimuli douloureux et à étudier s'il existe une réaction particulière : soit une analgésie (à laquelle on pourrait éventuellement s'attendre chez des patients traités chroniquement par un opioïde), soit au contraire une hyperalgésie. L'étude de Pud et al (2006) peut être retenue en priorité car l'effectif de patients sous héroïne est important. Cette étude a consisté à comparer la réaction au stimulus douloureux tonique (d'une certaine durée) que représente *le placement de la main* dans de l'eau froide (entre 0 et 4°C) chez 60 patients sous héroïne au moment de l'étude ou après 7 ou 24 jours de sevrage, à des sujets non toxicomanes.

Il apparaît que :

- la latence de réaction des toxicomanes est plus longue que chez les sujets contrôles
- l'intensité de la douleur est moindre chez le toxicomane,
- mais, à l'inverse, la tolérance à la douleur (moment où la douleur devient insupportable) est moindre chez les toxicomanes

Autrement dit, les toxicomanes à l'héroïne laissent plus longtemps la main dans le bac, mais quand ils commencent à percevoir la douleur, ils réagissent plus vite que les sujets témoins. Les auteurs de l'étude ont déterminé les ratios de patients tolérants / patients intolérants à la douleur. Ce ratio est de 8% chez les sujets dépendants à l'héroïne et de 30 % chez les sujets témoins.

L'ensemble des résultats de cette étude montre que dès que la douleur devient trop importante, les toxicomanes à l'héroïne ont une réaction plus forte que les sujets témoins.

D'autres études, même si elles ont été réalisées avec des effectifs plus faibles, ont permis de montrer encore plus clairement une hypersensibilité à la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes. Ainsi, Doherty et al (2001) en utilisant un stimulus douloureux tonique, ont observé que les sujets sous méthadone ont une hypersensibilité à la douleur qui diminue au pic des concentrations plasmatiques de méthadone car, à ce moment, elle exerce son effet antalgique.

L'hypersensibilité à la douleur des sujets substitués par la méthadone est retrouvée chez les substitués par la buprénorphine, la morphine LP ainsi que chez les héroïnomanes non substitués.

Plusieurs facteurs peuvent rendre compte de cette hyperalgésie :

1- Les sujets dépendants aux opioïdes ont souvent des polyopathologies et ont du mal à supporter la douleur.

2- La prédisposition d'ordre génétique doit être écartée car l'hyperalgésie est réversible (elle n'est plus retrouvée 6 mois après abstinence). De plus, les patients non toxicomanes traités au long cours par opioïde présentent également une hyperalgésie expérimentale.

3- On peut se poser la question d'une hyperalgésie induite par l'administration chronique d'opioïde.

Chez l'animal, l'hyperalgésie aux opioïdes semble exister dès une administration aiguë d'opioïde. En effet, Laulin et al (1998) ont observé qu'une administration aiguë d'héroïne entraîne une analgésie qui disparaît progressivement mais qui est suivie d'une hyperalgésie. Une administration répétée d'héroïne conduit à une hyperalgésie qui dure plusieurs jours. Cette hyperalgésie due à l'administration répétée d'héroïne n'altère pas la capacité de l'héroïne à provoquer une analgésie. Il y a donc chez l'animal une hyperalgésie induite par l'administration répétée d'héroïne qui passe pour une tolérance apparente aux effets analgésiques de l'héroïne. En d'autres termes, l'administration chronique d'héroïne induit une diminution du seuil de la douleur (les animaux sont plus sensibles à la douleur) mais, malgré tout, une administration d'héroïne est encore capable d'engendrer un effet analgésique de même intensité que s'il s'agissait d'une administration aiguë mais qui passe pour une intensité d'effet moindre car le seuil de douleur est plus bas.

En clinique humaine, les anesthésistes ont été alertés par le problème d'hyperalgésie immédiate au début de l'utilisation des dérivés du fentanyl d'action très brève. Ils ont constaté que ces médicaments induisaient une hyperalgésie en postopératoire ou encore en postaccouchement.

L'hyperalgésie induite par les opioïdes pourrait s'expliquer par la théorie des processus opposants (Solomon et Carbit, 1971). Selon cette théorie, quand le système opioïde endogène est stimulé, un effet opposant est déclenché. L'administration d'un antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate (tel la kétamine) induit une perte de l'hyperalgésie aux opioïdes. Ainsi les analgésiques opioïdes, par activation des récepteurs mu, provoquent une analgésie, mais, l'activation de mécanismes intracellulaires de transduction du signal, et en particulier l'activation de la protéine kinase C, conduit à une activation des récepteurs NMDA et provoque une libération de substances antioïdes, conduisant ainsi à une hyperalgésie différée et prolongée. C'est pourquoi, en préopératoire, l'administration par les anesthésistes d'un antagoniste des récepteurs NMDA (la kétamine)

a pour but d'éviter l'hypersensibilité à la douleur induite par les opioïdes, mais également de prévenir la chronicisation de la douleur.

Les résultats d'études menées chez l'animal tendent à montrer que l'état de dépendance aux opioïdes pourrait participer à l'hypersensibilité à la douleur et à la tolérance aux effets analgésiques des opioïdes observées chez les patients dépendants.

Commentaires sur la prise en charge de la douleur chez les patients dépendants aux opioïdes :

1- Une mauvaise prise en charge peut avoir des conséquences négatives (consommation de substances illicite et automédication par antalgiques),

2- Le traitement de la douleur chez les sujets dépendants aux opioïdes et substitués est souvent considéré comme difficile du fait de l'opioïdophobie des prescripteurs, la crainte d'exacerber la dépendance, la mauvaise connaissance de cette population et enfin la réticence des patients à dire leur histoire exacte aux praticiens de peur qu'ils refusent de prescrire des opioïdes.

En 2005, l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) a émis 10 recommandations pour la prise en charge de la douleur chez les toxicomanes. Chez les sujets substitués par la méthadone, les doses de maintenance ne sont pas suffisantes pour induire une analgésie, mais il faut les maintenir stables pendant le traitement de la douleur. Les doses d'analgésiques opioïdes doivent être supérieures à celles utilisées dans la population habituelle. Il ne faut pas utiliser les opioïdes agonistes partiels, ni les agonistes-antagonistes en raison du risque de sevrage. Enfin, le rythme d'administration des analgésiques opioïde doit être différent de celui de la substitution.

Selon l'algorithme des recommandations françaises (Chandon et al, 200), il faut maintenir le traitement de substitution et adapter le traitement analgésique en fonction de l'intensité de la douleur

- si l'intensité de la douleur est modérée : il faut s'abstenir de donner des opioïdes,
- si les douleurs sont intenses : faire des titrations de morphine.

L'utilisation du fentanyl en anesthésie générale ne pose pas de problème chez les patients substitués par la buprénorphine car le fentanyl déplace la liaison de la buprénorphine sur les récepteurs mu.

Chez les patients substitués par la méthadone, l'effet analgésique de la morphine est peu marqué et bref. Il est nécessaire d'augmenter les doses d'opioïdes chez les sujets sous méthadone car le seuil de douleur des patients est diminué au moment où les concentrations plasmatiques de méthadone sont les plus basses, et il existe une tolérance croisée aux effets analgésiques de la morphine et de la méthadone (Doverty et al, 2001).

Selon Chandon (2000), « L'ancien toxicomane est susceptible de retrouver une dépendance suite à l'utilisation de morphiniques en périopératoire (20% de sujets). Ces particularités nécessitent un contrat de soins précis entre l'équipe soignante et le patient toxicomane, et une connaissance de la toxicomanie, du syndrome de sevrage et des méthodes de substitution. »

En résumé, afin d'améliorer la prise en charge de la douleur chez les sujets dépendants, il est nécessaire de rappeler l'importance du diagnostic, de la quête étiologique et de l'évolution de la douleur. Le recours aux opioïdes doit se faire avec des précautions. Parmi les perspectives, plusieurs stratégies pharmacologiques pourraient être utilisées, telles que l'utilisation d'opioïdes d'action périphérique ainsi que la réduction des phénomènes d'hyperalgésie en inhibant les récepteurs NMDA, et enfin la réduction de l'activité des systèmes anti-opioïdes.

Références bibliographiques :

Doverty M, White JM, Somogyi AA, Bochner F, Ali R, Ling W. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain*. 2001; 90:91-6.

Laulin JP, Larcher A, Celerier E, Le Moal M, Simonnet G. Long-lasting increased pain sensitivity in rat following exposure to heroin for the first time. *Eur J Neurosci.* 1998;10:782-5.

Pud D, Cohen D, Lawental E, Eisenberg E. Opioids and abnormal pain perception: New evidence from a study of chronic opioid addicts and healthy subjects. *Drug Alcohol Depend.* 2006; 82:218-23.

Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA.* 2003; 289:2370-8.

Utilisation des antalgiques chez les patients sous médicament de substitution aux opiacés. Résultats d'une enquête rétrospective au CHU de Toulouse

Dr Maryline Desplas, CHU Toulouse

Le traitement de la douleur des patients sous médicament de substitution a fait l'objet de peu d'évaluation scientifique et recommandations pratiques. Cette prise en charge pose cependant de nombreux problèmes, notamment en raison du risque d'interactions entre le médicament de substitution et les antalgiques.

Une enquête rétrospective a été réalisée au CHU de Toulouse de Janvier 2004 à Juin 2005. Les dossiers des patients sous méthadone ou Subutex® hospitalisés sur la période (n=228) ont été consultés. Seuls les patients ayant eu une prise en charge de la douleur ont été retenus pour l'étude (n=89).

Ces patients ont une prise en charge de la douleur dans 43% des cas. Les patients sont en majorité des hommes (66,9%) ; l'âge moyen est de $34,7 \pm 6,2$ ans. En moyenne la posologie des patients sous méthadone est de 65 ± 45 mg ; les patients substitués par buprénorphine ont une posologie moyenne de $8,5 \pm 5,3$ mg. Le motif d'hospitalisation est une cause médicale dans 44% des cas (maladies cardiaques, pulmonaires...), lié à un usage de drogue dans 35% (abcès, cellulite...), et d'origine traumatique dans 21% des cas.

Au cours des 129 hospitalisations analysées, une évaluation initiale de la douleur a été retrouvée dans 15,5% des cas (EVA ou EN disponible dans le dossier médical).

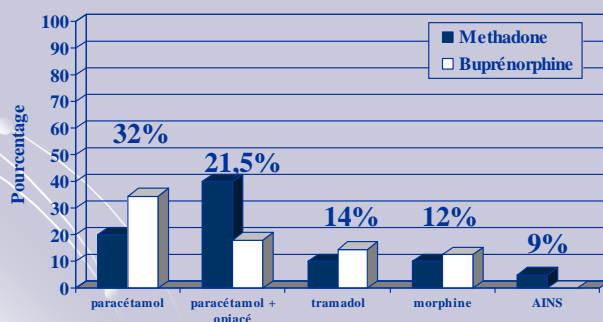
Le médicament de substitution est suspendu dans 7% des cas. La posologie journalière est modifiée dans 17,2%, alors que dans 10% des cas c'est la répartition des prises qui est changée, essentiellement pour les patients sous buprénorphine. Dans 66% des cas le traitement n'a pas été modifié.

Chez les patients dont le médicament de substitution a été arrêté, le paracétamol est utilisé dans près de la moitié des cas (43%), suivi par le chlorhydrate de morphine (29%) et le nefopam (10%). Le kétoprofène, le fentanyl et la nalbuphine ont été prescrits plus rarement (5% des cas).

Quand le médicament de substitution est poursuivi avec modification de la posologie, le paracétamol est toujours l'antalgique le plus fréquemment utilisé (32%); il est associé à un antalgique opiacé (dextropropoxyphène, tramadol...) dans 21,5% des cas.

Poursuite du médicament de substitution avec modification de la posologie

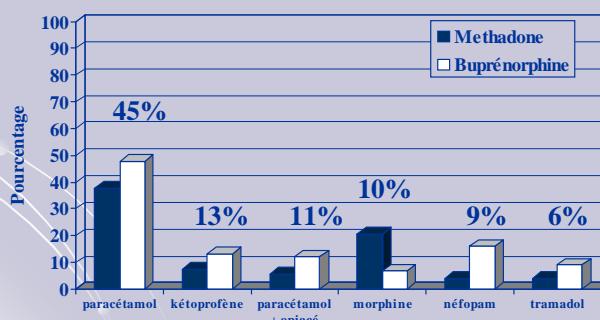
Antalgiques utilisés



Chez les patients chez lesquels le traitement est inchangé, le paracétamol est toujours largement prescrit (45% des cas). D'autres antalgiques sont utilisés de façon équivalente : kétoprofène, néfopam, opiacé mineur, seul ou associé au paracétamol, opiacé fort.

Aucune modification

Antalgiques utilisés



Concernant l'analgésie post-opératoire, les antalgiques du palier I de l'OMS (paracétamol et kétoprofène) sont utilisés dans plus de la moitié des cas. Les opiacés majeurs (morphine et nalbupine) sont utilisés dans 39% des cas, le néfopam dans 15%. Les antalgiques opioïdes mineurs *per os* sont peu prescrits (voie injectable majoritaire).

Malgré ses limites (étude rétrospective, incertitude sur le nombre de patients hospitalisés), cette étude a permis d'une part de mettre en évidence la fréquence des cas de prise en charge de la douleur chez les patients sous médicament de substitution, et d'autre part de réaliser une analyse des pratiques. Si, dans la majorité des cas, les prescriptions

semblent adaptées (utilisation majoritaire du paracétamol ou d'un AINS, recours à un opiacé fort en cas de douleur intense), il existe également quelques prescriptions non adaptées, comme la prescription de nalbuphine chez un patient sous buprénorphine, ayant précipité un syndrome de sevrage, ou encore l'utilisation de buprénorphine chez un patient traité par méthadone. Enfin, l'intérêt de l'association paracétamol-opiacé mineur peut être discuté. Dans notre étude il n'a pas été possible d'évaluer l'efficacité des antalgiques utilisés.

La proportion de prise en charge de la douleur chez le patient sous médicament de substitution est suffisamment importante pour justifier la rédaction de protocoles. L'équipe de liaison en toxicomanie est sensibilisée à ce problème et pourrait être plus souvent sollicitée par les cliniciens.

Les pratiques sont donc correctes dans l'ensemble, même si quelques incohérences de prescription ont pu mener à l'apparition de syndrome de sevrage. Nous sommes convaincus de la nécessité de mettre en place une étude spécifique prospective sur l'évaluation des pratiques, de l'efficacité de différentes stratégies sur le traitement de la douleur. Il serait intéressant de pouvoir vérifier si, à terme, l'utilisation de certaines stratégies ne pourrait pas réactiver une dépendance.

Prise en charge de la douleur postopératoire chez le patient toxicomane

Régis Fuzier, Anne-Laure Berthelot, A.-S. Richez

Département d'Anesthésie-Réanimation. Service Orthopédie. CHU Purpan. Toulouse

Depuis 30 ans, la prise en charge de la douleur postopératoire a évolué : après la période de réticence à recourir aux dérivés morphiniques de peur d'induire des toxicomanies dans les années 70, une prise de conscience de l'importance de l'analgésie a conduit à faire évaluer cette dernière par le patient et non plus par le soignant et à administrer très largement, voire systématiquement de fortes doses de morphine (années 1980 et début 1990). L'arrivée sur le marché de nouveaux opiacés à demi-vie courte et très puissant (rémifentanyl) a permis de découvrir que les opiacés pouvaient être responsables de douleurs postopératoires immédiates (hyperalgésie, allodynie), pouvant elles-mêmes être à l'origine d'une chronicisation de la douleur. Depuis la fin des années 1990 et le début des années 2000, l'arsenal thérapeutique s'est élargi avec l'utilisation de nouveaux médicaments permettant de lutter contre ces phénomènes d'hyperalgésie, par une action notamment sur les récepteurs NMDA.

En revanche, la prise en charge analgésique du patient toxicomane pose toujours autant de problèmes et cela pour plusieurs raisons : le peu de données dans la littérature, les problèmes d'interférences entre les médicaments utilisés en anesthésie et en analgésie avec les traitements de substitution, les différentes variétés de toxicomanies (en cours, toxicomanie sevrée, ancien toxicomane, ...) et l'absence de formation suffisante du personnel soignant pour ce type de patients. Ainsi, chaque médecin est livré à lui-même et la prise en charge analgésique est tant bien que mal adaptée à chaque cas.

Cette hétérogénéité de la prise en charge de la douleur nous a conduit à entreprendre une évaluation de nos pratiques au sein du service d'orthopédie, en collaboration avec le CEIP et l'équipe de liaison d'addictologie. Cette évaluation va se dérouler en 3 étapes.

La première étape est en cours. Elle consiste à évaluer la prise en charge des patients toxicomanes hospitalisés dans le service d'orthopédie du CHU de Toulouse sur une période d'environ 6 mois. L'évaluation porte sur le type de toxicomanie, la gestion des traitements de substitution le cas échéant, le type d'anesthésie dont le patient a bénéficié, les modalités de la prise en charge analgésique (recours aux opiacés en particulier), les complications durant l'hospitalisation (apparition d'un syndrome de manque) et à distance de l'hospitalisation, les modifications induites par l'hospitalisation sur la toxicomanie.

La seconde étape consiste, en parallèle, à élaborer des fiches réflexes sur l'analgésie. Chaque chirurgie sera classée selon son caractère douloureux. Une procédure sera proposée pour chaque type de toxicomanie et en fonction du caractère substitué ou non de celle-ci. Ces fiches seront élaborées en collaboration avec le CEIP. Elles incluront l'appel systématique de l'équipe de liaison d'addictologie. L'ensemble des médecins sera informé de la mise en place de ces fiches, ainsi que le personnel soignant des étages. Le but est d'harmoniser nos pratiques.

Enfin, la troisième étape consistera à diffuser les fiches réflexes et à les évaluer. De ce fait, la même évaluation que celle réalisée au cours de la première étape, sera de nouveau entreprise pour une nouvelle période de 6 mois, avec suivi au cours de l'hospitalisation et à distance de celle-ci.

Ainsi, cette démarche devrait permettre de: répondre à l'attente des patients et du personnel soignant sur la prise en charge de la douleur chez le toxicomane, d'harmoniser nos pratiques analgésiques, d'assurer un suivi avec l'équipe de liaison, et enfin de vérifier les répercussions de l'hospitalisation sur la toxicomanie.

Conséquences sur le traitement de substitution aux opiacés de la prise en charge de la douleur : projet régional

Dr Anne Roussin, CEIP Toulouse

A l'heure actuelle, il n'existe pas en France de consensus sur les stratégies pharmacologiques de prise en charge de la douleur aiguë chez les sujets sous médicament de substitution aux opiacés (buprénorphine ou méthadone). Les recommandations des revues publiées sur ce sujet ne reposent pas sur des études cliniques ad hoc, et reposent le plus souvent sur des expériences personnelles.

Des données de la littérature suggèrent qu'une analgésie insuffisante peut conduire à une chronicisation de la douleur conduisant à une réactivation d'un comportement addictif se traduisant par une consommation de substances illicites et/ou une automédication par antalgiques. A l'opposé, on peut s'interroger sur le risque de développement d'une addiction iatrogène lors de l'utilisation d'analgésiques opioïdes dans la douleur aiguë chez des sujets ayant des antécédents d'abus et de dépendance à des substances psychoactives. L'objectif principal de l'étude est de comparer l'efficacité du traitement de substitution de la dépendance aux opiacés selon la survenue d'un phénomène douloureux aigu lors d'une hospitalisation nécessitant une prise en charge antalgique chez des patients dépendants aux opiacés et stabilisés sous médicament de substitution. Les caractéristiques des traitements antalgiques réalisés et l'évaluation de la douleur en postopératoire et posthospitalisation constitueront des critères secondaires à visée descriptive. Cette étude pharmacoépidémiologique est une étude observationnelle de cohorte constituée de patients dépendants aux opiacés et substitués par méthadone ou buprénorphine. Elle est basée sur une comparaison exposé/non exposé, l'exposition étant définie par la présence d'un phénomène douloureux aigu dans le cadre d'une hospitalisation. Les patients seront suivis dans le cadre de leur prise en charge habituelle. La durée de suivi pour chaque sujet sera au minimum de 6 mois. Ce travail devrait permettre une avancée dans l'offre de soins aux patients sous traitement de substitution aux opiacés tout en limitant le risque de rechute dans le processus de dépendance.

Les notifications spontanées des cas d'abus et de pharmacodépendance au CEIP de Toulouse, évolution de 2004 à 2006

Dr Anne Roussin, CEIP de Toulouse

Le réseau national des CEIP recueille et évalue les données cliniques des notifications spontanées des cas anonymes d'abus et de dépendance à des substances, médicaments ou plantes psychoactives (à l'exception de l'alcool et du tabac). Ces notifications sont obligatoires de la part des professionnels de santé. L'évaluation de ces données cliniques :

- est une aide à la décision publique dans le domaine sanitaire et social (alerte sanitaire, réduction des risques, prévention),
- et conduit à une information sur le potentiel d'abus et de dépendance de substances ainsi que sur les contextes d'usage ainsi que les risques de santé publique.

A- Concernant les médicaments, que faut-il déclarer ?

1- Abus/dépendance à des médicaments initialement prescrits pour raison médicale :

Ces cas représentent une forte proportion des notifications spontanées et sont caractérisés par une perte de contrôle de la consommation de la substance, avec parfois :

- une consommation de quantités anormalement élevées,
- en association avec d'autres substances psychoactives,
- la recherche d'autres moyens pour obtenir la substance (pratique du nomadisme médical et pharmaceutique, falsification d'ordonnance,...)

2- Abus/dépendance à des médicaments d'emblée détournés de leur usage thérapeutique à des fins psychoactives avérées ou potentielles

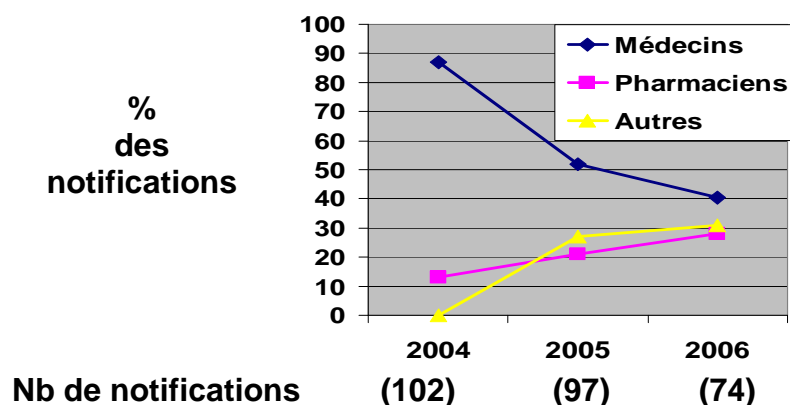
3- Mésusage de médicaments :

Utilisation du médicament dans d'autres conditions que celles de l'AMM (par exemple autre voie d'administration).

4- Syndromes de sevrage :

Il est important de déclarer les syndromes de sevrage inattendus.

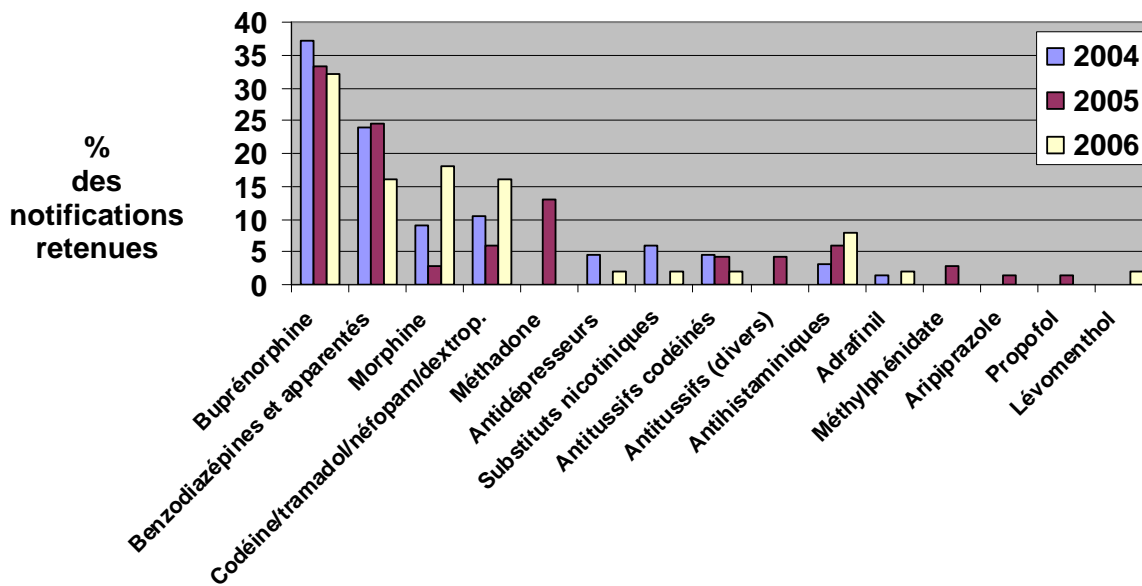
B- Origine des notifications spontanées au CEIP de Toulouse



Depuis 3 ans, le nombre de notifications au CEIP de Toulouse diminue et en particulier de la part des médecins.

C- Notifications spontanées concernant des médicaments

Notifications retenues
 2004 : 67 2005 : 69 2006 : 50



La buprénorphine ainsi que les benzodiazépines et substances apparentées (zolpidem et zopiclone) sont les médicaments les plus cités. Dans la plupart des cas d'abus/dépendance, les médicaments ont été initialement prescrits pour une raison médicale précise puis la consommation a dérapé, avec une augmentation (parfois considérable) de la quantité et de la fréquence de consommation. C'est en particulier le cas pour les antalgiques comme la codéine, le tramadol ou la morphine, pour lesquels la pseudo addiction observée résulte probablement d'une prise en charge insuffisante ou inadaptée de la douleur.

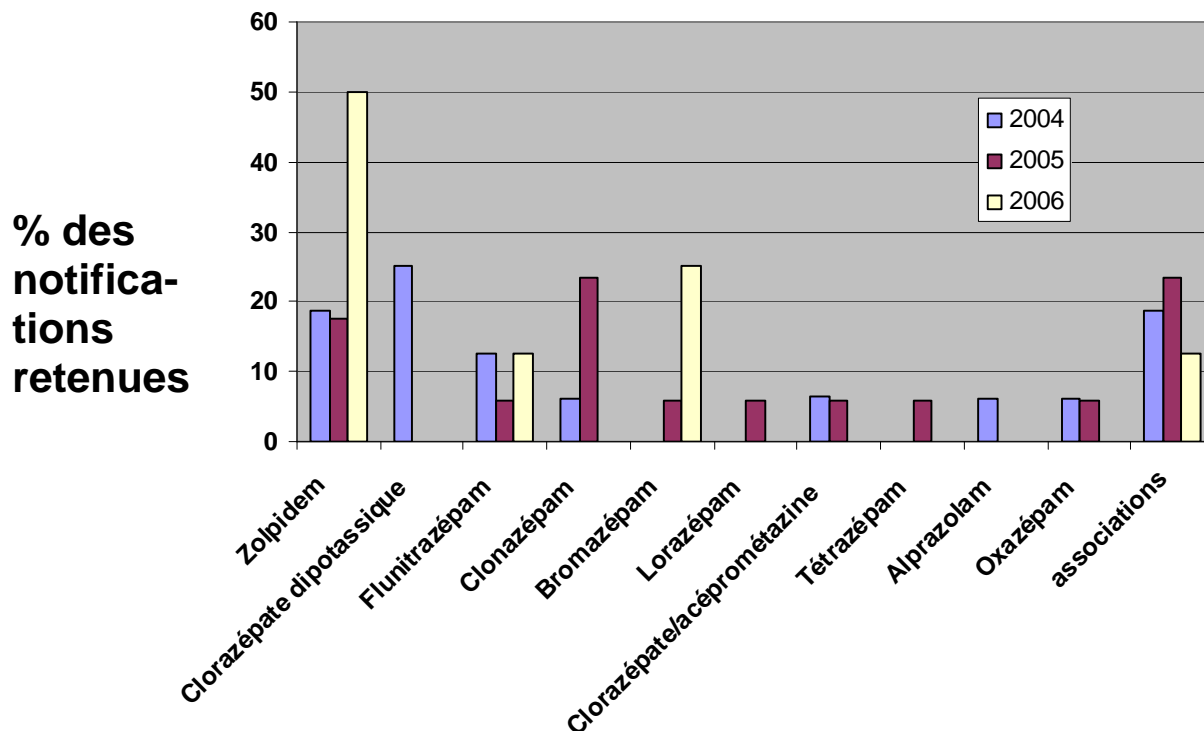
A l'inverse, les psychostimulants sont abusés à des fins psychoactives dès le début de la consommation. Ainsi des consommations très élevées ont été rapportées pour l'adrafinil (60 comprimés/jour), la méthylphénidate (20 à 30 comprimés/jour) ou encore l'aripiprazole.

Un cas de décès lié à une consommation abusive de propofol a été notifié.

La majorité des notifications concernant la buprénorphine portent sur le mésusage de ce médicament en particulier le changement de la voie d'administration. En effet, la buprénorphine est parfois fumée, sniffée ou encore injectée par voie intra artérielle (ayant entraîné une thrombose). Le changement de voie d'administration de la buprénorphine est le plus souvent représenté par la voie intraveineuse qui peut conduire à des complications infectieuses parfois inattendues, telle une candidose généralisée.

C- Notifications spontanées concernant les benzodiazépines et apparentés (zolpidem) :

Notifications retenues
2004 : 16 2005 : 17 2006 : 8



Les notifications concernant le zolpidem montrent que ce médicament est abusé (jusqu'à 100 comprimés par jour) ou qu'il est consommé à des doses thérapeutiques (ou juste au-dessus de la dose thérapeutique) mais pendant des périodes très longues. Dans ce dernier cas il existe une pharmacodépendance révélée par la pratique du nomadisme médical ou pharmaceutique ou encore la falsification d'ordonnances.

Des cas de sevrages très difficiles ont été rapportés pour le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam.

Notons enfin que, depuis les changements de réglementation concernant le Flunitrazépam, il fait encore l'objet d'une consommation abusive résiduelle.

C- Notifications spontanées concernant des substances autres que des médicaments :

Les cas d'abus ou de pharmacodépendance graves de substances non médicamenteuses sont plus rarement rapportés que dans le cas des médicaments. Cependant, la gravité des cas présentés ci-dessous illustrent l'importance de les signaler au CEIP régional car leur analyse au plan national par le réseau des CEIP peut permettre de mettre en place une information objective sur les risques encourus par ces consommations.

| cannabis | cocaïne | datura | spray dépous- siérant |
|-----------------------------------|--|---|---|
| * Délire, agressivité | | * Confusion et mydriase | |
| * Dépendance | * délire atropinique avec « cristalline » | | |
| * TS lors du sevrage | * fumée (AVC ischémique et endocardite infectieuse) | | |
| * Suspicion de synd de sevrage | * bouffée délirante aiguë | | |
| | * iv (+ héroïne iv) et veinite du membre sup | | |
| | * iv (+ Buprénorphine iv) et ostéoarthrite | * Graves effets indésirables atropiniques | * Malaise dû au cannabis suivi d'un SRA attribué au sniff de spray dépoussié- rant |

D- Intérêts de l'évaluation de la pharmacodépendance à des substances psychoactives :

L'évaluation par le réseau des CEIP de l'abus et de la dépendance à des substances psychoactives conduit à des modifications d'ordre :

- **galénique** (par exemple la Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes a émis un avis défavorable à l'AMM pour forme effervescente de zolpidem),
- **réglementaire pour la prescription** (utilisation d'ordonnances sécurisées pour la buprénorphine),
- **durée de délivrance** (exemple du Tranxène® 20 mg),
- de l'information (ajout de la mention du risque de pharmacodépendance dans l'AMM : Acupan®, Stablon®, zolpidem et zopiclone),
- **suppression de certains dosages** (exemple du Tranxène® 50 mg)
- **retrait de spécialités** (Survector®),
- **classement** (l'ayahuasca ou encore l'iboga ont récemment été classées dans la catégorie des stupéfiants)

E- Conclusion :

L'amélioration de la prise en charge des sujets pharmacodépendants nécessite une meilleure connaissance du potentiel d'abus et de dépendance des substances à effet psychotrope. Les professionnels de santé, et en particulier les médecins et les pharmaciens, jouent un rôle essentiel pour identifier les abus et dépendances et doivent les notifier aux CEIP qui en font ensuite l'analyse. La notification est essentielle pour, qu'en retour, les CEIP puissent apporter une information de qualité aider à la prise de décision.

Evaluation de la gravité en pharmacodépendance

Caroline VICTORRI-VIGNEAU, Pascale JOLLIET, CEIP de Nantes

Les CEIPs ont une mission de recueil et d'évaluation des cas d'abus et de pharmacodépendance. Une fois les notifications recueillies, les CEIPs vont devoir « évaluer » les cas déclarés. Cette évaluation présente plusieurs spécificités : il ne s'agit pas, comme en pharmacovigilance, d'identifier et d'imputer un effet indésirable, mais il faut quantifier un comportement lié à une substance ou un médicament, allant de l'usage, l'usage à risque, l'abus puis la pharmacodépendance. Notons que pour les médicaments, cette succession de paliers n'est pas systématique.

Pour les notifications spontanées, il n'existe pas à ce jour de méthode permettant une évaluation commune aux différents centres. Chaque centre recueille les notifications des professionnels du territoire sur lequel il est implanté, et les évalue. Or une harmonisation de la lecture des cas et la mise en place d'une évaluation commune de la gravité des pharmacodépendances notifiées est indispensable. Il est nécessaire que tous les CEIP puissent extraire des notifications, qualitativement et quantitativement variables, qu'ils reçoivent des informations pertinentes et constituant un réel apport pour l'évaluation du potentiel de pharmacodépendance des médicaments et substances; Il ne s'agit pas, à partir des notifications, de réaliser une évaluation clinique du patient. En effet, les caractéristiques multifactorielles des comportements de consommations rendent inévitablement imparfaites et insuffisantes les échelles trop simples, et inutilisables en pratique courante les échelles trop complexes. Il est nécessaire de pouvoir évaluer les cas de pharmacodépendance en se basant sur des critères d'évaluation simples, faciles à mesurer, bien compris et pertinents.

Le CEIP de Nantes a créé pour l'analyse de ses dossiers un score d'évaluation de la gravité des pharmacodépendances basé sur les informations colligées grâce à un questionnaire qui évalue d'une part les signes physiques et compulsifs de la dépendance et d'autre part les conséquences dommageables, repérables dans les notifications transmises par les professionnels de santé. L'élaboration de ce questionnaire repose sur les items de la définition du DSM-IV de la dépendance, auxquels a été ajouté un item concernant le comportement éventuel de « transgression » du patient, qui est d'ailleurs souvent à l'origine de la notification par les professionnels de santé. Ce score permet de caractériser la gravité du comportement indépendamment du potentiel de dépendance avéré des substances ; il améliore l'interprétation que les CEIP peuvent avoir de leurs notifications.

Les données cliniques ainsi fournies par le score lors de l'évaluation et du suivi des notifications sont tout à fait complémentaires des données émanant des outils officiels des CEIP qui apportent des arguments extrinsèques. Leur association met à disposition de l'évaluation de la pharmacodépendance et de l'abus une clé diagnostique performante.

C. VICTORRI-VIGNEAU, P. JOLLIET. Score de gravité de la pharmacodépendance : proposition d'une grille d'évaluation des notifications des CEIP. *Thérapie*. 2006; 61:517-522

Dosages toxicologiques et pharmacodépendance

Dr Michel Lavit, Laboratoire de Toxicologie, CHU Toulouse

1) MILIEUX BIOLOGIQUES

Le rôle d'un laboratoire de Toxicologie est de rechercher, identifier et doser des xénobiotiques dans les milieux biologiques, dans le cadre d'autolyse, d'accident de la circulation, de suspicion de soumission chimique ou de pharmacodépendance. Les molécules à rechercher sont de plus en plus variées et les concentrations sont de plus en plus faibles, d'où la nécessité de disposer d'outils analytiques performants en terme de sensibilité et de spécificité.

Le **sang** est le milieu biologique privilégié car il permet une approche quantitative et une évaluation de l'imprégnation du sujet pour une substance donnée qui peuvent être corrélés avec des faits ou des comportements, ainsi qu'avec un facteur de gravité ou de pronostic.

Les **urines** représentent un prélèvement complémentaire au prélèvement sanguin. Elles sont disponibles en quantité importante permettant des investigations poussées et ouvrent une fenêtre rétrospective plus ou moins large sur le passé toxicologique d'un individu (2 - 3 jours). Elles sont particulièrement adaptées au dépistage des stupéfiants. Par contre, elles ne présentent que peu d'intérêt sur le plan quantitatif.

Les matrices alternatives sont représentées par les **cheveux**, la **sueur** et la **salive** qui présentent les avantages suivant :

- Augmentation de la fenêtre de détection
- Profil de consommation à long terme
- Adultération difficile
- Recueil non invasif
- Prédominance de la molécule mère mais faibles concentrations
- Utilisées en toxicologie médico-légale

Le cheveu permet d'obtenir le profil de consommation à long terme. Il est principalement utilisé dans le domaine médico-légal.

2) METHODES UTILISEES

Les méthodes analytiques utilisées peuvent être divisées en deux catégories :

Les méthodes de dépistage

Il s'agit de méthodes immunochimiques, faciles à mettre en œuvre car automatisables. Leurs résultats rapides sont compatibles avec l'urgence toxicologique et elles sont relativement peu onéreuses.

Cependant, elles présentent peu de sensibilité et de spécificité et leur domaine d'application est limité.

Les méthodes de confirmation

Il s'agit de méthodes chromatographiques en phase liquide ou gazeuse. Différents couplages sont possibles pour la détection (Spectrométrie de Masse). Elles permettent l'identification et le dosage du toxique en cause et sont performantes car elles permettent une recherche dans le sang.

Cependant, il s'agit d'une technologie complexe peu adaptée à l'urgence.

2.1 Méthodes de dépistage

Les méthodes immunochimiques de dépistage sont effectuées en 2 étapes :

- Fixation compétitive de la substance à doser (Ag) et d'une substance marquée sur des anticorps (Ac) spécifiques
- Révélation de la réaction Ag-Ac grâce au traceur

Spécificité des anticorps utilisés dans les méthodes immunochimiques de dépistage :

- Anticorps à spécificité étroite
 - Dosage de xénobiotiques (Méthadone...)
 - Résultat quantitatif

- Anticorps de classe à spécificité large
 - Dépistage de familles de médicaments (benzodiazépines) ou de substances illicites (amphétamines, opiacés...)
 - Résultat qualitatif
 - Variabilité de réponse des différentes molécules d'une même classe vis à vis de l'Anticorps → Notion de réaction croisée
 - Risque de faux négatifs pour les molécules faiblement détectées
 - Risque de faux positifs par interférence analytique
 - Participation des métabolites à la réaction immunologique

Les tests immunologiques de dépistage sont sensibles aux substances adultérantes utilisées par les toxicomanes pour masquer la positivité des tests.

Complexité du dépistage : l'exemple des benzodiazépines.

Cette famille comprend une vingtaine de composés très proches qui sont largement métabolisés (les métabolites sont souvent actifs). Les demi-vies sont très variables (1 à 100h). Certaines benzodiazépines, comme les nitrobenzodiazépines, sont en plus instables à la fois chimiquement et d'un point de vue métabolique. Les molécules apparentées aux benzodiazépines que sont le zolpidem et la zopiclone ne sont jamais détectées. Enfin, les taux circulants de benzodiazépines sont hétérogènes et de plus, les % de croisement vis-à-vis des anticorps est variables selon les molécules de cette famille. Ainsi, les benzodiazépines peuvent être classées en 4 catégories :

1- Benzodiazépines pour lesquelles les taux circulants sont importants et leur réactivité vis-à-vis de anticorps est également importante. Pour ces médicaments, il n'y a pas de problème de dépistage.

2- Benzodiazépines caractérisées par des taux circulants faibles mais compensation par une forte réactivité vis à vis des anticorps.

3- Les benzodiazépines présentant une faible réactivité vis-à-vis des anticorps mais compensée par des taux circulants importants.

4- Benzodiazépines qui ont une faible réactivité croisée et des taux circulants faibles. Ces médicaments ne sont détectés qu'à des concentrations toxiques.

Les benzodiazépines appartenant à la deuxième et troisième catégorie sont détectés à des concentrations en général supratherapeutiques. Les médicaments de la quatrième catégorie ne sont détectés qu'à des concentrations toxiques. Ceci peut expliquer l'existence de discordances clinico-biologiques.

Ainsi, la mise en évidence de l'alprazolam, clonazépam, flunitrazépam, lormétazépam, lorazépam (lorsque leurs concentrations sont plus faibles que les valeurs toxiques), ou bien du zolpidem et de la zopiclone (qui eux ne sont JAMAIS détectés par les méthodes immunochimiques de dépistage), nécessite la mise en œuvre d'autres techniques analytiques.

TABLEAU I : Hétérogénéité des taux circulants et de la réactivité croisée vis-à-vis des anticorps des benzodiazépines

| | Taux circulants importants (> 100 ng/mL) | Taux circulants faibles (< 100 ng/mL) |
|---------------------------------------|---|--|
| Forte réactivité croisée (> 50 %) | - Diazépam - Nordiazépam - Oxazépam | - Estazolam - Midazolam - Nitrazépam |
| Faible réactivité croisée (< 50 %) | - Bromazépam - Clobazam - Chlordiazépoxyde - Témazépam | - Alprazolam - Clonazépam - Flunitrazépam - Lormétazépam - Lorazépam |

Dépistage des stupéfiants :

Les résultats sont obtenus par rapport à une gamme d'étalonnage avec la notion fondamentale de seuil de positivité, représentant la concentration à partir de laquelle l'échantillon est considéré comme positif pour une substance. Ces seuils de positivité sont préconisés par différentes instances internationales. A titre d'exemple :

- les amphétamines : 300 ng/ml
- le cannabis : 50 ng/ml
- la cocaïne : 300 ng/ml
- les opiacés : 300 ng/ml

Dépistage des opiacés :

Les anticorps anti-opiacés ne reconnaissent que les molécules présentant un noyau morphinane (substances de la partie gauche du Tableau 2) ainsi que leurs métabolites. Les molécules de la partie droite du Tableau 2 ne sont pas détectées. Cependant, pour la buprénorphine, le dextropropoxyphène et la méthadone, il existe des anticorps spécifiques. Par contre, le tramadol et les morphinomimétiques utilisés en anesthésie ne sont jamais détectés.

TABLEAU II : Liste des différents opiacés pouvant être détectés par des anticorps spécifiques ou non

| Substances détectées | Substances non détectées |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Codéine - Ethylmorphine - Dihydrocodéine - Héroïne et 6-MAM - Morphine - Nalorphine - Pholcodine (+ métabolites) | <ul style="list-style-type: none"> - Buprénorphine - Dextroproxyphène - Méthadone - Tramadol - Morphinomimétiques (anesthésie, douleur) |

AC spécifiques

2.2 Méthodes de confirmation

Il est important de disposer de méthodes de confirmation pour faire des discriminations, en particulier entre une prise licite et une prise illicite. La spectrométrie de masse permet de faire cette discrimination. Il est également important de connaître le métabolisme des opiacés avec le rôle central occupé par la morphine en tant que métabolite commun à ces différentes molécules mais aussi à la chaîne métabolique héroïne → 6 monoacétylmorphine → morphine. En effet, l'héroïne présente une demi-vie très brève (de l'ordre de 10 min) et ne peut donc jamais être mise en évidence. Le premier métabolite de l'héroïne, la 6 monoacétylmorphine présente également une demi vie brève, de telle sorte que sa détectabilité dans le sang est d'environ de 2h et de 8h si on considère les urines. La détectabilité sanguine de la morphine est d'environ 12h, et de 1 à 2 jours dans les urines. La détectabilité de la codéine est semblable à celle de la morphine. Par contre, la pholcodine se distingue par une demi-vie beaucoup plus importante et donc une détectabilité plus longue (environ 15 jours).

Le **delta9- THC, principe actif du cannabis**, subit une série d'hydroxylations pour aboutir à un métabolite carboxylique éliminé dans les urines. Le cannabis peut poser quelques problèmes au niveau de l'interprétation des dosages. En effet, les cannabinoïdes sont des molécules très lipophiles qui se stockent dans le tissu adipeux dont ils vont être très progressivement relargués. Il y a donc une élimination urinaire très lente, pouvant rendre compte de la positivité des tests pendant de très nombreux jours. Ce qui représente un problème en médecine légale et montre qu'il est indispensable de disposer d'une technique de confirmation adaptée au sang et dirigée vers le THC. En effet, le THC n'est détectable dans le sang que de 2 à 8 h après la prise, et ceci à des concentrations très faibles (de l'ordre de 2 à 3 ng /ml). Il est éliminé dans les urines sous forme carboxylique, et la détectabilité de ce métabolite peut aller de 1 à 70 jours en fonction des habitudes de consommation du sujet.

La **cocaïne** est difficile à mettre en évidence en raison d'une courte demi-vie et surtout d'une faible stabilité chimique in vitro

TABLEAU III : Détectabilité de la cocaïne et de ses métabolites dans le sang et l'urine

| Substance | T1/2 (h) | Elimination urinaire (%) | Détectabilité sanguine (h) | Détectabilité urinaire | Concentrations de référence (ng/mL) |
|-----------|----------|--------------------------|----------------------------|------------------------|--|
| COC | 1 | 1 - 10 | 1 - 12 | 5 h | - "physiologiques": 100 - 500 (Pasma) - toxiques: 250 - 5 000 (sang) - létales: > 1 000 (sang) |
| BZE | 7.5 | 35 - 55 | 12 - 24 | 2 - 3 j | |
| EME | | 30 - 60 | | | |

Il existe un marqueur de l'exposition au crack qui est l'anhydroecgonine méthylester (AEME).

Les **amphétamines** regroupent de nombreux composés en perpétuelle évolution, en particulier en raison de la facilité de leur synthèse chimique. A côté de l'amphétamine et de la métamphétamine, 4 autres molécules entactogènes peuvent être citées : méthylènedioxyamphétamine (MDA), méthylènedioxyméthamphétamine (MDMA (ecstasy)), méthylènedioxyéthamphétamine (MDEA ou MDE) et méthylbenzodioxazolylbutanamine (MBDB). Comme les benzodiazépines, les amphétamines présentent une grande variabilité de détection selon la spécificité des réactifs et en particulier vis-à-vis de l'ecstasy. Il existe également une augmentation du risque de faux négatifs avec l'émergence croissante de nouvelles drogues de synthèse à usage festif. Enfin, il existe une possibilité d'interférence avec les anorexigènes et les amines sympathomimétiques. Les amphétamines sont éliminées dans les urines essentiellement sous forme inchangée. La détectabilité sanguine est d'environ 12 à 24h et la fenêtre de détection dans les urines peut aller jusqu'à 4 jours. Le temps de demi-vie de l'ecstasy (MDMA) est d'environ 8h. Elle est éliminée dans les urines sous forme inchangée à 65%. Sa détectabilité sanguine est de 6 à 12h et de 3 jours pour les urines.

La fenêtre de détection dépend non seulement du produit recherché, mais également de la technique analytique utilisée et du mode de détection. Par exemple, le zolpidem qui n'est pas détecté en immunochimie, présente une détectabilité de 24h par LC-DAD et de 48 à 96h par LC-MS/MS.

CONCLUSION

Les tests de dépistage jouent un rôle important en toxicologie. Ils fournissent des résultats préliminaires rapides et somme toutes, fiables. Pour une bonne interprétation des résultats, il faut avoir une bonne connaissance des limites des tests. A ce jour, l'outil incontournable des méthodes de confirmation est la spectrométrie de masse, en raison de ses performances. Toutefois, sa mise en œuvre doit se faire en fonction du contexte clinique et des moyens mis à disposition. Le choix de cette méthode doit être raisonné et s'inscrire dans une stratégie analytique.