



HAL
open science

Propriétés antibactériennes in vitro des médicaments opioïdes

Cameron Ceccarini

► **To cite this version:**

Cameron Ceccarini. Propriétés antibactériennes in vitro des médicaments opioïdes. Médecine humaine et pathologie. 2023. dumas-04530428

HAL Id: dumas-04530428

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04530428>

Submitted on 3 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**PROPRIETES ANTIBACTERIENNES IN VITRO
DES MEDICAMENTS OPIOIDES**

Année 2023

Thèse n°42-57-23-34

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant
la Faculté de Chirurgie Dentaire de Nice
Le 14/11/2023 par

Cameron CECCARINI

Née le 14/01/1999 à Cagnes sur Mer (06)
Pour obtenir le grade de :

**DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE
(Diplôme d'État)**

Examineurs :

Madame le Professeur

Madame le Professeur

Madame le Professeur

Madame le Docteur

Laurence LUPI

Isabelle PRECHEUR

Marie-France BERTRAND

Pauline CHAMBON

Président du jury

Directeur de thèse

Assesseur

Assesseur

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Être Suprême, d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de La Médecine Dentaire.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui se passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon Devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'Humanité.

Respectueux et reconnaissant envers les Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Approbation – Improbation

Les opinions émises par les dissertations présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs sans approbation ni improbation (1).

Lu et approuvé,

Vu,
Nice, le

Le Président du jury,
de
d'UCA,

Le Doyen de la Faculté
Chirurgie Dentaire

Professeur

Professeur Laurence LUPI

(1) Les exemplaires destinés à la bibliothèque doivent être obligatoirement signés par le Doyen et par le Président du Jury.

CORPS ENSEIGNANT

56ème section : DEVELOPPEMENT, CROISSANCE ET PREVENTION

Sous-section 01 : ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Professeur des Universités :

Mme MULLER-BOLLA Michèle
Mme CHARAVET Carole

Maître de Conférences des Universités

Mme JOSEPH Clara

Maître de Conférences des Universités Associé

Mme OUEISS Arlette

Chefs de Clinique Assistants

Mme AIEM TORT-ALVAREZ Elodie
M. CAMIA Julien
Mme MASUCCI Caterina

Sous-section 02 : PREVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LEGALE

Professeur des Universités :

Mme LUPI Laurence

Maître de Conférences des Universités

Mme MERIGO Elisabetta
Mme BORSA Leslie

Chefs de Clinique Assistants

Mme FRENDI Marie

57ème section : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Sous-section 01 : CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE

Professeur des Universités :

Mme DRIDI Sophie Myriam
Mme PRECHEUR-SABLAYROLLES Isabelle
Mme VINCENT-BUGNAS Séverine

Maître de Conférences des Universités :

M. COCHAIS Patrice
Mme RAYBAUD Hélène
Mme VOHA Christine

Chefs de Clinique Assistants

M. GAUDARD Mathias
Mme NAMAN Eve
M. BONNICI Quentin

58ème section : REHABILITATION ORALE

Sous-section 01 : DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Professeur des Universités

Mme BERTRAND Marie-France
M. BOLLA Marc
Mme BRULAT-BOUCHARD Nathalie
Mme LASSAUZAY Claire
Mme EHRMANN Elodie

Professeur des Universités Associé

M. DOUGHAN Bassel

Professeur des Universités Emérite :

M. ROCCA Jean-Paul

Maître de Conférences des Universités

M. CEINOS Romain
M. LAPLANCHE Olivier
M. LEFORESTIER Eric
Mme POUYSSEGUR-ROUGIER Valérie

Chefs de Clinique Assistants

Mme ABID Sarah
Mme BECQUART Mathilde
M. BONNET Nicolas
M. CEPPA Franck
M. DUBROMEZ Julien
M. GIRODONGO Alexandre
Mme GROSSI Vanina
Mme DUBOIS Margaux
Mme BERNABEU Marie

Remerciements aux membres du jury,

A Madame le Professeur Laurence LUPI

**Docteur en chirurgie dentaire
Docteur de l'université de Nice Sophia-Antipolis
Professeur des universités, Praticien hospitalier**

Vous remplissez à merveille le rôle de doyen dans notre chère université. Votre gentillesse et votre soutien m'ont toujours été d'une grande aide. J'ai beaucoup aimé passer quelques vacances avec vous et vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris.

Veillez trouver ici l'expression d'une grande gratitude et d'une profonde estime.

A Madame le Professeur Isabelle PRECHEUR-SABLAYROLLES

**Docteur en chirurgie dentaire
Docteur de l'université de Nice Sophia-Antipolis
Professeur des universités, Praticien hospitalier**

Je vous remercie profondément d'avoir accepté le rôle de directrice de thèse. Vous m'avez beaucoup aidé tout au long de la réalisation de celle-ci et j'ai pris énormément de plaisir à la réaliser. J'ai également beaucoup apprécié de travailler à vos côtés à l'Archet et j'ai une grande estime pour la détermination et le sérieux dont vous faites preuve lors de votre travail.

Les cours avec vous étaient très instructifs, j'ai adoré assister à chacun d'entre eux.

Veillez accepter mes sincères remerciements et ma vive gratitude à votre égard.

A Madame le Professeur Marie-France BERTRAND

Docteur en chirurgie dentaire
Docteur de l'université de Nice Sophia-Antipolis
Professeur des universités, Praticien hospitalier

Je suis très heureuse que vous ayez accepté de siéger au sein de ce jury. Vous avez toujours été présente à l'hôpital et à la faculté lorsque j'avais des questions et des appréhensions et je vous en remercie beaucoup pour cela.

Veillez trouver ici la marque d'un profond respect.

A Madame le Docteur CHAMBON

Docteur en chirurgie dentaire
Docteur de l'université de Nice Sophia-Antipolis
Praticien hospitalier

J'ai adoré travailler à tes côtés tout au long de ma 6^{ème} année en tant qu'aide TP de prothèse. Ta gentillesse et ton écoute m'ont beaucoup marquée et je te remercie pour l'aide que tu m'as apportée au CHU lorsque j'en avais besoin.

Merci pour tout Pauline, la meilleure assistante de TP !

Au Docteur Rémy Collomp
Responsable de la Pharmacie du CHU de Nice

Je vous remercie de m'avoir donné les médicaments opioïdes, que grâce à vous j'ai pu tester pour réaliser ce travail.

Au Professeur Raymond Ruimy
Responsable du laboratoire de Bactériologie du CHU de Nice

Je vous remercie, vous et votre équipe (et Ryan notamment) de m'avoir donné les souches bactériennes de référence et de m'avoir autorisée à travailler au laboratoire de bactériologie de l'hôpital l'Archet.

Au Docteur Alain Doglio
Directeur du laboratoire MICORALIS EA 7354 à la faculté de chirurgie-Dentaire de Nice

Veillez trouver ici mes remerciements pour m'avoir laissé l'accès au laboratoire Micoralis tout au long de la réalisation de ma thèse.

Remerciements pour la famille et les amis :

A ma famille :

Maman, tu m'as encouragé depuis le début sans jamais douter de moi, en m'encourageant à chaque instant, surtout lors de cette année de PACES très compliquée « Demain c'est mai ! ». Je t'aime fort et je serai toujours là pour toi.

Papa, merci d'avoir été là pour moi durant toutes ces années, je n'aurais pas réussi sans toi. Je t'aime !

Le petit nain, merci d'avoir été un frère à l'écoute quand j'en avais besoin dans mes moments compliqués, ça m'a beaucoup aidé à avancer même si on continuera à se prendre la tête pour la vie !

Mamie, tu as été d'une grande aide pendant toutes ces années, tu m'as aidé à surmonter mes périodes difficiles en étant toujours positive et à l'écoute envers moi, comme un soleil parmi les nuages !

Mémé et Pépé, merci d'avoir été là pour moi pendant ces longues années d'études. Vos petits plats et votre jambon de Corse m'ont toujours régaler et donné la bonne humeur !

Elisa et anaïs, merci d'avoir cru en moi mes couzz favorites !

A toute ma famille, merci à vous tous je vous aime !

A mes amis :

Borhen, mon meilleur ami depuis la PACES, également mon binôme à l'hôpital, tu es le meilleur ami que tout le monde voudrait. Tu as su m'épauler à l'hôpital (pas tout le temps mais on ne dira rien) et c'est comme cela que nous sommes devenu le binôme de choc que ce soit au plan professionnel qu'au plan amical. Tu as toujours réussi à avoir les meilleures idées pour mes cadeaux d'anniversaire, merci pour tout. (N'oublie pas la promesse de nos 30 ans, ça risque d'arriver vite..!)

A notre trio :

Lina, on est très vite devenues meilleures amies et c'est quelque chose qui compte beaucoup pour moi, on est le duo blonde-brune pour toujours !

Nina, nos délires m'ont toujours donné le sourire, tout comme notre rencontre pour le moins inattendue !

A mes amis de la fac, ça a été super de partagés tous ces moments avec vous. Ces randonnées, ces week-ends chalets où je n'ai même pas réussi à passer la plus facile des pistes de ski sans faire une crise de panique, à ces soirées chez Julie qui ont toujours fini de la pire des manières !

A mes amis de la plage, on passe toujours de supers moments ensemble sans que rien ne change et c'est parfait comme ça.

A mes amis de l'escalade, merci de m'encourager quand je passe des bleues, sans les bêtises en fin de séance l'escalade ne serait pas aussi drôle !

Sommaire

1. INTRODUCTION	8
2. REVUE DE LA LITTERATURE	10
2.1 Les médicaments opioïdes	10
2.1.1 Historique.....	10
2.1.2 Opium, opiacés et opioïdes	12
2.1.3 Rappels sur la douleur.....	15
2.2 La dépendance aux opioïdes	21
2.2.1 Généralités sur la dépendance aux opioïdes	21
2.2.2 Intoxication chronique aux opioïdes et syndrome de sevrage	23
2.2.3 Surdose d’opioïdes.....	25
2.2.4 La réduction des risques et des dommages	25
2.3 Impact de la consommation chronique d’opioïdes au niveau bucco-dentaire	27
2.3.1 Aspects cliniques	27
2.3.2 Le rôle du chirurgien-dentiste.....	31
Hypothèse et objectif de ce travail	33
3. MATERIEL ET METHODE.....	34
3.1 Médicaments opioïdes testés.....	34
3.2 Souches bactériennes testées	35
3.3 La méthode de diffusion en puits sur gélose	37
4. RESULTATS	38
4.1 Médicaments testés	38
4.2 Résultats des tests d’inhibition.....	43
5. DISCUSSION	47
5.1 Protocole opératoire	47
5.2 Résultats des tests d’inhibition.....	48
5.3 Applications	49
6. CONCLUSIONS.....	51
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52
8. LISTE DES TABLEAUX.....	55
9. LISTE DES FIGURES	56
Annexe 1. Mésusage des antalgiques opioïdes : état des lieux en 2019 (ANSM)	58
Annexe 2. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) (D’après Vidal, mise à jour : 13 mars 2023).....	59

1. INTRODUCTION

Les consommateurs de substances psychoactives ont souvent un état dentaire très dégradé, avec des caries multiples et une parodontite qui se déclare de façon précoce. En général, le contexte des addictions favorise ce mauvais état dentaire, à cause de la consommation simultanée ou décalée de tabac, de cannabis et d'autres drogues illicites, d'alcool et de sodas (boissons acides et sucrées), ainsi qu'un usage détourné de médicaments psychotropes, une alimentation déséquilibrée avec beaucoup de sucres, une hygiène bucco-dentaire très négligée voire inexistante, une phobie du dentiste, des troubles psychiatriques qui relèguent au second plan l'état de santé, des difficultés matérielles, une désocialisation, un renoncement à l'esthétique, etc. La dégradation de l'état dentaire est particulièrement sévère chez les consommateurs d'amphétamines, d'héroïne et de cannabis, car ces substances provoquent une sécheresse buccale. Les malades qui prennent des médicaments inducteurs de sécheresse buccale ont aussi un risque augmenté de parodontite, de candidose orale et de caries du collet.

Lors d'une précédente étude, l'équipe du laboratoire Micoralis UPR 7354 à la faculté de chirurgie-dentaire de Nice a montré que de nombreux médicaments avaient des propriétés antibactériennes et antifongiques intrinsèques *in vitro*. Cet effet antimicrobien pourrait déséquilibrer le microbiote oral et favoriser l'apparition de caries du collet et aggraver l'état parodontal. En effet, de nombreux médicaments sont au contact du microbiote oral, parce qu'ils ont une excrétion salivaire ou qu'ils restent longtemps dans la bouche en cas de troubles de la déglutition. La prise de certains médicaments pourrait donc contribuer à expliquer le mauvais état bucco-dentaire des personnes âgées et des malades polymédiqués.

Lors de ce travail préliminaire, 30 médicaments ont été testés. Il s'agissait des 30 médicaments les plus prescrits dans des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). Un effet antimicrobien intrinsèque a été particulièrement observé avec des médicaments ayant des formules chimiques très différentes, comme par exemple le paracétamol, l'aspirine, le furosémide, la lévothyroxine, l'amlodipine ou l'alprazolam. Chaque médicament testé avait un profil antibactérien et antifongique spécifique. Mais il n'y avait aucun médicament opioïde dans la liste des 30 médicaments testés.

L'hypothèse de ce travail de thèse était que les opiacés en général, et l'héroïne en particulier, pourraient avoir des propriétés antimicrobiennes intrinsèques, ce qui déstabiliserait l'écosystème oral en faveur d'une flore hautement cariogène.

L'objectif de ce travail était de rechercher, sur le même modèle, si des médicaments opioïdes avaient un effet antibactérien intrinsèque. Comme l'héroïne est une substance illicite, nous n'avons pas pu la tester, mais nous avons testé des médicaments opioïdes qui avaient une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

2. REVUE DE LA LITTÉRATURE

2.1 Les médicaments opioïdes

2.1.1 Historique

L'opium, du latin *opium*, du grec *opion*, suc de pavot, de *opos*, suc. L'opium est le latex desséché, obtenu en incisant la capsule encore verte du pavot somnifère, *Papaver somniferum* L., Papaveraceae [Bruneton, 2016]. Les pavots sont des plantes annuelles originaires d'Orient. *Papaver somniferum* a deux variétés, le pavot blanc et le pavot bleu ou noir.

Le pavot blanc, *P. somniferum* var. *album*, a une corolle blanche ou grise et il contient des graines blanches ou jaune pâle. L'opium est le latex du pavot blanc, qui est utilisé historiquement comme médicament pour combattre la toux, les diarrhées et la douleur, en augmentant le seuil de perception de la douleur. Il est aussi utilisé comme substance psychotrope et à une dose létale comme poison. Ses principaux effets indésirables sont la dépression respiratoire avec risque de décès, la constipation, une contraction des pupilles (myosis) et la dépendance, qui survient très vite. Seuls *P. somniferum* et *P. somniferum* subsp. *setigerum* produisent de la morphine. La culture du pavot somnifère est interdite en France [Blache, 1840 ; Bruneton, 2016] (Figure 1).

Figure 1. *Papaver somniferum* var. *album*, ou pavot blanc, qui donne l'opium. A gauche : fleur. A droite : capsule incisée et graines.



<https://tse4.mm.bing.net/th?id=OIP.BTuXkVWjnmOELK-g-1oIQAAAA&pid=Api&P=0&h=180>



<https://tse3.explicit.bing.net/th?id=OIP.Vvjm2AGj23uzRC9sThIMCgAAAA&pid=Api&P=0&h=180>

Le pavot noir, *P. somniferum var. nigrum*, a une corolle rouge violacée et il contient des graines noires. Sa culture est autorisée en France. Les graines du pavot noir sont comestibles et non toxiques : elles sont utilisées notamment en boulangerie, ou pressées pour donner une huile, appelée huile d'œillette. L'huile de première pression est utilisée pour l'alimentation et l'huile de seconde pression est utilisée comme siccatif dans les peintures, pour en accélérer le séchage. Les esters éthyliques des acides gras de l'huile d'œillette sont utilisés comme opacifiant en radiologie (lymphographie, fistulographie, sialographie) (Lipiodol®). Le pavot noir est cultivé en Europe depuis le Néolithique récent, c'est-à-dire depuis environ 4500 ans, pour la valeur alimentaire de ses graines (Figure 2) [Bruneton, 2016 ; Vidal, 2023].

Figure 2. *Papaver somniferum var. nigrum*, ou pavot noir : il ne produit pas d'opium ni d'alcaloïde opiacé. A gauche : fleur. A droite : capsule incisée et graines.



https://tse3.mm.bing.net/th?id=OIP.aU_gq7FguEx5D2QoVSnlQHaHa&pid=Api&P=0&h=180



<https://tse2.mm.bing.net/th?id=OIP.G0m8nbms35EMGIJk5WiAwwHaE8&pid=Api&P=0&h=180>

Enfin, *Papaver rhoeas* L. ou coquelicot est une plante sauvage originaire du bassin méditerranéen oriental, qui s'est associée aux cultures céréalières. Très commune en Europe, elle s'est répandue en Asie et en Amérique du Nord. Il existe également des variétés ornementales de pavot *P. rhoeas*, qui ont été développées pour l'horticulture. Aucune variété de *P. rhoeas* ne produit d'opium ni d'alcaloïde opiacé (Figure 3).

Figure 3. *Papaver rhoeas*, ou coquelicot : il ne produit pas d'opium ni d'alcaloïde opiacé.



[https://img.crocdn.co.uk/images/products2/pl/10/00/00/09/pl1000000958.jpg?width=940&heigh
t=940](https://img.crocdn.co.uk/images/products2/pl/10/00/00/09/pl1000000958.jpg?width=940&height=940)

D'après les médecins de l'Antiquité gréco-romaine, l'opium est le médicament dont l'usage est le plus ancien. Jusqu'au début du XX^{ème} siècle en Europe, l'opium était utilisé sous forme de poudre et de préparations obtenues au moyen :

- de l'eau : pilules, pommades, collyres à visée antalgique et sirops (antalgiques et antitussifs),
- d'alcool : teinture, élixir parégorique (un antidiarrhéique),
- de vin, c'est-à-dire extraction par l'alcool et par l'acide : vin d'opium, laudanum (utilisé comme antalgique et antidiarrhéique),
- de vinaigre (acide : vinaigre d'opium) [Blache, 1840].

En France, les produits opiacés sont sous contrôle depuis 1845. En 2023, la poudre d'opium, la teinture d'opium, les opiacés et les opioïdes, c'est-à-dire tous les « opioïdes » au sens large, qui sont autorisés en France sont réservés à un usage pharmacologique et ils sont interdits à la vente sans ordonnance. L'héroïne, les opiacés autorisés obtenus sans ordonnance et tous les autres opiacés relèvent d'un usage illicite.

2.1.2 Opium, opiacés et opioïdes

2.1.2.1 Opium

L'opium est une pâte de saveur piquante et amère, qui a une odeur caractéristique. L'opium contient 10 à 15 % d'eau, environ 20 % de sucres, des acides organiques et 10 à 20 % d'alcaloïdes, qui sont les principes actifs. Les alcaloïdes sont des composés basiques de structure complexe. Ce sont des métabolites secondaires des plantes, mais leur rôle est en général inconnu. Ils pourraient servir à la

défense de la plante contre ses prédateurs, de substance de réserve ou de régulateurs de croissance, par exemple [Bruneton, 2016].

Les principaux alcaloïdes de l'opium sont la morphine (10 % à 12 %), la codéine (2 %), la noscapine ou L-narcotine (2 à 10 %), la thébaïne, la néopine, la codéinone, l'oripavine, etc. La concentration des autres alcaloïdes ne dépasse pas 1 %. Dans la plante, la codéine et la thébaïne sont des précurseurs de la biosynthèse de la morphine [Bruneton, 2016].

En France en 2023, l'opium est encore utilisé comme médicament sous forme de poudre et de teinture. La teinture d'opium est utilisée comme antidiarrhéique. La poudre d'opium est utilisée comme antalgique, associée au paracétamol ou à des anti-inflammatoires non stéroïdiens [Vidal, 2023].

2.1.2.2 Dérivés naturels de l'opium

En France en 2023, les seuls dérivés naturels de l'opium autorisés sont la morphine, la codéine et la noscapine [Vidal, 2023]. L'essentiel de la morphine purifiée à partir de l'opium est utilisé pour la fabrication des dérivés pharmacologiques, y compris la codéine.

Morphine

Morphine, du grec *Morphée*, qui était dans la mythologie le dieu des songes, fils du Sommeil et de la Nuit. La morphine a été découverte par Séguin en 1816 et caractérisée par Sertürner la même année. La morphine purifiée est inodore mais très amère. Son métabolisme va être réalisé de façon importante par le foie, avec une demi-vie variant de 2 à 6 h. Elle est détectable dans les urines 24 à 72 h après la dernière prise. Elle a des effets centraux et périphériques :

- Effet antalgique : la morphine élève le seuil de perception de la douleur, avec un effet psychodysléptique car elle provoque une certaine indifférence à l'égard de la douleur. Elle provoque des troubles psychiques (euphorie, somnolence).
- Effets respiratoires : la morphine déprime les centres respiratoires bulbaires et diminue leur sensibilité au dioxyde de carbone et à l'hypoxie. Elle déprime aussi le centre de la toux. A forte dose, elle provoque une bradypnée et un rythme respiratoire irrégulier, puis la mort.
- Effets digestifs : la morphine peut provoquer des vomissements, par action sur les muscles lisses. Elle diminue le tonus des fibres longitudinales et augmente celui des sphincters, ce qui provoque une constipation durable.
- Autres ophtalmologiques : la morphine provoque un myosis [Bruneton, 2016 ; Vidal, 2023].

D'après Braka, 2011, « *en cas de toxicomanie, la morphine va servir dans de nombreux cas à substituer l'héroïne. En effet, plus de 80 % des usagers de la morphine la consomment dans un but extra-thérapeutique ou substitutif. Seulement moins de 20 % des usagers consomment la morphine à des fins thérapeutiques exclusifs. Ces consommateurs sont généralement soit d'anciens héroïnomanes de plus de 30 ans, soit des jeunes précaires ayant entre 18 et 25 ans. Son effet est semblable à celui de l'héroïne* » [Braka, 2011].

Codéine

Codéine, du grec *kôdeia*, tête de pavot. La codéine a été découverte en 1832 par Robiquet. La codéine a un effet antitussif dû à une légère dépression des centres respiratoires. Elle diminue les sécrétions et provoque une légère bronchoconstriction (action sur les muscles lisses). La codéine est aussi un antalgique, mais moins puissant que la morphine. Elle a cependant un effet synergique avec le paracétamol et certains antiinflammatoires non stéroïdiens, qui prolonge l'effet antalgique dans le temps [Bruneton, 2016 ; Vidal, 2023].

D'après Braka, 2011 : « *seulement 5 à 10 % de la codéine est métabolisée en morphine en fonction du polymorphisme génétique du gène CYP2D6. Une surconsommation de codéine n'augmente pas l'effet antalgique, elle augmente seulement les effets secondaires. Certains médicaments comportant de la codéine sont détournés à des fins de toxicomanie, comme le Néocodion™, qui provoque une dépendance importante liée au nombre élevé de comprimés ingérés par les usagers. La codéine utilisée en surdose en association avec le paracétamol peut conduire à une cytolysé hépatique. Cette substance représente la substance de choix des héroïnomanes pour une auto-substitution occasionnelle mais reste moins puissante et addictive que la morphine* » [Braka, 2011]

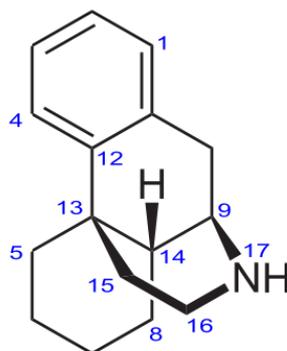
Noscapine

La noscapine est le nom actuel de la narcotine, du grec *narkê*, engourdissement. La narcotine a été découverte par Derosne en 1803. Elle n'est pas dérivée du noyau morphinane, c'est pourquoi elle n'a pas d'effet addictif. Elle ne provoque ni antalgie, ni dépression respiratoire, mais c'est un antitussif (action centrale) et un spasmolytique (action périphérique) [Bruneton, 2016].

2.1.2.3 Opiacés

Les opiacés sont des substances dérivées des alcaloïdes naturels de l'opium, et qui possèdent le squelette morphinane (Figure 4).

Figure 4. Le squelette morphinane, caractéristique de la morphine et des opioïdes hémisynthétiques dérivés de la morphine (D'après Wikipédia, 2023).



Les opiacés, encore appelés alcaloïdes hémisynthétiques, sont des molécules obtenues par modification chimique in vitro de l'un des alcaloïdes naturels de l'opium :

- Dérivés de la morphine : codéine (bien qu'elle existe à l'état naturel dans la plante), dextrométhorphane, éthylmorphine (ou codéthylène), héroïne (substance illicite), hydromorphone, nalbuphine, pholcodine (antitussif retiré du marché français en 2023), etc.
- Dérivé de l'oripavine : buprénorphine.
- Dérivés de la thébaine : oxycodone et naloxone [Vidal, 2023].

Par extension, en clinique tous ces composés sont désignés sous le terme d'opioïdes.

2.1.2.4 Opioïdes

Les opioïdes sont des composés qui ne sont pas chimiquement apparentés aux dérivés naturels de l'opium : ils n'ont pas le squelette morphinane, mais ils ont une action similaire aux opiacés lorsqu'ils se fixent sur les récepteurs des opiacés. Les alcaloïdes de synthèse autorisés en France en 2023 sont le fentanyl, le loperamide, la méthadone, le tapentadol et le tramadol [Vidal, 2023].

2.1.3 Rappels sur la douleur

La douleur est décrite par l'Association Internationale d'Etude de la douleur (IASP) comme étant « *une expérience désagréable, à la fois sensorielle et émotionnelle, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel ou simplement décrit en termes d'un tel dommage* » [Epreuves classantes nationales informatisées, 2020].

2.1.3.1 Les différents types de douleurs

Il existe quatre types de douleurs : les douleurs nociceptives, les douleurs neurogènes, les douleurs psychogènes et les douleurs musculo-squelettiques [Prêcheur, 2023].

Les douleurs nociceptives

Elles touchent les terminaisons nerveuses présentes dans la peau, les vaisseaux, les muqueuses, les os et les tendons et la pulpe des dents. Ces douleurs sont provoquées par un stimulus infectieux, physique (y compris la chirurgie), chimique ou immunitaire. Outre la suppression de la cause de la douleur, lorsqu'elle est possible, la prise en charge relève des médicaments antalgiques ou anti-inflammatoires.

Les douleurs neurogènes

Elles sont dues à des lésions du système nerveux. Il s'agit par exemple des lésions des nerfs ou de la moelle épinière. La prise en charge relève :

- des antidépresseurs : le traitement est sans rapport avec la dépression, mais il sert à contrôler la transmission du message douloureux vers le cerveau,
- des antiépileptiques : le traitement est sans rapport avec l'épilepsie, mais il diminue la propagation de la douleur le long des voies nerveuses.

Les douleurs psychogènes

Sans lésions apparentes, ces douleurs sont causées par des facteurs psychologiques. Le traitement fait appel à des moyens non pharmacologiques, comme la relaxation, la sophrologie, l'hypnose ou l'acupuncture, par exemple.

Les douleurs musculo-squelettiques

Il s'agit des douleurs du dos, des articulations et de contractures musculaires. Le traitement antalgique peut être complété par des mesures mécaniques comme la perte de poids, la kinésithérapie, l'exercice physique, un changement de literie, etc.

D'après les Epreuves classantes nationales informatisées, 2020, sur la douleur et les soins palliatifs, la douleur peut s'exprimer différemment en fonction de sa durée :

- « **Douleur aiguë** : cela peut signifier un signal d'alarme, elle nous permet d'éviter des situations dangereuses utilisant des réflexes de protection (par exemple : mettre la main sur une plaque chaude : on va la retirer quasiment instantanément car la douleur sera le signal d'alarme que le cerveau utilisera pour nous soustraire aux stimuli nocifs) Ce stimulus sensoriel initial est appelé le stimulus nociceptif périphérique.

- **Douleur chronique** : elle advient lorsque le stimulus nociceptif disparaît.

Le signal d'alarme reste activé alors que le danger a disparu (par exemple : brûlure suite à la pose de la main sur la plaque chauffante). Des phénomènes centraux se déclenchent et se pérennisent et ceux de nociception régressent » [Epreuves classantes nationales informatisées, 2020].

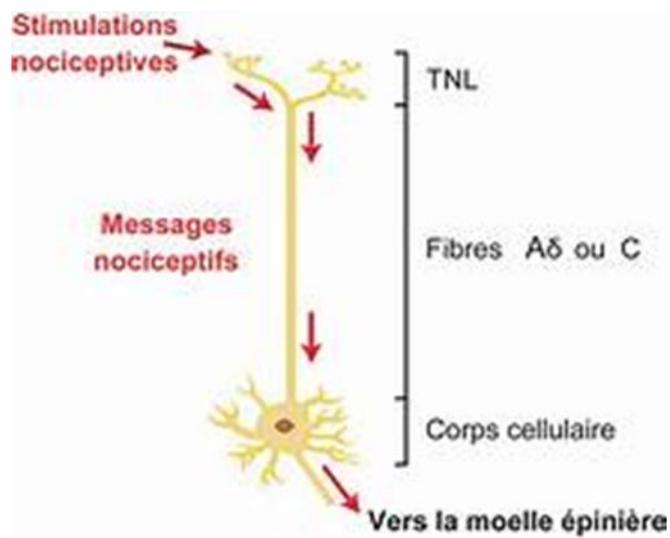
2.1.3.2 Rappel sur les nocicepteurs

Les médiateurs neuronaux sont des molécules chargées de transmettre l'influx nerveux entre deux neurones. La zone de contact entre deux neurones s'appelle la synapse, il y a un espace entre les deux neurones qui s'appelle la fente synaptique. Le 1^{er} neurone libère une molécule dans la fente synaptique, appelé ligand. Le ligand se fixe sur un récepteur à la surface du 2^{ème} neurone, ce qui déclenche la propagation de l'influx nerveux jusqu'à la synapse entre le 2^{ème} et le 3^{ème} neurone. Dans le cas de la douleur, la transmission de l'influx part des capteurs périphériques (par exemple la pulpe dentaire) vers le système nerveux central (voies nerveuses ascendantes). Le signal douloureux circule ensuite entre les neurones du système nerveux central, puis il redescend du système nerveux central

vers les organes effecteurs périphériques (voies nerveuses descendantes), comme par exemple les muscles striés squelettiques pour s'éloigner du stimulus douloureux [Prêcheur et al., 2020].

Dans le cas particulier de la transmission de la douleur, les capteurs périphériques sont appelés nocicepteurs. Le ligand de la 1^{ère} synapse est l'acide glutamique. Les ligands des synapses suivantes sont des peptides formés de trois à plusieurs dizaines d'acides aminés, appelés enképhalines, endorphines (ou endomorphines), dynorphines et nociceptines. Ces ligands, au sens large, sont désignés sous le terme d'enképhalines (Figure 5).

Figure 5. Représentation schématique des nocicepteurs.

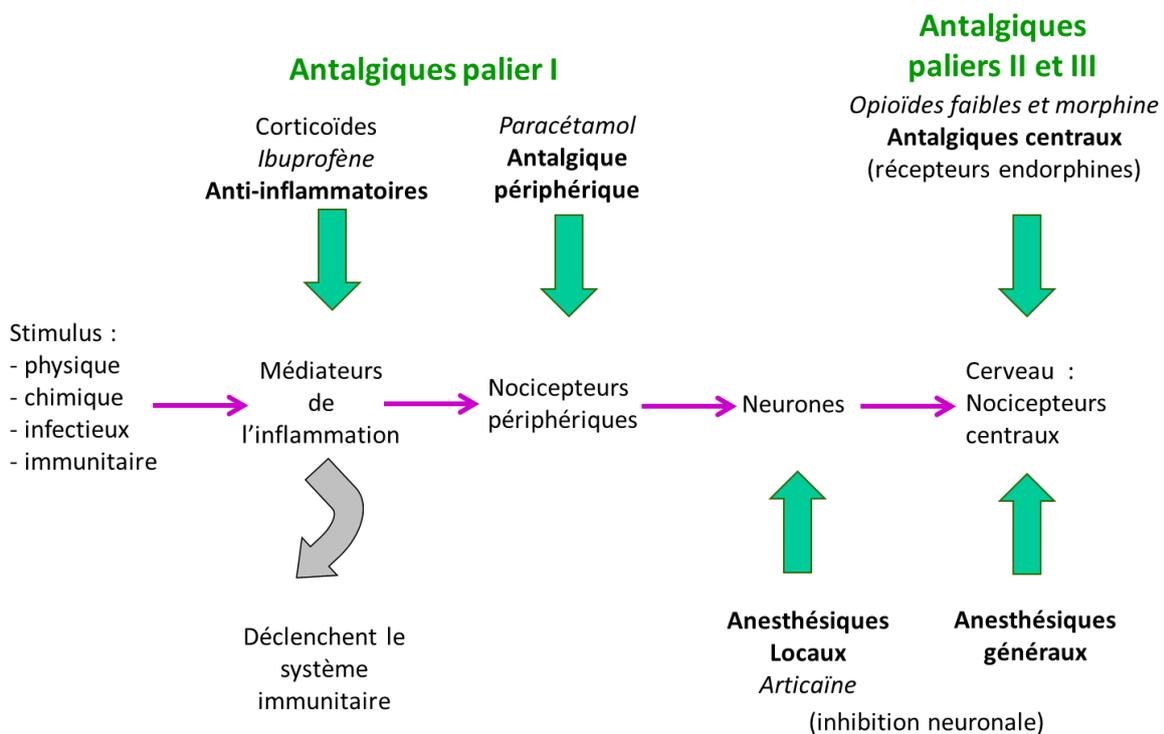


<https://tse3.mm.bing.net/th?id=OIP.vUJEfq2Z4NguVwLXXP7JCQHaGE&pid=Api&P=0&h=180>

2.1.3.3 Douleurs nociceptives et inflammation

Au niveau périphérique, les douleurs nociceptives et l'inflammation sont souvent étroitement associées (Figure 6).

Figure 6. Douleur et inflammation : mode d'action schématique des anti-inflammatoires, des antalgiques et des anesthésiques (D'après Prêcheur, 2023).



Les antalgiques sont des médicaments capables de diminuer ou d'abolir la perception douloureuse sans entraîner de perte de la conscience, à la différence des anesthésiques généraux. L'action des antalgiques est purement symptomatique, transitoire, et sans effet sur la cause de la douleur. Les antalgiques sont classés en antalgiques de palier I, palier II et palier III, selon l'intensité de l'effet antalgique recherché (Tableau 1) [Landry et Gies, 2003 ; Haute autorité de santé, 2005].

Tableau 1. Classification par palier des principaux antalgiques ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (D'après Vidal, 2023).

<p>Palier I = antalgiques non morphiniques, pour les douleurs réputées légères</p> <ol style="list-style-type: none">1. Paracétamol2. AINS : ibuprofène et autres3. Acide acétylsalicylique <p>Palier II = opioïdes faibles, pour les douleurs dites modérées</p> <ol style="list-style-type: none">1. Codéine2. Dihydrocodéine3. Opium (poudre)4. Tramadol <p>Palier III = morphine et morphiniques majeurs, pour les douleurs intenses non calmées par les antalgiques de paliers I et II : cancéreux en phase terminale, polytraumatisés, en post-opératoire, soins palliatifs, etc.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Morphine2. Buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, nalbuphine, oxycodone, tapentadol

La délivrance en pharmacie d'officine des opioïdes de palier III est faite par le médecin sur ordonnance sécurisée. La durée de prescription maximum est de 28 jours pour l'hydromorphone, la morphine, l'oxycodone, ainsi que pour la buprénorphine lorsqu'elle est prescrite comme antalgique. Pour les médicaments de substitution à la dépendance aux opioïdes, la posologie et la durée de délivrance sont variables. Pour la méthadone en sirop, la durée maximale de délivrance est de 1 à 7 jours, à cause du risque d'injection (14 jours à titre dérogatoire). Pour les patients en phase de stabilisation, la durée de délivrance est en moyenne de 14 jours ; elle peut être augmentée à 28 jours pour la méthadone sous forme de gélules. Pour la buprénorphine en traitement de substitution, la prescription est limitée à 28 jours et fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le médecin peut lever l'obligation de fractionnement [Vidal, 2023].

Les essais cliniques avec des antalgiques reposent sur l'évaluation de deux scores : l'intensité douloureuse dans le temps et le soulagement en fonction du temps [Wikipédia, 2023].

Il faut noter que :

- L'aspirine et ses dérivés ne sont plus recommandés comme antalgiques de palier I, à cause de leurs effets indésirables.
- Le cannabis est un sédatif et hallucinogène, pas un antalgique.
- Le mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote (MEOPA) est un mélange gazeux, à la fois antalgique, anesthésique et amnésiant.
- Le méthoxyflurane est un gaz utilisé par les services de secours, en cas de besoin d'un antalgique en urgence lors d'un traumatisme. [Vidal, 2023].

2.1.3.4 Les récepteurs opioïdes

Sur les neurones, les enképhalines ont des récepteurs μ , δ et κ appelés récepteurs opioïdes parce qu'ils fixent aussi les opioïdes, bien que ces peptides produits par les neurones aient des formules chimiques très différentes des formules des opioïdes, qui sont d'origine végétale (Tableau 1 ci-dessus). En se fixant sur ces récepteurs, les neuropeptides (endogènes) et les opioïdes (exogènes) diminuent le stress et la douleur, en diminuant les informations nociceptives. C'est pourquoi les trois récepteurs des opioïdes (μ , δ et κ) sont une cible pharmacologique pour traiter les douleurs intenses [Granier, 2012].

Mais la fixation des opioïdes sur leurs récepteurs a aussi de nombreux autres effets tels qu'une sensation d'euphorie ou de bien-être transitoire, une narcose, un myosis, une difficulté à respirer (dyspnée) pouvant entraîner la mort, ainsi qu'une diminution du péristaltisme intestinal avec diminution des sécrétions, qui provoque une constipation sévère [De Vadder, 2013 ; Bruneton, 2016 ; Vidal, 2023].

D'après Braka, 2011, les opiacés vont agir sur différentes parties du cerveau :

- « *Le locus coeruleus : cette partie cérébrale a une implication dans le phénomène de dépendance physique aux opiacés et aux symptômes de sevrage.*
- *Le cortex cérébral : le cortex préfrontal contient un nombre important de neurones dopaminergiques, ce qui joue un rôle dans le phénomène de plaisir procuré par les opiacés.*
- *le système limbique : aussi appelé le cerveau des émotions, c'est dans cette partie du cerveau que sont régis nos besoins primaires. Il est constitué de l'hypothalamus, de l'hippocampe et de l'amygdale. Toutes ces structures ont un rôle dans le plaisir produit par les drogues. En effet, ce système contient le système de récompense qui va être régi par les neurones dopaminergiques, qui sont les principaux neurones agissant sur le plaisir des effets liés aux drogues »* [Braka, 2011].

Selon les molécules d'opioïdes, la fixation sur les récepteurs opioïdes centraux et périphériques donnera un profil d'effets différents, avec indications cliniques différentes et des effets indésirables différents. Ainsi, les douleurs nociceptives sont traitées par les médicaments antalgiques, encore appelés analgésiques surtout dans la littérature internationale (*analgesics* en anglais). En clinique, les opioïdes les plus puissants sont des antalgiques de palier III, tels que la morphine, le fentanyl, l'oxycodone, (agonistes purs) et la nalbuphine (agoniste partiel, à la fois agoniste et antagoniste) (Tableau 1, ci-dessus). Les opioïdes dits faibles sont des antalgiques de palier II (codéine, tramadol). Certains opioïdes sont utilisés comme antitussifs d'action centrale (agoniste : codéine). L'héroïne (agoniste pur) n'est pas un médicament. Les traitements de substitution de la dépendance à l'héroïne et aux opioïdes sont la méthadone (agoniste pur) et la buprénorphine (agoniste partiel, à la fois agoniste et antagoniste). Le traitement de la surdose d'héroïne et de l'intoxication aux opioïdes est la naloxone (antagoniste) [Vidal, 2023].

2.2 La dépendance aux opioïdes

2.2.1 Généralités sur la dépendance aux opioïdes

2.2.1.1 *Usage dit « récréatif » et usage détourné des opioïdes*

Définition de la dépendance

La dépendance, ou addiction, est un état psychique et parfois physique caractérisé par la perte de la maîtrise d'une activité ou d'une consommation de substance, ce qui conduit à sa répétition pour en ressentir les effets perçus comme agréables ou pour éviter les effets désagréables liés à l'arrêt de cette activité ou de cette substance [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019].

Toutes les drogues qui déclenchent une pharmacodépendance, ou addiction, entraînent la libération de dopamine dans le cerveau, qui stimule le circuit de récompense. Il s'agit de l'opium, de la morphine et des opioïdes en général (héroïne et oxycodone surtout), de la cocaïne, des amphétamines, des hallucinogènes, de l'alcool, du tabac et de quelques médicaments (benzodiazépines surtout). Il y a en général un contexte de polytoxicomanie, avec la consommation simultanée ou successive de plusieurs substances addictives [Teoh et al., 2019 ; Yazdanian et al., 2020].

Les sujets addicts aux opioïdes recherchent la sensation transitoire d'euphorie et de bien-être provoquée par l'opium, la morphine, l'héroïne et les opioïdes en général. Ces effets diffèrent selon le profil pharmacodynamique de la substance consommée [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019].

Usage dit « récréatif » et usage détourné des médicaments opioïdes

Les opioïdes les plus utilisés à des fins dites « récréatives » sont l'héroïne, un produit illicite, et l'oxycodone, un médicament antalgique de palier III détourné de son usage et qui peut être obtenu soit par des prescriptions inappropriées, soit de façon illicite.

Le mésusage des antalgiques opiacés a été favorisé par l'amélioration de la prise en charge de la douleur, qui est une priorité de santé publique en France depuis 1998. Certains adolescents et adultes jeunes consomment aussi de la codéine et du dextrométhorphan, deux antitussifs détournés de leur usage [La Revue Prescrire, 2022].

2.2.1.2 *Epidémiologie de la dépendance aux opioïdes en France*

La dépendance aux opioïdes en France

En 2019, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un état des lieux sur l'usage et le mésusage la consommation d'antalgiques opioïdes en France (Annexe 1). Ce rapport montre que l'augmentation de la consommation d'antalgiques opioïdes est dû à une meilleure prise en charge de la douleur. Mais les personnes qui prennent un antalgique opioïde pour soulager une douleur risquent de développer une dépendance à leur traitement [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019].

Le nombre de personnes hospitalisées à cause de la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur ordonnance a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017. Selon l'ANSM, le taux de notifications d'intoxication aux antalgiques opioïdes a augmenté de 44/10 000 à 87/10 000 notifications entre 2005 et 2016, avec au moins 4 décès par semaine. En 2016, les trois substances les plus impliquées dans ces intoxications étaient le tramadol, la morphine puis l'oxycodone [Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019].

La dépendance aux opioïdes dans le Monde

Les médicaments opioïdes peuvent être obtenus dans une pharmacie sur ordonnance ou par achat dans la rue ou sur internet. Ce mésusage est actuellement responsable d'une vague de décès par surdose, notamment aux USA. D'après Kibali et collaborateurs (2021) aux USA, presque un tiers des toxicomanes ont commencé avec la prescription d'opioïdes. Selon ces auteurs, en 2016, 11,5 millions d'Américains utilisaient des médicaments prescrits par un médecin dans un but dit « récréatif », et en 2018, 46.802 Américains sont décédés d'une surdose aux opioïdes, y compris des opioïdes obtenus sur prescription médicale et du fentanyl produit de façon illicite [Kibali et al., 2021].

D'après Kibali et collaborateurs (2021) de 1997 à 2007, l'oxycodone, un dérivé opioïde synthétique utilisé pour traiter les douleurs modérées à sévères, fut l'un des premiers opioïdes à initier la crise aux USA. En clinique, l'usage de l'oxycodone était préféré à l'usage de la morphine étant présenté comme ayant moins d'effets secondaires. Son pic d'overdose se situe entre 2011 et 2016. [Kibali et al., 2020]. De 2010 à 2017, un nouvel opioïde synthétique a provoqué une augmentation sévère des décès dus aux opiacés : le fentanyl. La naxolone est quasiment inefficace pour contrer les effets du fentanyl [Volkow et Blanco, 2021].

Ainsi, aux USA, la crise des opioïdes a évolué en quatre phases :

- 1^{ère} phase. Addiction et mésusage des médicaments opioïdes antalgiques : augmentation de 1991 à 2013.
- 2^{ème} phase. Addiction à l'héroïne : augmentation entre 2001 et 2013.
- 3^{ème} phase. Addiction aux dérivés synthétiques opioïdes illicites.
- 4^{ème} phase. Addiction à la combinaison opioïdes/psychostimulants [Volkow et Blanco, 2021].

En Australie, presque 7 adultes sur 1000 seraient des consommateurs d'héroïne [Teoh et a., 2019].

2.2.2 Intoxication chronique aux opioïdes et syndrome de sevrage

2.2.2.1 Intoxication chronique aux opioïdes

Les bases pharmacodynamiques de la dépendance

La morphine a une grande affinité pour les récepteurs opioïdes. Elle inhibe la production d'enképhalines et augmente le nombre de récepteurs. Cette action explique le phénomène d'accoutumance ou tolérance, avec le besoin d'augmenter les doses et la fréquence d'administration, ainsi que la dépendance [Bruneton, 2016].

Les effets psychiques et somatiques de la dépendance aux opiacés

La dépendance physique et psychique se caractérise par des symptômes généraux comme une angoisse interne lorsque l'utilisateur ne consomme pas voire un phénomène de dépression, l'impossibilité de résister au besoin de consommer et le soulagement ressenti lors de la consommation notamment grâce à la perte de contrôle de soi pendant la prise. Il y a aussi des conséquences somatiques (tremblements, convulsions, fièvre...) [Braka, 2011]

La toxicité des opioïdes est liée aux injections, avec un risque de transmission du virus du sida et des hépatites lors du partage de seringues, et avec un risque de bactériémie, de septicémie et d'endocardite infectieuse à cause des injections septiques (endocardites du cœur droit à staphylocoques).

Certains moyens ont été mis en place pour réduire le risque de VIH chez les héroïnomanes notamment :

- la codéine (Néocodion™, hors AMM)
- la buprénorphine (Temgésic™, hors AMM) et la buprénorphine haut dosage
- la méthadone
- la mise à disposition de seringues et de kits d'injections [Michel, 2009].

D'après Michel (2009), « *il est très difficile de prévenir les hépatites telles que l'hépatite C car la contamination est très rapide (souvent lors des premières injections) et ne survient pas que par injection mais aussi par le partage de paille à sniffer ou de pipes à crack par exemple* » [Michel, 2009].

Enfin, la consommation d'opioïdes augmente le risque de mort subite, y compris chez des personnes sans antécédent cardio-vasculaire [Revue Prescrire, 2023].

Syndrome de sevrage

Chez l'intoxiqué chronique, lors d'un arrêt brutal de la morphine les récepteurs n'ont plus assez de ligands naturels, ce qui provoque le syndrome de sevrage. Le syndrome de sevrage provoque une rhinorrhée, des sueurs, un larmoiement, puis une agitation et une mydriase. Le patient souffre d'algies articulaires et musculaires, d'anxiété et d'insomnie. Il présente ensuite une tachycardie, une polypnée, des nausées et des diarrhées [Bruneton, 2016].

Médicaments de la dépendance aux opioïdes

La prise en charge de la dépendance aux opioïdes nécessite un traitement de longue durée, qui peut durer des mois ou des années, avant d'obtenir l'abstinence. D'après Michel (2009), « *les patients ne passent pas du jour au lendemain d'un usage de drogues quotidien à un traitement de substitution qui leur procurent moins de plaisir. En effet, il faudra ajuster les comportements initialement en fractionnant les prises de traitement de substitution aux opiacés (TSO) associé à un maintien de consommation de drogue ou d'alcool/psychotropes, car si les posologies sont insuffisantes on obtiendra un risque accru de mésusages, une démotivation et un échec de sevrage. Ce rôle va être tenu par l'équipe médicale composée d'un psychiatre, d'un psychologue, d'une assistante sociale et de médecins spécialistes* » [Michel, 2009]. Les deux médicaments pour le traitement de substitution de la dépendance à l'héroïne et aux opioïdes sont la méthadone, un agoniste pur, et la buprénorphine, un agoniste partiel à la fois agoniste et antagoniste [Vidal, 2023]. La méthadone et la buprénorphine sont désignées sous le sigle TSO (traitement de substitution aux opiacés) (Annexe 1).

La seconde partie du sevrage consiste en la stabilisation puis l'arrêt de toute consommation de drogue. Cette étape intervient simultanément avec une réinsertion sociale, affective et professionnelle [Michel, 2009].

La méthadone

La méthadone a une demi-vie longue qui dure 24 h en moyenne (13 à 50 h), ce qui permet une seule administration une fois par jour, alors que l'héroïne est en général consommée 3 à 4 fois par jour. La méthadone permet d'atténuer le syndrome de sevrage, sans provoquer les effets euphorisants de l'héroïne [Teoh et al., 2019].

La buprénorphine

La buprénorphine orale a une AMM pour le traitement contre la dépendance aux opioïdes. C'est un agoniste-antagoniste puissant de longue durée, qui se fixe sur les récepteurs μ du cerveau. Sa liaison est lentement réversible, ce qui permet un traitement de substitution pour diminuer de façon prolongée le besoin en stupéfiants [Bruneton, 2016 ; Vidal 2023]. La buprénorphine sublinguale, comme les autres opioïdes, expose à des caries dentaires [La Revue Prescrire, 2023].

2.2.3 Surdose d'opioïdes

Aspects cliniques de la surdose d'opioïdes

En cas de surdose, les effets sont communs à tous les opioïdes. Les trois symptômes qui permettent d'attribuer la surdose à un opioïde sont un myosis, une dyspnée et des troubles de la conscience puis une perte de la conscience (coma). La personne peut aussi présenter des mouvements involontaires des yeux (nystagmus) [Bruneton, 2016].

Pour contrer ces surdoses pouvant être létales, les centres de soins d'accompagnement et de prévention des addictions (CSAPA) avaient introduit la buprénorphine haut dosage. Mais ce traitement de substitution aux opiacés ne paraît plus assez efficace pour contrer les surdoses, et la naloxone a été mise au point pour réduire les overdoses létales [Coquerel, 2017].

La naloxone

Le traitement de la surdose d'héroïne et de l'intoxication aux opioïdes est la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes [Vidal, 2023]. La naloxone est un antagoniste pur : 1 mg de naloxone bloque complètement les effets de 25 mg d'héroïne [Bruneton, 2016]. La naloxone est disponible dans les officines. Elle est disponible « prête à l'emploi » sous forme de kit, pour administration intranasale ou pour administration intramusculaire [Vidal, 2023].

2.2.4 La réduction des risques et des dommages

2.2.4.1 Principes généraux de la réduction des risques et des dommages

La réduction des risques et des dommages dus à l'intoxication chronique (dépendance) et à l'intoxication aiguë (surdose) par les opioïdes fait appel à la vigilance des prescripteurs, qui sont essentiellement les médecins généralistes, les chirurgiens-dentistes, les rhumatologues et les chirurgiens orthopédistes (Annexe 2).

En France, la prise en charge des personnes dépendantes aux substances psychoactives (alcool compris mais pas le tabac) est organisée dans des structures spécialisées supervisées par des psychiatres, les CAARUD, les CSAPA et les unités hospitalières d'addictologie :

- Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) sont des établissements médico-sociaux destinés à accueillir des usagers de drogues.
- Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) sont des structures ayant pour mission d'assurer les actions de prévention et de soins aux personnes atteintes d'addiction à des produits ou des comportements.

- Les unités hospitalières d'addictologie peuvent proposer aux patients une hospitalisation de deux semaines en unité fermée, notamment pour passer la période aiguë du sevrage. Le patient n'a pas de visite ni aucun contact avec l'extérieur, pour éviter l'approvisionnement en substances psychoactives.

Quand le patient est stabilisé, le traitement de substitution peut ensuite être prescrit par le médecin généraliste et délivré par une pharmacie d'officine.

2.2.4.2 *Les professionnels concernés par le bon usage des médicaments opioïdes*

La Haute autorité de santé (HAS) a publié en 2022 des recommandations de bonne pratique professionnelle, concernant le bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses [Haute autorité de santé, 2022]. Selon la HAS, « *Ces recommandations s'adressent à tous les professionnels amenés à prendre en charge des personnes traitées par médicaments opioïdes et/ou présentant un trouble de l'usage d'opioïdes, tels que les médecins généralistes, médecins urgentistes, rhumatologues, neurologues, chirurgiens, anesthésistes-réanimateurs, psychiatres, addictologues, médecins de la douleur, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, exerçant en ville, en milieu hospitalier, en établissements médico-sociaux (centres de prise en charge de la douleur, centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie – CSAPA –, centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues – CAARUD –, centres d'accueil pour mineurs isolés, etc.) ou en milieu pénitentiaire (unités sanitaires).* » Les chirurgiens-dentistes sont donc concernés [Haute autorité de santé, 2022].

2.2.4.3 *Les patients concernés par la prescription de médicaments opioïdes*

Selon la HAS, les patients concernés sont « *Les patients âgés de plus de 15 ans, traités par antalgiques opioïdes pour une douleur aiguë ou chronique, liée à un cancer ou non, ou traités par un médicament de la dépendance physique (« pharmacodépendance ») aux opioïdes et ceux présentant un usage problématique (dont une dépendance physique) des opioïdes prescrits ou illicites.* » [Haute autorité de santé, 2022].

2.2.4.4 *Indications des médicaments opioïdes : cas particulier des chirurgiens-dentistes*

Selon la HAS, « *Dans certaines situations cliniques, même en cas de douleur aiguë sévère, les médicaments antalgiques opioïdes ne sont pas recommandés en première intention en raison de leur balance bénéfiques/risques défavorable (à titre non exhaustif) : douleurs dentaires, lombalgie aiguë, traumatismes simples du rachis (contractures musculaires, syndrome du whiplash cervical ou « coup du lapin ») et distaux des membres (entorses ou blessures mineures sans signes de lésions tissulaires), colique néphrétique. Ils peuvent être alors prescrits lorsque le soulagement de la douleur n'est pas atteint avec les antalgiques non opioïdes (ex. : paracétamol, AINS).* » [Haute autorité de santé, 2022].

2.3 Impact de la consommation chronique d'opioïdes au niveau bucco-dentaire

2.3.1 Aspects cliniques

2.3.1.1 Parodontites et caries dentaires : cas particulier de l'héroïne

Comme la plupart des médicaments et des substances addictives, les opioïdes et l'héroïne sont excrétés dans la salive [Akçam et al., 2020 ; Zhang et al., 2023].

Parodontites

Tous les usagers chroniques de substances addictives ont souvent un état dentaire très dégradé avec des parodontites et des caries dentaires qui débutent tôt et progressent rapidement. En 2023, Zhang et collaborateurs ont réalisé l'analyse par ARN16s de 495 échantillons de salive. Ils ont montré que le biofilm oral était différent chez les consommateurs de drogues illicites, comparés aux non consommateurs. Les consommateurs avaient plus de bactéries du phylum Acidobacteria et moins de Proteobacteria et de Tenericutes, avec notamment moins de *Neisserai subflava* et d'*Haemophilus parainfluenzae* [Zhang et al., 2023]. Dans une étude réalisée en 2014 en Arabie Saoudite auprès de 57 sujets consommateurs de substances psychoactives, Kayal et collaborateurs ont montré que les consommateurs de cannabis, d'amphétamines, d'alcool, d'héroïne et de cocaïne avaient tous une parodontite : 29 % une parodontite légère, 60 % une parodontite modérée et 11 % une parodontite sévère. Les consommateurs de cocaïne et d'héroïne avaient le taux moyen de perte d'attache clinique le plus élevé, par rapport aux sujets du groupe contrôle. Plus de la moitié des sujets dépendants avaient des poches de 5 à 6 mm de profondeur, surtout les consommateurs de cocaïne. Mais en raison des habitudes de consommation de plusieurs substances, la comparaison des groupes était théorique [Kayal et al., 2014]. Au contraire, Yazdanian et collaborateurs dans une méta-analyse publiée en 2020, observent que la prévalence des parodontites sévères est plus élevée chez les consommateurs d'héroïne que chez les consommateurs de cocaïne [Yazdanian et al., 2020].

Caries du collet à progression rapide ou caries serpigneuses

Tous les opioïdes exposent à des caries dentaires [La Revue Prescrire, 2014]. Mais les consommateurs d'héroïne, d'amphétamines, et aussi de cannabis à fortes doses sont les plus à risque de caries à progression rapide. Ils présentent des polycaries du collet, encore appelées caries serpigneuses, qui « rampent comme un serpent » le long du liseré gingival. Ces caries à progression rapide détruisent entièrement la couronne en quelques années, ne laissant que des racines. Ces caries atteignent progressivement toutes les dents, en commençant par le collet là où les dépôts de plaque dentaire se forment. Les patients qui ont commencé jeunes à prendre de l'héroïne injectable sont souvent totalement édentés vers l'âge de 50 ans. Le mécanisme invoqué est une sécheresse buccale (Figures 7 à 9) [Yazdanian et al., 2020].

Figure 7. Patient de 34 ans consommateur d'héroïne injectable, cannabis, tabac, alcool, sans domicile fixe. Etat dentaire à l'entrée dans l'unité fermée d'addictologie : incurie, caries du collet à progression rapide (Cliché Pr I. Prêcheur).



Figure 8. Patient de 48 ans ayant consommé de l'héroïne injectable, après le sevrage : les racines des dents du bloc incisivo-canin supérieur ont été extraites, parodontite de stade IV à la mandibule, perlèche (Cliché Pr I. Prêcheur).



Figure 9. Patient de 26 ans, ancien usager d'héroïne injectable, actuel consommateur de cannabis et polyopathologique (VIH, VHB, VHC, syphilis) (Cliché C. Ceccarini).



Dans une étude réalisée en 2003 au CHU de Nice auprès de 150 sujets, Madinier et collaborateurs ont comparé deux groupes de patients consommateurs de substances psychoactives, injecteurs et non injecteurs, comparés à deux groupes de sujets non consommateurs d'âge apparié, recrutés parmi le personnel hospitalier. Cette étude a montré que la consommation d'héroïne était un facteur indépendant de caries à progression rapide. Les usagers d'héroïne en intraveineuse (14 femmes et 38 hommes, d'âge moyen 35 ans), avaient en moyenne 10 dents absentes, 10 dents cariées dont 6 à extraire et besoin de deux prothèses amovibles de 8 dents chacune. Ils avaient aussi plus de gingivites que les patients du groupe contrôle. Enfin, 52 % d'entre eux reconnaissaient avoir utilisé des drogues illicites contre des douleurs dentaires. En conclusion de cette étude, la prise en charge des douleurs dentaires devrait être proposée dans les protocoles de sevrage et la pose de prothèses amovibles semble être un prérequis aux tentatives de réinsertion sociale des sujets addicts par voie intraveineuse [Madinier et al., 2003].

Dans une autre étude, Protrka et collaborateurs ont étudié la prévalence des caries dentaires chez 200 sujets, consommateurs d'héroïne vs sujets contrôles sans addiction. L'indice CAO qui relève le nombre de dents cariées, absentes ou obturées était de 18,8 dans le groupe héroïne vs 5,3 dans le groupe contrôle. Les lésions les plus fréquentes dans les deux groupes étaient des caries occlusales, mais les caries du collet étaient plus fréquentes dans le groupe héroïne [Protrka et al., 2013].

Facteurs favorisant les caries du collet chez les consommateurs injecteurs d'héroïne

Chez les patients consommateurs de substances psychoactives, y compris l'héroïne, de nombreux facteurs augmentent la sévérité des caries et des parodontites : la désocialisation avec une négligence générale de la santé et de l'hygiène, une alimentation déséquilibrée en faveur des sucres rapides, la consommation de boissons sucrées et acides (sodas, bière, vin), une hygiène bucco-dentaire très

négligée voire inexistante, une phobie du dentiste, des troubles psychiatriques qui relèguent au second plan l'état de santé, des difficultés financières, un renoncement à l'esthétique, etc. [Harrosch, 2001 ; Madinier et al., 2003 ; Yadianian et al., 2020]. Les traitements de substitution favorisent aussi les caries du collet : il s'agit de la méthadone en sirop contenant du saccharose et de la buprénorphine en comprimés sublinguaux contenant de l'acide citrique [Vidal, 2023].

Dans une autre étude réalisée en 2007 par Reece en Australie, auprès de 280 sujets, les consommateurs de tabac, de méthadone, de morphine et d'alcool avaient l'état dentaire le plus dégradé [Reece, 2007].

2.3.1.2 *Consommation de substances illicites comme antalgiques dentaires*

Au contact des dents cariées, les boissons et les aliments froids, acides ou sucrés, ainsi que le barotraumatisme provoqué par la mastication, peuvent déclencher des pulpites. Dans ce contexte de polycaries, les sujets injecteurs d'héroïnes peuvent souffrir de plusieurs pulpites simultanément. Les boissons et les aliments acides peuvent aussi déclencher des douleurs qui marquent un début d'atteinte parodontale. Les dents nécrosées et les parodontites peuvent évoluer en abcès, avec des douleurs aiguës ou chroniques. Les consommateurs d'opioïdes peuvent être tenté de soulager leurs douleurs dentaires avec des substances illicites, par exemple d'autres opioïdes ou de la cocaïne [Madinier et al., 2003].

2.3.1.3 *Médicaments opioïdes et risque iatrogène de caries dentaires*

Les médicaments opioïdes par voie orale, y compris les traitements de substitution aux opioïdes, provoquent un risque de caries dentaires. Certaines formes galéniques comme les sirops et les comprimés sublinguaux, par exemple, peuvent contenir des excipients acides ou sucrés qui ont un risque intrinsèque de provoquer des caries dentaires [La Revue Prescrire, 2014].

La codéine peut se présenter sous forme de sirop antitussif pour les adultes, contenant du saccharose (par exemple Euphon[®], Polery[®]). Il existe des formes « sans sucre ».

Le fentanyl peut se présenter comme antalgique sous différentes formes orales :

- Des comprimés buccogingivaux qui contiennent de l'acide citrique (par exemple Effentora[®]).
- Des comprimés orodispersibles qui contiennent de l'acide citrique (par exemple Breakyl[®]),
- Des comprimés avec applicateur buccal, ou « sucettes », c'est-à-dire des comprimés gingivaux fixés sur un bâtonnet. Ces comprimés contiennent du glucose et du saccharose (par exemple Actiq[®]).

La buprénorphine (Subutex[®]) se présente sous la forme de comprimés sublinguaux, avec de l'acide citrique anhydre dans les excipients. Le pH acide augmente le risque de caries.

La méthadone en sirop contient du saccharose et de l'éthanol (par exemple Méthadone AP-HP[®]) (Figure 10).

Figure 10. Patiente de 34 ans, addiction à l'héroïne injectable depuis l'âge de 24 ans, traitement de substitution par la méthadone. Racines résiduelles au maxillaire supérieur et caries du collet à progression rapide à la mandibule. Malgré l'état dentaire dégradé, la patiente a retrouvé une hygiène dentaire satisfaisante (Cliché Pr I. Prêcheur).



2.3.2 Le rôle du chirurgien-dentiste

Le chirurgien-dentiste doit prendre en compte les polycaries, qui peuvent atteindre toutes dents, et la reprise en quelques mois des lésions carieuses autour des biomatériaux d'obturation des caries traitées. C'est pourquoi la seule option thérapeutique se limite souvent à des extractions multiples, si possible sous anesthésie générale, avec la pose de prothèses amovibles de transition puis quelques mois après la pose de prothèses amovibles dites définitives, à refaire tous les 5 ans (Figure 11) [Frendo, 2017].

Figure 11. Patient de 28 ans consommateur d'héroïne injectable, cannabis, tabac, alcool, sans domicile fixe. Etat dentaire à l'entrée dans l'unité fermée d'addictologie puis un an après, après le sevrage à l'héroïne, le traitement des pathologies associées et la réhabilitation bucco-dentaire et la pose de deux prothèses totales amovibles. L'hygiène des prothèses reste parfaite (Cliché Pr I. Prêcheur).



La réhabilitation bucco-dentaire des patients consommateurs d'héroïne présente de nombreuses difficultés : la peur du chirurgien-dentiste, le refus de consulter, les rendez-vous manqués (patients sans domicile fixe), la prise de psychotropes avant les soins dentaires (mésusage ou substances illicites), la crainte non fondée que les anesthésies locales soient inefficaces, la consommation de tabac ou de cannabis après des extractions qui provoque un risque d'alvéolite, le manque d'hygiène pour l'entretien des prothèses dentaires, les prothèses perdues ou cassées (bagarres, « prothèses mangées par le chien »), etc. [Frendo, 2017 ; Chabance, 2019]

Le refus ou le renoncement aux soins dentaires vient en général du patient. En effet, les difficultés financières ne sont normalement plus un obstacle à la réalisation des prothèses, grâce aux différentes aides sociales de l'Assurance maladie et à la mise en place du reste à charge zéro pour les prothèses dentaires amovibles [Chabance, 2019].

Hypothèse et objectif de ce travail

Cette revue de la littérature montre que l'héroïne injectable provoque des polycaries à progression rapide, particulièrement sévères. Comme tous les usagers de substances psychoactives, les usagers d'héroïne injectable ont des facteurs favorisants tels que le manque d'hygiène et de soins dentaires, la consommation de sucres et la sécheresse buccale. Mais cela ne permet pas d'expliquer la sévérité des caries chez les sujets injecteurs d'héroïne, comparés aux consommateurs d'autres produits à l'exception des amphétamines qui provoquent une sécheresse buccale très sévère [Yazdanian et al., 2020].

L'équipe du laboratoire Micoralis UPR 7354 a montré que certains médicaments avaient des propriétés antibactériennes intrinsèques, lorsqu'ils étaient mis au contact de cultures bactériennes in vitro. En effet, la plupart des médicaments ont une excrétion salivaire. De plus, les personnes âgées et les malades qui ont des troubles de la déglutition ont un risque de fausse route et de mort par asphyxie quand ils avalent des médicaments et des gélules. C'est pourquoi il faut écraser les médicaments et ouvrir les gélules, pour les donner avec un aliment. Ces personnes polymédiquées ont souvent un biofilm oral épais, visible à l'œil nu et résistant aux soins d'hygiène bucco-dentaire. Le contact avec les principes actifs des médicaments pourrait déséquilibrer le biofilm oral et favoriser ces dépôts microbiens. Cette étude portait sur les 30 médicaments les plus prescrits dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) [Lamure et al., 2018]. Il n'y avait aucun médicament opioïde dans la liste des 30 médicaments testés.

L'hypothèse de notre travail est que l'héroïne excrétée dans la salive pourrait avoir des propriétés antimicrobiennes intrinsèques, ce qui déstabiliserait l'écosystème oral en faveur d'une flore hautement cariogène. Comme l'héroïne est une substance illicite, nous avons testés in vitro des médicaments opioïdes qui ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France.

L'objectif de ce travail était de rechercher si des médicaments opioïdes avaient un effet antibactérien intrinsèque in vitro.

3. MATERIEL ET METHODE

3.1 Médicaments opioïdes testés

Médicaments testés

Pour ce travail, nous avons demandé au pharmacien responsable du CHU de Nice, le Dr Rémy Collomp, hôpital l'Archet, des médicaments opioïdes à tester qui étaient disponibles à la pharmacie centrale du CHU.

Préparation des solutions mères

Comme il s'agissait d'une étude pilote de repérage, nous avons testé les solutions injectables pures, sans les diluer. Nous avons ouvert les médicaments sous forme de gélule et dilué la poudre contenue dans chaque gélule dans 1 ml d'eau distillée stérile. Les solutions mères ont ensuite été aliquotées dans des microtubes Eppendorf, avec 200 µl par tube, et conservées à 4°C (Figure 12).

Figure 12. Préparation des solutions mères. Manipulations stériles dans un poste de sécurité microbiologique (PSM).



Les premières manipulations ont été réalisées au laboratoire Micoralis de la faculté de chirurgie-dentaire de Nice, université Côte d'Azur, avec l'autorisation du Dr Alain Doglio, responsable du laboratoire. La suite du travail a été réalisée au laboratoire de Bactériologie du CHU de Nice, hôpital l'Archet 1, avec l'autorisation du Pr Raymond Ruimy, responsable du laboratoire.

3.2 Souches bactériennes testées

Souches, milieux et conditions de culture

Nous avons testé six souches bactériennes de référence, qui nous ont été données par le responsable du laboratoire de bactériologie du CHU de Nice (Figure 13). Les références des souches, les milieux de culture liquides et solides, ainsi que les conditions de culture sont détaillés dans le Tableau 2. Tous les milieux et consommables ont été commandés au laboratoire BioMérieux, Marcy l'Etoile, France.

Figure 13. Ensemencement des géloses. Les puits ont été formés avec une paille stérilisée dans de l'éthanol à 100 %, après évaporation de l'éthanol. Manipulations sous PSM.



Tableau 2. Souches bactériennes utilisées, les milieux de culture et conditions de culture. ATCC : *American Type Culture Collection*. *Micrococcus luteus* A270T et *Streptococcus pyogenes* 5641T : souches du Catalogue Centre de Ressources Biologiques de l'Institut Pasteur.

Souches bactériennes testées	Milieux de culture liquides ¹	Milieux de culture gélosés ¹	Morphologie et Gram	Conditions de culture
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	/	Gélose Muller Hinton (MH)	Bacille Gram -	Aérobie
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	/	Gélose Muller Hinton (MH)	Cocci Gram +	Aérobie
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	/	Gélose Muller Hinton (MH)	Bacille Gram -	Aérobie
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	/	Gélose Muller Hinton (MH)	Cocci Gram +	Aérobie
<i>Micrococcus luteus</i> A270T	/	Gélose Muller Hinton (MH)	Cocci Gram +	Aérobie
<i>Streptococcus pyogenes</i> 5641T	Bouillon de Schaedler	Gélose COS Columbia	Cocci Gram +	Aérobie

¹laboratoire BioMérieux, Marcy l'Etoile, France.

Escherichia coli, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa* ne sont pas des espèces régulières du microbiote oral. Mais les souches que nous avons testées sont des souches de référence recommandées par l'Agence française de normalisation (AFNOR) pour tester les antibiotiques. *Enterococcus faecalis* et *Micrococcus luteus* font partie de l'écosystème oral. Enfin, nous avons testé *Streptococcus pyogenes*, qui est une espèce souvent isolée au niveau pharyngé [Zhang et al., 2022].

3.3 La méthode de diffusion en puits sur gélose

La veille

Repiquer la veille les souches à tester.

Préparer le contrôle négatif (eau distillée stérile) et le contrôle positif (Eludril® pur).

Eludril® (laboratoire Pierre Fabre, Castres, France) est une solution pour bain de bouche antiseptique contenant de la chlorhexidine gluconate 0,05 ml/10 ml et du chlorobutanol 50 mg/10 ml.

Dosage antibactérien par diffusion en milieu solide

Réaliser une suspension Mac Farland 0,5 de la souche étudiée.

Identifier les boîtes et les puits.

Ensemencer la gélose par étalement avec 1 ml d'inoculum.

Percer des puits à l'aide d'une paille en plastique décontaminée à l'éthanol évaporé (5 mm de diamètre).

Prévoir un puits pour le contrôle négatif (eau distillée stérile), un puits pour le contrôle positif (Eludril pur), un puits pour le médicament pur et si besoin un puits pour les dilutions à tester.

Remplir le contrôle négatif avec 40 µL d'eau physiologique stérile et le contrôle positif avec 40 µL d'Eludril pur.

Remplir les puits avec 40 µL de médicament pur.

Incuber la gélose à l'endroit 24 h à 37°C en aérobiose pour *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* et *Micrococcus luteus*.

Le lendemain : lecture des diamètres d'inhibition

Mesurer les diamètres d'inhibition en mm après 24 h (ou une nuit) d'incubation.

Répétabilité

Tester chaque souche et chaque médicament en triplicata pour avoir trois lectures de diamètre d'inhibition.

Présenter les résultats dans un tableau avec la moyenne des trois mesures et l'écart type.

4. RESULTATS

4.1 Médicaments testés

La liste des médicaments opioïdes testés est détaillée dans le Tableau 3, pages 39 à 42.

Tableau 3. Structure chimique des médicaments opioïdes à tester et pour comparaison structure chimique de l'héroïne. IV : intraveineuse. IM : intramusculaire. SC : sous-cutanée (D'après Vidal, 2023 et Wikipédia, 2023).

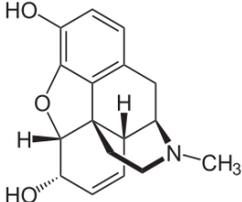
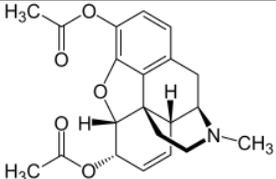
Dénomination commune internationale (DCI)	Famille pharmacologique	Nom commercial de la spécialité testée, laboratoire	Dose unitaire, Forme galénique	N° de lot, Date d'expiration	Présentation unitaire	Formule chimique
Dérivé naturel de l'opium						
Morphine (chlorhydrate)	Antalgique palier III	Morphine® laboratoire Aguettant, Lyon, France	10 mg/ml Ampoule 1 ml Voie injectable	101390 AO326A01 03-2022 03-2025		
Dérivé hémisynthétique : substance illicite						
Diacétylmorphine = héroïne	Produit interdit	-	-	-	-	

Tableau 3 (suite). Structure chimique des médicaments opioïdes à tester et pour comparaison structure chimique de l'héroïne. IV : intraveineuse. IM : intramusculaire. SC : sous-cutanée (D'après Vidal, 2023 et Wikipédia, 2023).

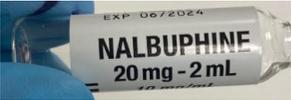
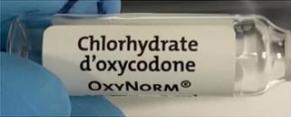
Dénomination commune internationale (DCI)	Famille pharmacologique	Nom commercial de la spécialité testée, laboratoire	Dose unitaire, Forme galénique	N° de lot, Date d'expiration	Présentation unitaire	Formule chimique
Dérivé hémisynthétique						
Buprénorphine (chlorhydrate)	Antalgique palier III Traitement de substitution aux opioïdes	Temgesic® Indivior Europe Limited, Dublin, Irlande	0,3 mg / 1 ml Ampoule 1 ml Solution injectable Voies IM, IV, SC, médullaire	3073225 IND01086 Lot 5656 Exp 08/2023		<chem>CN(C1CC1)C23CC4C5=C2C(=C(C=C5)O)OC3C(C4)C</chem>
Nalbuphine (chlorhydrate)	Antalgique palier III	Nalbuphine Renaudin® Renaudin, Itxassou, France	10 mg/ml Ampoule 2 ml IV - IM - SC	048 100 602 Lot 208 159 Exp 06 2024		<chem>C1CCN(C1)C23CC4C5=C2C(=C(C=C5)O)OC3C(C4)C</chem>
Oxycodone (chlorhydrate)	Antalgique palier III	Oxynorm® Mundipharma S.A.S., Paris, France	10 mg/ml Ampoule 2 ml Solution injectable IV - SC	019001 - T Lot 118794 Exp 07 2026		<chem>CN1CC[C@]23[C@@H]4[C@@H]1CC5=C2C(=C(C=C5)OC)OC3C4</chem>

Tableau 3 (suite). Structure chimique des médicaments opioïdes à tester et pour comparaison structure chimique de l'héroïne. IV : intraveineuse. IM : intramusculaire. SC : sous-cutanée (D'après Vidal, 2023 et Wikipédia, 2023).

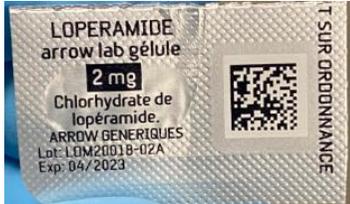
Dénomination commune internationale (DCI)	Famille pharmacologique	Nom commercial de la spécialité testée, laboratoire	Dose unitaire, Forme galénique	N° de lot, Date d'expiration	Présentation unitaire	Formule chimique
Dérivés synthétiques						
Fentanyl	Anesthésique	Fentanyl Piramal® CSP, Auvergne, France	50 µg/ml Ampoule 10 ml Solution injectable IV ou péridurale	Lot A36W Exp 03-2024		<chem>CC(=O)N1CCN(CC1Cc2ccccc2)Cc3ccccc3</chem>
Lopéramide (chlorhydrate)	Antidiarrhéique	Lopéramide® Arrow génériques, Lyon, France	2mg Gélule	Lot LOM 20018.02A Exp 04/2023		<chem>CN1C(=O)C(c2ccccc2)C1CN(C2=CC=C(C=C2)O)C2=CC=C(C=C2)Cl</chem>

Tableau 3 (fin). Structure chimique des médicaments opioïdes à tester et pour comparaison structure chimique de l'héroïne. IV : intraveineuse. IM : intramusculaire. SC : sous-cutanée (D'après Vidal, 2023 et Wikipédia, 2023).

Dénomination commune internationale (DCI)	Famille pharmacologique	Nom commercial de la spécialité testée, laboratoire	Dose unitaire, Forme galénique	N° de lot, Date d'expiration	Présentation unitaire	Formule chimique
Dérivés synthétiques						
Méthadone	Traitement de substitution aux opioïdes	Méthadone AP-HP® laboratoires Bouchara-Recordati, Puteaux, France	10 mg Gélule	Lot 110871 Exp 11-2024		<chem>CC(=O)C(c1ccccc1)(c2ccccc2)CN(C)C</chem>
Tramadol (chlorhydrate)	Antalgique palier II	Contramal® Grünenthal, Nanterre, France	50 mg/ml Ampoule 2 ml Solution injectable IV lente ou perfusion	Lot 00979T Exp 02.2027		<chem>CN(C)C[C@H]1CC[C@@H](C1)C(O)C2=CC=C(C=C2)OC</chem>

4.2 Résultats des tests d'inhibition

Les résultats des tests d'inhibition réalisés avec les six souches testées sont présentés dans les Figures 14 à 19, pages 43 à 45. Les numéros des puits correspondent aux opioïdes suivants : 1) nalbuphine, 2) buprénorphine, 3) morphine, 4) tramadol, 5) oxycodone, 6) fentanyl, 7) méthadone et 8) lopéramide. Les résultats numériques des tests d'inhibition sont détaillés dans le Tableau 4, page 46.

Figure 14. *Escherichia coli* ATCC 25022 : inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 9 mm). Les tests avec les huit médicaments opioïdes testés sont négatifs.



Figure 15. *Staphylococcus aureus* ATCC 29213: inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™ diamètre d'inhibition 22 mm). Test positif avec la nalbuphine (puits n°1, diamètre d'inhibition 11 mm). Les tests avec les sept autres médicaments opioïdes testés sont négatifs.



Figure 16. *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853: inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 10 mm). Les tests avec les huit médicaments opioïdes testés sont négatifs.

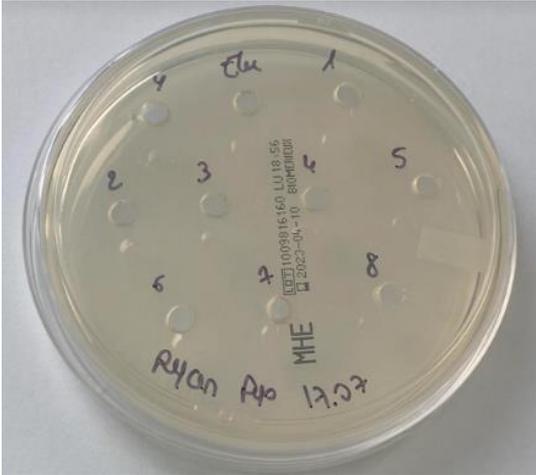


Figure 17. *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 : inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 14 mm). Test positif avec la nalbuphine (puits n°1, diamètre d'inhibition 9 mm). Les tests avec les sept autres médicaments opioïdes testés sont négatifs.



Figure 18. *Micrococcus luteus* A278T : inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 1 mm). Les tests avec les huit médicaments opioïdes testés sont négatifs.

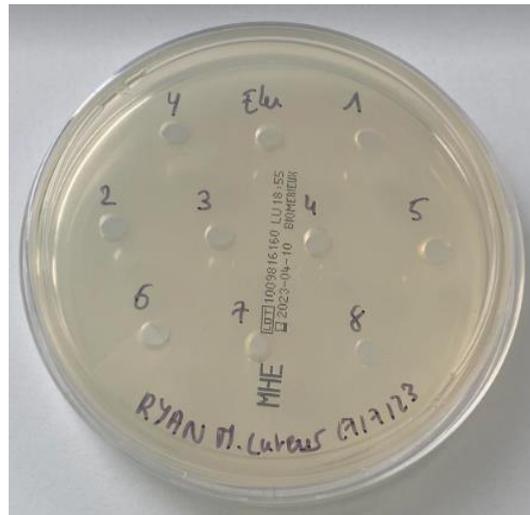


Figure 19. *Streptococcus pyogenes* 5641T : inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 22 mm). Tests positifs avec la nalbuphine (puits n°1, diamètre d'inhibition 11 mm), le tramadol (puits n°4, diamètre d'inhibition 9 mm) et la méthadone (puits n°7, diamètre d'inhibition 9 mm). Les tests avec les cinq autres médicaments opioïdes testés sont négatifs.



Tableau 4. Résultats des tests d'inhibition : mesures des diamètres d'inhibition en mm : triplicata, moyenne et écart-type. Par convention, un résultat 0 signifie qu'il n'y a pas d'inhibition. Contrôle positif Eludril® : chlorhexidine gluconate 0,05 ml/10 ml et du chlorobutanol 50 mg/10 ml. NT : non testé.

Principe actif testé Souche	Contrôle négatif Eau distillée	1 Nalbuphine	2 Buprénorphine Temgesic™	3 Morphine	4 Tramadol Contramal™	5 Oxycodone Oxynorm™	6 Fentanyl	7 Méthadone	8 Lopéramide	Contrôle positif Eludril®
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9-9-9 Moyenne 9,0 ± 0
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0	11-12-10 Moyenne 11,0 ± 1,0	0	0	0	0	0	0	0	22-15-22 Moyenne 19,7 ± 4,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10-10-10 Moyenne 10,0 ± 0
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0	9-9-8 Moyenne 8,7 ± 0,6	0	0	0	0	0	0	0	14-19-16 Moyenne 16,3 ± 2,5
<i>Micrococcus luteus</i> A270T	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18-15-22 Moyenne 18,3 ± 3,5
<i>Streptococcus pyogenes</i> 5641T	0	11-12-13 Moyenne 12,0 ± 1,0	0	0	9-10-10 Moyenne 9,7 ± 0,6	0	0	9-8-9 Moyenne 8,7 ± 0,6	0	22-22-23 Moyenne 22,3 ± 0,6

5. DISCUSSION

5.1 Protocole opératoire

Médicaments testés

Nous avons testé les huit médicaments opioïdes qui étaient disponibles à la pharmacie du CHU de Nice. Six principes actifs avaient une galénique sous forme de liquide : la morphine, la buprénorphine, la nalbuphine, l'oxycodone, le fentanyl et le tramadol. Ces principes actifs ont pu être déposés directement dans les puits sur les boîtes de gélose. Deux principes actifs avaient une galénique sous forme de poudre contenue dans une gélule. C'est pourquoi nous avons dû mettre ces poudres en suspension dans 1 ml d'eau distillée, ce qui apporte un biais dans la comparaison des résultats observés pour les deux formes galéniques. Cependant, nous avons observé un effet inhibiteur pour deux opioïdes sous forme liquide, la nalbuphine et le tramadol, et pour un opioïde sous forme de poudre diluée, la méthadone. Ces deux présentations galéniques ne nous ont donc pas empêchée d'observer un effet inhibiteur pour trois des huit opioïdes testés.

L'héroïne est une substance illicite généralement consommée sous forme de poudre, qui est ensuite diluée pour être injectée en intraveineuse. Le protocole utilisé pourrait donc théoriquement s'appliquer à de l'héroïne en poudre diluée, pour réaliser les tests d'inhibition.

Souches bactériennes testées

Nous avons testé six souches de référence qui étaient disponibles au laboratoire de de Bactériologie du CHU de Nice. Parmi elles, *E. coli*, *S. aureus* et *P. aeruginosa* ne font pas partie des espèces de la flore cariogène, mais ce sont des souches de référence recommandées pour les tests de validation des antimicrobiens [Lamure et al., 2018]. C'est pourquoi nous les avons choisies pour réaliser les tests d'inhibition avec des opioïdes. *S. pyogenes* ne fait pas non plus partie des espèces de la flore cariogène, mais c'est une espèce souvent isolée dans la flore du carrefour aéro-pharyngé, importante en clinique et notamment dans les angines. Enfin, *E. faecalis* et *M. luteus* sont deux espèces souvent isolées dans la plaque dentaire et dans les lésions carieuses. Il aurait été intéressant de tester *Streptococcus mutans*, qui est la principale bactérie cariogène [Kamarehei et al., 2022 ; Zhang et al., 2022]. Mais aucune souche de référence ni aucune souche sauvage de *S. mutans* n'était disponible au laboratoire.

Le test d'inhibition utilisé

La revue de la littérature ne nous a pas permis de trouver un protocole similaire pour tester de l'héroïne ou des médicaments opioïdes. Comme il s'agissait d'une étude pilote avec des opioïdes, nous avons repris le protocole décrit par Lamure et collaborateurs en 2018 pour tester des médicaments. Il s'agit d'un protocole d'antibiogramme en milieu gélosé par diffusion [Lamure et al., 2018]. Nous l'avons modifié pour pouvoir déposer une quantité plus importante de solution à tester.

Nous avons réalisé des essais préliminaires pour nous familiariser avec la bactériologie et pour mettre au point la technique. Parmi les difficultés rencontrées, nous avons dû apprendre les méthodes de manipulation bactériologiques et apprendre à travailler stérilement sous poste de sécurité microbiologique (PSM). Au début, nous avons eu également des difficultés à repiquer les souches de référence qui étaient congelées à -80°C , ainsi qu'à faire des manipulations reproductibles.

Nous avons ensuite réalisé les tests en triplicata pour mesurer les résultats numériques. Les résultats des premiers tests ont donné des résultats similaires à ceux des triplicatas présentés dans le Tableau 4.

Les tests d'inhibition par diffusion en puits sur gélose pourraient maintenant être complétés par des tests d'inhibition en milieu liquide, pour déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des couples bactérie/opioïde inhibiteur. Ainsi, il faudrait tester la nalbuphine avec *S. aureus*, *E. faecalis* et *S. pyogenes*, ainsi que le tramadol et la méthadone avec *S. pyogenes*.

5.2 Résultats des tests d'inhibition

Les résultats de ce travail confirment l'hypothèse de départ : certains opioïdes ont un effet antibactérien intrinsèque in vitro.

Résultats en fonction des médicaments opioïdes testés

Contrôle positif : Eludril

En fonction des souches testées, nous avons observé des diamètres d'inhibition différents avec Eludril, allant de $22,3 \pm 0,6$ mm à $9,0 \pm 0$ mm. Ainsi, par ordre d'efficacité décroissante, Eludril a été très actif contre *S. pyogenes*, puis *S. aureus*, *M. luteus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* et *E. coli* (souche la moins sensible) (Tableau 4).

Nalbuphine, tramadol et méthadone

De même, nous avons observé in vitro un effet antibactérien de la nalbuphine, active contre *S. pyogenes*, *S. aureus* et *E. faecalis*, mais avec des diamètres d'inhibition décroissants de $12,0 \pm 1,0$ mm, $11,0 \pm 1,0$ mm et $8,7 \pm 0,6$ mm, respectivement. Comme avec Eludril, la souche la plus sensible aux opioïdes était *S. pyogenes* et dans le même ordre nous avons retrouvé *S. aureus* et *E. faecalis*, mais aucune des trois autres souches testées. Le tramadol et la méthadone ont aussi montré un effet

inhibiteur, mais uniquement contre *S. pyogenes*. Ce profil différent de sensibilité pour chaque couple souche bactérienne / médicament a déjà été observé par Lamure et collaborateurs en 2018 [Lamure et al., 2018].

La comparaison des formules chimiques présentées dans le Tableau 3 et la recherche de similitudes ne nous ont pas permis d'expliquer les effets observés, qui diffèrent d'un opioïde à l'autre. Tous les tests avec la morphine ont été négatifs. La nalbuphine est un dérivé hémi-synthétique de la morphine, comme la buprénorphine et l'oxycodone., mais seuls les tests avec la nalbuphine ont été positifs. De même, la méthadone et le tramadol sont deux dérivés synthétiques, comme le fentanyl et le lopéramide, mais seuls les tests avec la méthadone et le tramadol ont été positifs. C'est pourquoi, dans la continuité de ce travail, il faudrait approfondir les propriétés physico-chimiques et l'impact bucco-dentaire spécifique de la nalbuphine, du tramadol et de la méthadone.

Résultats en fonction des souches bactériennes testées

Dans les conditions des tests réalisés, l'Eludril a été plus actif contre les cocci à Gram positif (par ordre décroissant d'efficacité *S. pyogenes*, *S. aureus*, *M. luteus* et *E. faecalis*) puis contre les bacilles à Gram négatif (par ordre décroissant d'efficacité *P. aeruginosa* et *E. coli*). De façon similaire, la nalbuphine, le tramadol et la méthadone ont été actifs contre des cocci à Gram positif, à l'exception de *M. luteus*.

D'autre part, dans ce travail l'espèce la plus sensible aux opioïdes était un streptocoque, *S. pyogenes*. Mais il convient de rappeler que l'espèce *Enterococcus faecalis* était initialement dénommée *Streptococcus faecalis*. Cet impact des opiacés sur les streptocoques va dans le sens de l'hypothèse de départ. En effet, les streptocoques oraux sont des colonisateurs précoces de la bouche et ils forment un biofilm qui s'oppose à la colonisation des espèces cariogènes et des espèces parodontogènes comme *Porphyromonas gingivalis* [Baty et al., 2022]. *S. mutans* a un statut particulier car il fait partie des cocci Gram positif colonisateurs précoces de la plaque dentaire protectrice contre les attaques acides contre l'émail et de la dentine, mais il devient l'espèce cariogène la plus virulente quand l'écosystème oral lui devient favorable (manque d'hygiène, alimentation sucrée et acide, sécheresse buccale) [Baty et al., 2022].

Ces résultats préliminaires pourraient être complétés par des tests contre *S. mutans*, qui est à la fois un streptocoque à Gram positif et la principale bactérie cariogène [Kamarehei et al., 2022 ; Zhang et al., 2022].

5.3 Applications

Effet antibactérien potentiel de la nalbuphine, du tramadol et de la méthadone

Comme l'héroïne est un produit illicite, nous n'avons pas pu tester ses éventuelles propriétés antibactériennes. Dans cette étude pilote, nous avons pu tester six médicaments opioïdes sous forme injectable (solution injectable de nalbuphine, buprénorphine, morphine, tramadol, oxycodone et fentanyl) et deux sous forme de poudre (gélules de méthadone et de lopéramide). Les résultats des

tests de diffusion sur gélose montrent que trois médicaments opioïdes ont un effet antibactérien intrinsèque, indépendamment de leur forme galénique : la nalbuphine (solution injectable), ainsi que la méthadone (poudre) et le tramadol (solution injectable). La réalisation de tests d'inhibition avec de l'héroïne sous forme de poudre diluée en solution correspond à la fois aux conditions d'utilisation par les consommateurs et aux conditions de réalisation des tests in vitro.

La comparaison des formules chimiques dans le Tableau 3 montre que la nalbuphine est un dérivé hémisynthétique de la morphine, comme l'héroïne. Mais seuls des tests in vitro permettraient de vérifier si l'héroïne a un effet antibactérien et pourrait contribuer à l'apparition et à l'évolution des caries à progression rapide chez les toxicomanes injecteurs d'héroïne.

Applications cliniques

Des propriétés antimicrobiennes de l'héroïne pourraient contribuer à expliquer pourquoi les patients injecteurs d'héroïne ont des caries à progression rapide, parmi tous les autres facteurs de risque. Mais à ce stade, les résultats de ce travail n'ont pas d'application pratique directe pour lutter contre les caries à progression rapide des patients injecteurs d'héroïne.

Nous souhaiterions cependant nous appuyer sur ces résultats pour aider les équipes pédagogiques auprès des jeunes ainsi que les équipes des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Les arguments à présenter sont les suivants :

- Réaliser plus de prévention afin d'éviter le plus tôt possible la consommation de drogues notamment chez les jeunes, en établissant un lien de cause à effet entre l'apparition rapide de caries, la destruction et la perte prématurée des dents et la consommation de drogues.
- Montrer des exemples concrets décourageant cette consommation, en utilisant des moyens pédagogiques tels que des photographies de cas cliniques chez des jeunes consommateurs de substances psychoactives.
- Elargir ce concept au cannabidiol (CBD) ou à la cigarette électronique, sujets d'actualité encore assez méconnus quant à leur impact bucco-dentaire.

6. CONCLUSIONS

1. L'héroïne est excrétée dans la salive.
2. Comme la dégradation de l'état dentaire est particulièrement sévère chez les consommateurs d'héroïne, l'hypothèse de ce travail était que l'héroïne pourrait avoir des propriétés antimicrobiennes intrinsèques, qui déstabiliseraient l'écosystème oral protecteur en faveur d'une flore hautement cariogène.
3. L'héroïne étant une substance illicite, nous n'avons pas pu la tester, mais nous avons testé les 8 médicaments opioïdes référencés au CHU de Nice : morphine, buprénorphine, nalbuphine, oxycodone, fentanyl, tramadol, lopéramide et méthadone vs Eludril™ pur (chlorhexidine gluconate et chlorobutanol) en contrôle positif.
4. Nous avons recherché un effet inhibiteur contre six souches bactériennes de référence. Les tests d'inhibition ont été réalisés par la méthode de diffusion en puits sur gélose. Après incubation, les diamètres d'inhibition ont été mesurés en mm.
5. Nous avons observé un effet inhibiteur de la nalbuphine contre *Streptococcus pyogenes* (12,0 mm), *Staphylococcus aureus* (11,0 mm) et *Enterococcus faecalis* (8,7 mm), ainsi que du tramadol et de la méthadone contre *S. pyogenes* (9,7 mm et 8,7 mm).
6. *S. pyogenes* et *E. faecalis* (ex. *Streptococcus faecalis*) étaient sensibles à 3 opioïdes testés sur 8.
7. Les streptocoques oraux ont un effet protecteur tant que l'épaisseur de plaque dentaire est contrôlée par l'hygiène bucco-dentaire : la nalbuphine est un dérivé hémisynthétique de la morphine chimiquement proche de l'héroïne, qui inhibe les streptocoques testés.
8. Une limite à ce travail est que nous n'avons pas pu obtenir de souche de *Streptococcus mutans*, bien que ce soit la principale bactérie cariogène.
9. Nous souhaiterions nous appuyer sur ces résultats pour aider les équipes pédagogiques à expliquer aux jeunes comment l'héroïne provoque des caries et des douleurs dentaires, et détruit le sourire.

7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Etymologies :

Dubois J, Mitterrand H, Dauzat A. Dictionnaire étymologique. Ed. Larousse, Paris 2007.

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. Rapport. Février 2019. https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/system/files/2019-03/Rapport_Antalgiques-Opioides_Fev-2019_3.pdf_2019-03-06.pdf

Akçan R, Yildirim S, Ilhan H, Guven B, Tamer U, Saglam N. Surface enhance Raman spectroscopy as a novel tool for rapid quantification of heroin and metabolites in saliva. Turk J Med Sci. 2020 Aug 26;50(5):1470-1479.

Baty JJ, Stoner SN, Scofield JA. Oral commensal streptococci: gatekeepers of the oral cavity. J Bacteriol. 2022 Nov 15;204(1):e0025722.

Blache. Opium. Dictionnaire de médecine. Béchet J^{ne} et Labé, Paris, 2^{ème} édition 1840 ; 22 :211-290.

Braka E. Drogues licites et effets sur la cavité buccale. Thèse Odontologie. Université Côte d'Azur, Faculté de chirurgie dentaire de Nice 42 57 15 11, 2011.

Bruneton J. Pharmacognosie. Phytochimie – Plantes médicinales. Lavoisier Ed., Pris, 5^{ème} édition, 2016 : 677-689.

Chabance E. Conception et création d'un support d'information visant à améliorer le recours aux soins bucco-dentaires chez les patients souffrant d'addiction. Thèse 42 57 19 27, Nice 2019.

Coquerel A. Intérêt de la naloxone par voie nasale pour compenser les surdoses d'opiacés. Abord pharmacologique. Toxicologie Analytique et Clinique ; Volume 29, Issue 2, Supplement, May 2017, Page S28.

De Vadder, F, Gautier-Stein A, Mithieux G. Les récepteurs μ -opioïdes de la veine porte. Messagers de la régulation de la satiété. Med Sci (Paris) 2013 ; 29 : 31–33.

Epreuves classantes nationales informatisées (iECN). Douleur, soins palliatifs et accompagnement. Med-line Edition, Paris, 2020.

Frendo M. Etude observationnelle pour organiser les soins bucco-dentaires dans une unité fermée d'Addictologie. Thèse 42 57 17 28, Nice 2017.

Granier S. Structure des récepteurs mu et delta des opiacés. Structure of mu and delta opioid receptors. Med Sci (Paris) 2012; 28 : 870–875

Harrosch J. Impact des drogues illicites sur la santé bucco-dentaire : étude prospective sur 90 cas. 42 57 01 24, Nice 2001.

Haute autorité de santé (HAS). Prévention et traitement de la douleur postopératoire en chirurgie buccale. Recommandations. Novembre 2005. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/douleur_chirurgie_buccale_recos.pdf

Haute autorité de santé (HAS). Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses. Recommandations de bonne pratique. HAS mars 2022. www.has-sante.fr

Kamarehei F, Mehdiabadi M, Naderi F. Antibacterial effects of natural compounds on biofilm formation of Streptococcus mutans. Clin Exp Dent Res. 2022 Dec8(6):1426-1433.

Kayal RA, Elias WY, Alharthi KJ, Demyati AK, Mandurah JM. Illicit drug abuse affects periodontal health status. Saudi Med J 2014;35(7):724-728.

Kibali, C, Alderete JA, Liu SH, Nasef HS, Law PY, Evans CJ, Cahill CM. Oxycodone in the opioid epidemic : hig "likin", "wanting", and abuse liability. Cell Mol Neurobiol. 2021 Jul;41(5):899-926.

La Revue Prescrire. Des médicaments exposent à des caries dentaires. 2014 ;34(372) :750-755.

La Revue Prescrire. Bronchite aiguë chez un adulte. 2022 ; 42(469) :841-846.

La Revue Prescrire. Pour mieux soigner : enrichir et mettre à jour ses choix thérapeutiques. 2023;43(471) :31-57.

Lamure J, Chevalier M, Rathelot P, Mignolet F, Prêcheur I. In vitro screening of the antibacterial and anti-Candida properties of crushed nonantimicrobial drugs frequently prescribed in nursing homes. Research in Gerontological Nursing 2018;11:82-90. doi: 10.3928/19404921-20180131-01.

Landry Y, Gies JP. Pharmacologie. Des cibles vers l'indication thérapeutique. Pharmacie. Médecine. Sciens de la vie. Dunod éd., Paris 2003, 596 pages.

Madinier I, Harrosch J, Dugourd M, Giraud-Morain C, Fosse T. Etat de santé bucco-dentaire des toxicomanes suivis au CHU de Nice. La Presse Médicale 2003 ; 32:919-923.

Michel L. Traitements de substitution aux opiacés : état des lieux du point de vue du médecin. Annales Pharmaceutiques Françaises 2009 ;97(5) :369-373.

Prêcheur I. Cours de Pharmacologie. Version 2023. Faculté de chirurgie-dentaire de Nice.

Prêcheur I, Prouvost-Keller B, Chabance E, Pesci-Bardon C. Substances psychoactives : tabac, alcool, psychotropes et drogues illicites - Impact sur la santé orale. Encyclopédies médico-chirurgicales EMC. Médecine buccale 2020 ;13(6) :1-15 [Article 28-139-A-10].

Protrka N, Katunaric M, Filipovic I, Verzak Z. Caries prevalence in heroin addicts. Acta Clin Croat 2013; 52(4):436(443).

Reece AS. Dentition of addiction in Queensland: poor dental status and major contributing drugs. Aust Dent J 2007;52(2):144-149. doi: 10.1111/j.1834-7819.2007.tb00480.x.

Teoh L, Moses G, McCullough MJ. Oral manifestations of illicit drug use. Aust Dent J 2019;64:213-222. Doi: 10.1111/adj.12709

Vidal. Dictionnaire Vidal des médicaments. En ligne [Vidal.fr](http://www.vidal.fr), consulté en mai 2023.

Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis development, challenges and opportunities. Mol Psychiatry. 2021 Jan;26(1):218-233.

Wikipédia. Dictionnaire en ligne consulté en mai 2023. https://fr.wikipedia.org/wiki/Wikip%C3%A9dia:Accueil_principal

Yazdanian M, Armoon B, Noroozi A, Mohammadi R, Bayat AH, Ahounbar E, Higgs P, Nasab HS, Bayani A, Hemmat M. Dental caries and periodontal disease among people who use drugs: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health 2020;20:44. doi.org/10.1186/s12903-020-1010-3.

Zhang J, Liu W, Shi L, Liu X, Wang M, Li W, Yu D, Wan Y, Zhang J, Yun K, Yan J. The effects of drug addiction and detoxification on the human oral microbiota. Microbiol Spectr. 2023 Feb 1;11(2):e0396122.

Zhang B, Zhao M, Tian J, Lei L, Huang R. Novel antimicrobial agents targeting the Streptococcus mutans biofilms discovery through computer technology. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Dec 1;12:1065235. e-collection

8. LISTE DES TABLEAUX

	Page
Tableau 1. Classification par palier des principaux antalgiques ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (D'après Vidal, 2023)	19
Tableau 1. Classification par palier des principaux antalgiques ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France (D'après Vidal, 2023)	36
Tableau 3. Structure chimique des médicaments opioïdes à tester et pour comparaison structure chimique de l'héroïne	39
Tableau 4. Résultats des tests d'inhibition : mesures des diamètres d'inhibition en mm : triplicata, moyenne et écart-type	46

9. LISTE DES FIGURES

	Page
Figure 1. <i>Papaver somniferum var. album</i> , ou pavot blanc, qui donne l'opium	10
Figure 2. <i>Papaver somniferum var. nigrum</i> , ou pavot noir : il ne produit pas d'opium ni d'alcaloïde opiacé	11
Figure 3. <i>Papaver rhoeas</i> , ou coquelicot : il ne produit pas d'opium ni d'alcaloïde opiacé	12
Figure 4. Le squelette morphinane, caractéristique de la morphine et des opioïdes hémisynthétiques dérivés de la morphine (D'après Wikipédia, 2023)	14
Figure 5. Représentation schématique des nocicepteurs	17
Figure 6. Douleur et inflammation : mode d'action schématique des antiinflammatoires, des antalgiques et des anesthésiques (D'après Prêcheur, 2023)	18
Figure 7. Patient de 34 ans consommateur d'héroïne injectable, cannabis, tabac, alcool, sans domicile fixe. Etat dentaire à l'entrée dans l'unité fermée d'addictologie : incurie, caries du collet à progression rapide (Cliché Pr I. Prêcheur)	28
Figure 8. Patient de 48 ans ayant consommé de l'héroïne injectable, après le sevrage : les racines des dents du bloc incisivo-canin supérieur ont été extraites, parodontite de stade IV à la mandibule, perlèche (Cliché Pr I. Prêcheur)	28
Figure 9. Patient de 26 ans, ancien usager d'héroïne injectable, actuel consommateur de cannabis et polypathologique (VIH, VHB, VHC, syphilis) (Cliché C. Ceccarini)	29
Figure 10. Patiente de 34 ans, addiction à l'héroïne injectable depuis l'âge de 24 ans, traitement de substitution par la méthadone. Racines résiduelles au maxillaire supérieur et caries du collet à progression rapide à la mandibule. Malgré l'état dentaire dégradé, la patiente a retrouvé une hygiène dentaire satisfaisante (Cliché Pr I. Prêcheur)	31
Figure 11. Patient de 28 ans consommateur d'héroïne injectable, cannabis, tabac, alcool, sans domicile fixe. Etat dentaire à l'entrée dans l'unité fermée d'addictologie puis un an après, après le sevrage à l'héroïne, le traitement des pathologies associées et la réhabilitation bucco-dentaire et la pose de deux prothèses totales amovibles. L'hygiène des prothèses reste perfectible (Cliché Pr I. Prêcheur)	32
Figure 12. Préparation des solutions mères. Manipulations stériles dans un poste de sécurité microbiologique (PSM)	34

	Page
Figure 13. Ensemencement des géloses. Les puits ont été formés avec une paille stérilisée dans de l'éthanol à 100 %, après évaporation de l'éthanol. Manipulations sous PSM	35
Figure 14. <i>Escherichia coli</i> ATCC 25022 : inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 9 mm). Les tests avec les huit médicaments opioïdes testés sont négatifs	43
Figure 15. <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213: inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™ diamètre d'inhibition 22 mm). Test positif avec la nalbuphine (puits n°1, diamètre d'inhibition 11 mm). Les tests avec les sept autres médicaments opioïdes testés sont négatifs)	43
Figure 16. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853: inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 10 mm). Les tests avec les huit médicaments opioïdes testés sont négatifs	44
Figure 17. <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 : inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 14 mm). Test positif avec la nalbuphine (puits n°1, diamètre d'inhibition 9 mm). Les tests avec les sept autres médicaments opioïdes testés sont négatifs)	44
Figure 18. <i>Micrococcus luteus</i> A278T : inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 1 mm). Les tests avec les huit médicaments opioïdes testés sont négatifs	45
Figure 19. <i>Streptococcus pyogenes</i> 5641T : inhibition par le contrôle positif (Elu : Eludril™, diamètre d'inhibition 22 mm). Tests positifs avec la nalbuphine (puits n°1, diamètre d'inhibition 11 mm), le tramadol (puits n°4, diamètre d'inhibition 9 mm) et la méthadone (puits n°7, diamètre d'inhibition 9 mm). Les tests avec les cinq autres médicaments opioïdes testés sont négatifs	45

Annexe 1. Mésusage des antalgiques opioïdes : état des lieux en 2019 (ANSM)

Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques en France (D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, 2019).

- En France, plusieurs médicaments antalgiques opioïdes sont commercialisés et leur consommation augmente, ce qui est un indicateur d'amélioration de la prise en charge de la douleur.
- En 2017, les antalgiques les plus consommés en France sont les antalgiques de palier I, non opioïdes (paracétamol, aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : 78%), suivis par les antalgiques de palier II (opioïdes faibles : 20%) et les antalgiques de palier III (opioïdes forts : 2%).
- En 2015, environ 10 millions de Français (17,1%) ont reçu un antalgique opioïde sur prescription.
- La consommation des antalgiques opioïdes faibles a globalement diminué suite au retrait du marché de l'association dextropropoxyphène/paracétamol en 2011, mais la consommation des autres opioïdes faibles a augmenté.
- Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus consommé, avec une augmentation de 68 % entre 2006 et 2017.
- L'oxycodone est l'antalgique opioïde dont la consommation augmente le plus, en augmentation de 738% entre 2006 et 2017. En 2019, sa consommation est proche de celle du sulfate de morphine, qui est l'antalgique opioïde fort le plus consommé depuis 10 ans.
- Les utilisateurs d'antalgiques sont majoritairement des femmes que ce soit pour les opioïdes faibles ou forts (respectivement 57,7% et 60,5% en 2015).
- Les utilisateurs d'opioïdes forts sont plus âgés que ceux d'opioïdes faibles (âge médian de 64 ans et 52 ans).
- L'initiation du traitement en 2015 est réalisée par un médecin généraliste dans 59,1 % des cas pour les antalgiques opioïdes faibles et 62,9 % des cas pour les opioïdes forts, et par un médecin hospitalier pour 20,1 % des opioïdes faibles et 21 % des opioïdes forts.
- L'utilisation chronique des antalgiques opioïdes est plus élevée avec les opioïdes forts (14,3% en 2015) qu'avec les opioïdes faibles (6,6%).
- En 2017, les prescripteurs d'opioïdes sont des médecins généralistes (86,3% des opioïdes faibles et 88,7% des opioïdes forts), des dentistes (2,8% et 0,3%), des rhumatologues (2,2% et 1,7 %) et des chirurgiens orthopédistes (1,9% et 1,3%).
- Le motif de prescription des opioïdes faibles est une douleur aiguë (71,1%), une douleur chronique (13,4%), une douleur dorsale (8,1%), une douleur liée à l'arthrose (2,6%).
- Le motif de prescription des opioïdes forts est une douleur aiguë (50,1%), une douleur chronique (42,9%), une douleur dorsale (21,6%) une douleur liée à l'arthrose (7%).

Annexe 2. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) (D'après Vidal, mise à jour : 13 mars 2023)

A savoir

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) est une prise en charge à la fois médicale, psychologique et sociale, dont peuvent bénéficier les personnes dépendantes des opiacés (héroïne, morphine, codéine).

Indications

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) « substitue » mais ne remplace pas la drogue. Une fois passée l'euphorie de la disparition du manque, un traitement de substitution nécessite des efforts importants de la part du patient. La prise en charge, aussi globale que possible, doit se centrer sur le travail de motivation.

Contre-indications

Du fait de l'indication chez les patients usagers de drogues, en addiction aux opiacés, les contre-indications aux traitements de substitution sont en pratique très réduites.

Effets indésirables

Les effets secondaires le plus souvent retrouvés sont : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, sudations, nausées, vertiges, baisse de la libido. Le risque de dépression respiratoire pouvant entraîner la mort concerne avant tout l'association avec les benzodiazépines.

Contexte

Le diagnostic de dépendance aux opiacés se caractérise par la perte de contrôle de l'usage, malgré la reconnaissance par le patient des problèmes familiaux, sociaux et sanitaires liés à cet usage. L'existence éventuelle de manifestations de sevrage (larmolement, rhinorrhée, frissons, myalgies, insomnies, irritabilité, anxiété) ou de tolérance aux opiacés n'est pas nécessaire au diagnostic. Le traitement de substitution aux opiacés vise à permettre une prise en charge médicale, psychologique et sociale des patients. Deux médicaments de substitution sont actuellement disponibles : la buprénorphine et la méthadone.

Plus de 100 000 personnes sont actuellement traitées par buprénorphine en France, 25 000 par méthadone.

La buprénorphine haut dosage (BHD) peut être prescrite par tout médecin et délivrée en ville d'emblée. Elle est prescrite à 90 % par des médecins de ville. La prescription initiale de la méthadone est réservée aux praticiens des centres de soins spécialisés en toxicomanie (CSST) et des établissements de santé, avec relais possible en ville.

Quels patients traiter ?

Les patients adultes (plus de 15 ans) ayant une dépendance à l'héroïne ou aux autres opiacés (morphine, codéine) et qui souhaitent être traités. En l'absence d'une dépendance aux opiacés, la dépendance à d'autres substances (cannabis, cocaïne, etc.) n'est pas une indication de prescription d'un médicament de substitution aux opiacés.

Objectifs de la prise en charge

Réduction de la dépendance et de l'appétence pour les opiacés naturels.

Limitation des dommages liés à la substance consommée (psychiques, somatiques) et des risques associés (overdose, contamination virale, conduites asociales, etc.).

Remplacement des opiacés illicites par un TSO. Après stabilisation, sevrage du TSO à discuter et gérer avec le patient.

Références

« Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage (BHD) », mise au point ANSM, octobre 2011.

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549...

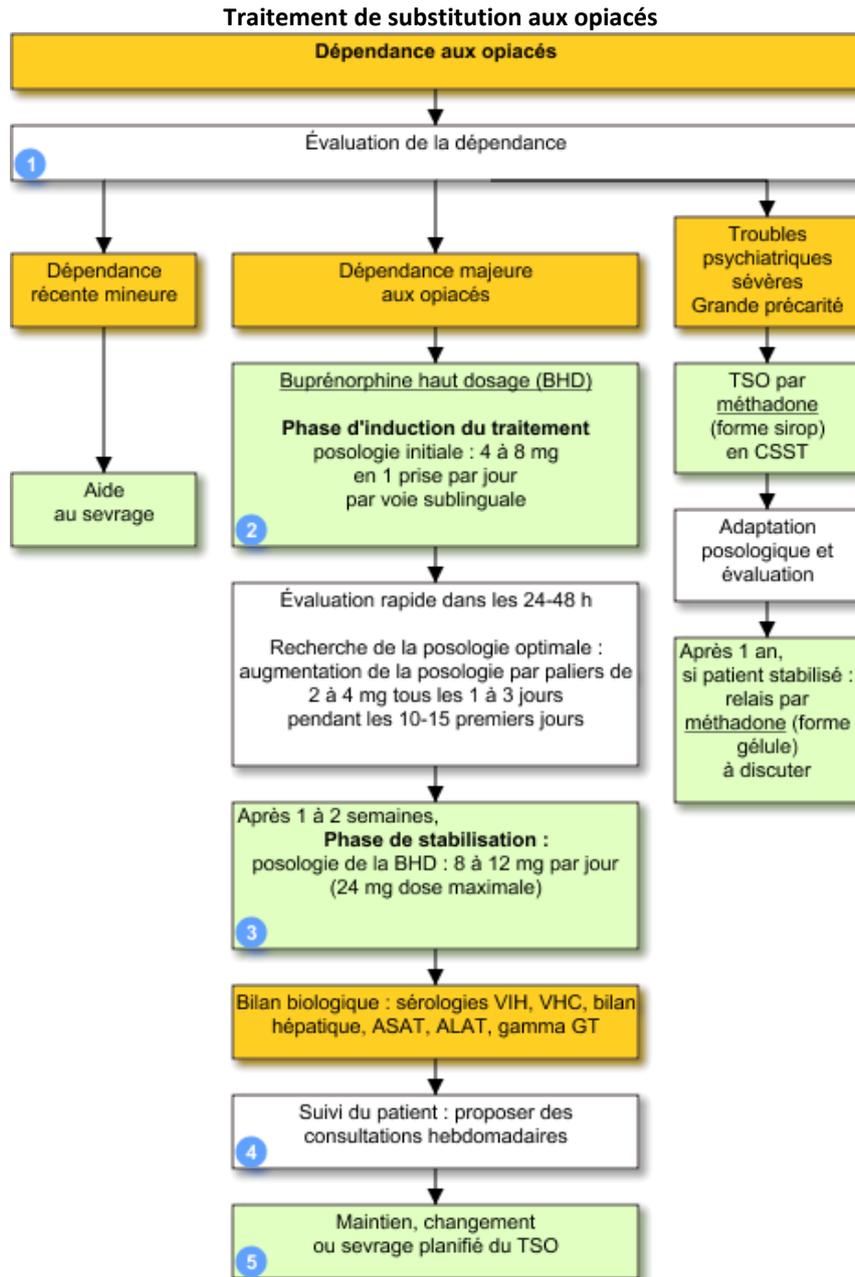
« Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », HAS/Fédération française d'addictologie, juin 2004.

<http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti...>

« Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés », HAS, juin 2004.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267959/mauvaises-utilisations-medicaments...

Prise en charge



1 Évaluation de la dépendance

Un TSO ne s'impose pas nécessairement si la dépendance est récente et le lien social préservé, si l'utilisateur ne s'injecte pas la drogue, et en l'absence de comorbidité psychiatrique. On peut alors envisager une aide au sevrage par un traitement symptomatique : antalgiques, antispasmodiques, anxiolytiques, voire clonidine.

La méthadone sera utilisée si le patient en fait la demande après un échec de TSO par buprénorphine, s'il se trouve en situation de grande précarité sociale, s'il a des difficultés pour gérer la prise du traitement, s'il mélange les substances, s'il ne parvient pas à renoncer aux injections ou en cas de comorbidité psychiatrique importante.

2 Induction du traitement par buprénorphine

Il doit être initié dès que le patient ressent les 1^{ers} signes de sevrage (environ 8 à 48 heures après la dernière prise). Le patient doit être informé sur le mode de prise sublinguale et non *per os*, sur les risques du mésusage du médicament en IV ou en inhalation et sur ceux des consommations associées, en particulier de benzodiazépines (risque de décès).

La conférence de consensus (juin 2004) propose une posologie initiale de 2 comprimés à 2 mg ou 1 comprimé à 8 mg, à renouveler le lendemain.

L'effet substitutif intervient après 45 à 90 minutes.

3 Phase de stabilisation

Elle se caractérise par l'arrêt de la consommation des opiacés naturels et une sensation de mieux-être (réduction d'appétence aux opiacés, absence de signes de sevrage).

4 Suivi du patient

La qualité de l'alliance thérapeutique avec le médecin (régularité aux consultations, qualité de l'échange) est le 1^{er} critère d'observance du traitement, avant l'amélioration des paramètres physiques et psychiques. En phase de stabilisation, 4 situations nécessitent une adaptation

du TSO : mésusage de la buprénorphine haut dosage, reprise de consommation d'héroïne, consommation associée de benzodiazépines ou d'alcool, troubles psychiatriques (voir Suivi et adaptation du traitement).

5 Arrêt progressif du TSO

Il est d'usage que la dégressivité du traitement soit gérée par le patient. C'est un équivalent de sevrage et, comme pour le sevrage, elle nécessite souvent plusieurs tentatives.

Cas particuliers

Femme en âge de procréer/grossesse, allaitement et TSO

Une grossesse débutée sous buprénorphine ou méthadone ne nécessite pas l'interruption du traitement, et ces médicaments peuvent être utilisés pendant la grossesse compte tenu de leur bénéfice materno-fœtal. Les données disponibles n'indiquent, en effet, pas d'augmentation du risque de malformation après exposition au cours du 1^{er} trimestre. Cependant, une adaptation de la posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité du traitement.

Le risque de dépression respiratoire du nouveau-né est exceptionnel, favorisé par une posologie élevée de buprénorphine ou de méthadone et la prise de substances associées (benzodiazépines, opiacés, etc.).

Le syndrome de sevrage du nouveau-né, qui n'est pas constant, peut associer des signes neurologiques (hyperexcitabilité, trémulations, bâillement, hypertonie, difficultés de la succion et de la déglutition), digestifs (vomissements, diarrhée) ou autres (tachypnée, fièvre, hypersudation, bâillement, encombrement nasal, etc.). Ce syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à quelques jours après la naissance et dure en général moins de 3 semaines. Sa prise en charge se fait en unité de néonatalogie, tant au plan de la surveillance de l'évolution par le score de Finnegan que de son traitement (nursing, éviter tout stimulus, traitement spécifique éventuel).

Avec la méthadone, le syndrome de sevrage du nouveau-né est plus fréquent (50 % environ) et souvent plus marqué qu'avec la buprénorphine.

L'allaitement maternel peut être envisagé chez les patientes traitées par la buprénorphine, après une évaluation des facteurs de risque individuels (posologie, prise d'autres substances, etc.). En effet, de très petites quantités de buprénorphine et de ses métabolites passent dans le lait maternel.

L'allaitement maternel est plus discutable avec la méthadone. Le passage lacté est plus important qu'avec la buprénorphine, mais il pourrait prévenir ou atténuer, chez le nouveau-né, la survenue d'un syndrome de sevrage.

Contamination par le virus de l'hépatite C (VHC)

Elle peut remettre en question la substitution par la buprénorphine haut dosage du fait de son hépatotoxicité potentielle. L'évaluation de l'hépatite confrontée à celle de l'addiction du patient permet de décider du passage éventuel à la méthadone.

Prise en charge de la douleur

Cette situation n'est pas exceptionnelle chez le patient recevant un TSO, d'autant que ce traitement pourrait entraîner une sensibilité exacerbée à la douleur (hyperalgésie). L'intensité de la douleur et son mécanisme doivent être évalués (Lire [Douleur de l'adulte](#)). Il conviendra de s'assurer de ce que cette douleur n'est pas la traduction d'un arrêt de TSO engendrant un syndrome de sevrage.

L'association de buprénorphine est déconseillée avec les morphiniques de palier II et contre-indiquée avec les morphiniques de palier III (risque d'inefficacité antalgique par antagonisme sur les récepteurs et de déclenchement de symptômes de sevrage). Le traitement antalgique ne peut donc comporter que paracétamol, AINS et, en cas de nécessité, néfopam, MEOPA ou traitements locaux.

Suivi et adaptation du traitement

Afin d'objectiver la réalité de la consommation initiale d'opiacés, une recherche urinaire de produits opiacés (morphine, héroïne, opium, codéine, pholcodine retirée du marché en 2023, buprénorphine et méthadone) peut être utile, en accord avec le patient, avant l'instauration d'un TSO. Il est de bonne pratique de contacter le pharmacien choisi avec le patient pour l'informer et organiser avec lui la bonne prise en charge.

En cas de difficultés pour obtenir une stabilisation ou en cas de période de crise avec déstabilisation, il est recommandé au médecin généraliste de rapprocher les consultations et les prescriptions. Il pourra éventuellement solliciter l'avis d'un addictologue, contacter les réseaux de santé ou orienter le patient vers une structure spécialisée : centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou consultation hospitalière.

Il convient, dans la mesure du possible, de mettre en place un soutien psychosocial (couverture maladie, logement, aide psychologique, recherche d'emploi, etc.).

Mésusage de la buprénorphine (injection ou sniff) : les pratiques d'injection concernent en moyenne 25 à 30 % des patients, mais diminuent avec la poursuite de la prise en charge. L'utilisation détournée se caractérise par une instabilité psychique croissante (avec irritabilité, agressivité, etc.) due aux effets excitants du substitut lors de l'usage en sniff ou IV. L'utilisation d'une spécialité associant buprénorphine et naloxone, antagoniste des opiacés, limite le mésusage par voie IV car l'effet de l'injection de l'opiacé est supprimé. Après la reconnaissance

par le patient du détournement de son usage, l'augmentation de la posologie de buprénorphine haut dosage est une option thérapeutique, associée à un renforcement du cadre de délivrance (dispensation quotidienne et contrôlée recommandée dans un premier temps) et du soutien de la motivation. En cas d'échec du retour à la prise sublinguale, il faut orienter le patient vers un centre spécialisé pour une mise sous méthadone.

Reprise de la consommation d'héroïne : l'échec d'un traitement par buprénorphine doit conduire à une évaluation de celui-ci, et ne doit pas systématiquement déboucher sur un transfert en centre de soins spécialisé en toxicomanie (CSST). Le rôle relatif du cadre de prise en charge (médecine de ville *versus* centre spécialisé) et du choix du MSO (buprénorphine *versus* méthadone) doit être, autant que possible, analysé pour permettre de proposer une réponse adaptée. Des avis spécialisés peuvent être sollicités.

Consommation associée de benzodiazépines ou d'alcool : les associations dangereuses concernent avant tout les benzodiazépines et l'alcool. On estime que 10 à 20 % des patients sous buprénorphine font un mésusage de benzodiazépines en association (doses trop élevées, multiprescripteurs, associations de plusieurs benzodiazépines, etc.). Le TSO doit s'accompagner d'un projet de soins des autres dépendances ou abus. Une substitution des opiacés à dose adaptée peut notamment faciliter le sevrage de l'alcool ou des benzodiazépines, mais en aucun cas la buprénorphine ne peut substituer ces dépendances, dont le seul traitement est le sevrage. Apparition de troubles psychiatriques : le sevrage de l'opiacé naturel (héroïne ou codéine) permis par la buprénorphine peut s'accompagner, dans un second temps, d'une aggravation du tableau psychiatrique sous-jacent. Un avis spécialisé est obligatoire pour choisir entre les différentes options thérapeutiques et assurer le traitement symptomatique.

Chez certains patients présentant une appétence persistante pour les opiacés après le sevrage, l'usage d'un antagoniste des opiacés, la naltrexone, peut être une aide. Elle est de prescription délicate en l'absence de certitude du sevrage, car elle risque d'entraîner en cas de traitement opiacé associé (parfois masqué) des réactions physiques sévères.

Arrêt du traitement de substitution

Ce traitement est souvent prolongé plusieurs mois ou plusieurs années. Lorsque l'état clinique paraît stabilisé, et si c'est le souhait du patient, l'interruption du traitement peut être programmée. La surveillance clinique doit alors être attentive, car la période d'arrêt est une période « à risque ».

La posologie doit être diminuée progressivement par paliers de 7 jours minimum. Aucun autre traitement médicamenteux n'est nécessaire. Durant cette période, divers « accidents » peuvent survenir : compensation par prise d'autres substances addictives, reprise de consommation d'opiacés. Du fait de la diminution possible de la « tolérance », la reprise de doses antérieures d'héroïne peut entraîner des situations de surdose. Des décès sont possibles.

Conseils aux patients

Le traitement de substitution est une aide pour les patients qui souhaitent mettre fin à leur dépendance, mais d'importants efforts doivent néanmoins être fournis tout au long de la cure pour que celle-ci aboutisse.

La prise en charge doit être, dans la mesure du possible, pluridisciplinaire : médecin généraliste, addictologue, psychiatre si nécessaire, psychothérapeute, travailleur social, etc., mais chaque patient ne doit avoir qu'un seul prescripteur et un seul dispensateur du traitement de substitution.

Pour être efficace, le traitement par buprénorphine haut dosage se poursuit en général pendant plusieurs années.

Le sevrage d'un TSO peut être mené soit en ville, soit dans un centre spécialisé.

Traitements

Médicaments cités dans les références

Buprénorphine

La buprénorphine existe sous des formes non interchangeable : buprénorphine par voie orale (sublinguale ou lyophilisat oral), buprénorphine par voie sous cutanée à libération prolongée, buprénorphine en implant sous-cutané et buprénorphine associée à la naloxone par voie sublinguale.

La buprénorphine se distingue des morphiniques classiques par une action agoniste « partielle » (appelée également agoniste-antagoniste), ce qui lui confère une meilleure sécurité d'emploi (risque de surdosage faible) que celle des autres opiacés. En effet, l'existence d'un effet plafond lié à l'action agoniste partielle de la buprénorphine est retenue par la plupart des auteurs pour expliquer la réduction des risques de dépression respiratoire, à la différence des agonistes complets (héroïne, morphine, méthadone, etc.). En revanche, une antalgie adéquate peut être difficile à obtenir en cas d'administration concomitante d'un agoniste opioïde complet et le risque de surdosage augmente, lorsque l'on essaye de surmonter les effets agonistes partiels de la buprénorphine, ou lorsque les concentrations plasmatiques de la buprénorphine diminuent. Il est possible que les propriétés de tolérance et de dépendance soient différentes entre les formes sous-cutanées à libération prolongée et celles à libération immédiate.

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans (plus de 18 ans pour l'implant sous-cutané), volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Pour les patients mineurs, il est conseillé de les prendre en charge dans un centre spécialisé en addictologie. Pour être efficace, le traitement par buprénorphine est poursuivi en général pendant plusieurs années.

Buprénorphine par voie orale

Les spécialités de buprénorphine par voie orale s'administrent soit sous la langue (comprimés sublinguaux), soit sur la langue (lyophilisats oraux). Pour la dose initiale, l'adaptation posologique, la dose maximale, la réduction de doses et l'arrêt progressif du traitement, se reporter au RCP de chaque médicament à base de buprénorphine. Il convient en effet de prendre en compte la non-interchangeabilité des spécialités de buprénorphine en comprimés sublinguaux avec celles en lyophilisats oraux, du fait d'une biodisponibilité différente (risque potentiel de surdosage).

La HAS considère que toutes les présentations de buprénorphine ont la même place dans la stratégie thérapeutique, mais que les lyophilisats OROBUPRE, dont le temps de dissolution est plus rapide, peuvent permettre un confort d'utilisation et représenter une option utile pour les usagers et pour les équipes soignantes lors d'une prise supervisée ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, juillet 2018).

Les mésusages (injections, inhalations) sont fréquents et à risque de complications locorégionales. Il convient également de signaler le risque de cytolyse hépatique en cas de fortes doses (bilan hépatique préalable et surveillance ASAT, ALAT). Des décès par dépression respiratoire, ont été observés le plus souvent en cas de poly-intoxication, notamment avec les benzodiazépines, et en cas d'utilisation détournée de la buprénorphine. Ces médicaments figurent sur la liste des stupéfiants : prescription sur ordonnance sécurisée avec, en mentions obligatoires, le nom du prescripteur, le nom du patient, et, en toutes lettres, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage. La prise en charge de ce médicament par l'assurance maladie est subordonnée à l'inscription par le médecin du nom du pharmacien dispensateur sur l'ordonnance. La prescription est limitée à 28 jours et la délivrance fractionnée de 7 jours maximum (avec possibilité pour le prescripteur d'exclure le fractionnement).

Buprénorphine sous-cutanée à libération prolongée

La buprénorphine sous-cutanée à libération prolongée a une AMM dans le traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Il s'agit d'un hybride de la buprénorphine sublinguale, dont la forme galénique (dépôt sous-cutané) et les dosages sont différents.

La buprénorphine sous-cutanée (BUVIDAL) d'administration hebdomadaire, en comparaison à l'association buprénorphine/naloxone sublinguale, a été non inférieure sur le pourcentage de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites, et sa tolérance similaire, à l'exception des réactions au point d'injection (17 % des cas). L'efficacité et la tolérance n'ont pas été comparées à celles de la méthadone. L'observance n'est pas renseignée. En cas de surdosage, il faut tenir compte de la longue durée d'action de la buprénorphine en injection sous-cutanée.

La HAS estime que la buprénorphine, solution injectable sous-cutanée à libération prolongée, est une option thérapeutique dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés. Sa prescription est réservée aux médecins exerçant en CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et aux médecins hospitaliers. L'administration hebdomadaire ou mensuelle des injections (hospitalière ou en CSAPA) doit être obligatoirement effectuée par un professionnel de santé. Les données cliniques disponibles suggèrent que l'apport thérapeutique de BUVIDAL (buprénorphine sous forme de dépôt sous-cutané) par rapport à l'association buprénorphine/naloxone comprimé sublingual dépend du profil de consommation du patient (principale substance opioïde consommée, utilisation de la voie injectable). La place de BUVIDAL dans la stratégie thérapeutique dépendra notamment de l'acceptation par le patient des règles inhérentes à ce traitement ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, mars 2021). Pour consulter le schéma d'instauration du traitement chez les patients non préalablement traités par la buprénorphine, ou les modalités de passage de la buprénorphine sublinguale à la buprénorphine sous-cutanée à libération prolongée, ou les conversions de doses recommandées lors du passage d'une posologie hebdomadaire à mensuelle, ou inversement, il convient de se reporter au RCP.

Buprénorphine en implant sous-cutané

La buprénorphine en implant sous-cutané est utilisable chez les patients recevant de la buprénorphine à une posologie stable comprise entre 2 et 8 mg/jour depuis un mois au moins et considérés comme cliniquement stabilisés.

L'implant sous-cutané de buprénorphine a été non inférieur à l'association buprénorphine/naloxone, comprimé sublingual sur le taux de répondeurs (usage d'opioïdes illicites, n'excédant pas 2 mois sur 6 mois de traitement) chez des patients cliniquement stabilisés sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/j). La proportion de patients ayant eu un effet indésirable non lié à l'implant était plus élevée avec l'implant sous-cutané qu'avec l'association buprénorphine/naloxone. Par ailleurs, la formulation implantable rend impossible la diminution des doses de buprénorphine au cours du traitement et peut compliquer la prise en charge en cas de douleur nécessitant un traitement par opioïdes.

La HAS considère que la buprénorphine en implant sous-cutané est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte cliniquement stabilisé sous buprénorphine sublinguale à une posologie ne dépassant pas 8 mg/jour, mais sa place reste à préciser ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, janvier 2022). Les patients traités susceptibles de bénéficier de cette formulation implantable pourraient être ceux confrontés à des difficultés d'accès ou de maintien de l'observance (voyage à l'étranger, prise de traitement stigmatisante).

Les implants sous-cutanés, petits bâtonnets (26,5 mm de long et 2,4 mm de diamètre), sont insérés au niveau de la face interne du haut du bras et retirés à la fin du 6^e mois. Après une insertion dans chaque bras (soit un an de traitement), des cycles de traitement supplémentaires ne doivent être envisagés que si leurs avantages l'emportent sur le risque lié aux procédures supplémentaires d'insertion et de retrait. La plupart des patients devront poursuivre le traitement substitutif par la reprise de la buprénorphine par voie sublinguale.

La prescription de buprénorphine en implant sous-cutané est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers.

Association fixe buprénorphine/naloxone

L'association fixe buprénorphine/naloxone est également disponible. Elle s'administre par voie sublinguale (sous la langue) afin d'éviter le mésusage de la naloxone par la voie IV, qui ferait disparaître l'effet attendu de l'opiacé. Les spécialités contenant cette association fixe ne sont pas interchangeables.

La HAS considère qu'il s'agit de traitement de 1^{re} intention de la pharmacodépendance aux opioïdes chez les patients âgés de plus de 15 ans au même titre que la buprénorphine ([avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, juin 2021).

Liste des médicaments mise à jour : 16/03/2023

buprénorphine + naloxone

Méthadone

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs opiacés, ce qui lui confère des propriétés analogues à celles de la morphine. L'inconvénient majeur est la difficulté d'accès à la méthadone et la rigidité de la législation la concernant (durée maximale de prescription, notamment). Comme pour la buprénorphine haut dosage, les accidents mortels sont souvent liés aux benzodiazépines surconsommées en association, notamment lors de traitements mal gérés. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe ont été rapportés, principalement pour des posologies élevées (> 120 mg par jour).

Le traitement est initié dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) et dans certains établissements de soins. La dose initiale est de 60 mg en moyenne (sirop). Après la phase d'initialisation, la prescription peut être confiée en relais à un médecin en ville. Ce médicament figure sur la liste des stupéfiants : prescription sur ordonnances sécurisées avec, en mentions obligatoires, le nom du prescripteur, le nom du patient, celui du pharmacien de délivrance (obligatoire) et, en toutes lettres, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises, le dosage. La durée maximale de délivrance est de 1 à 7 jours (14 jours à titre dérogatoire). Pour les patients en phase de stabilisation, elle est très majoritairement de 14 jours. La prescription est limitée à 14 jours pour la forme sirop et 28 jours pour la forme gélule ([ANSM](#), octobre 2014). Chez les patients traités avec la forme sirop depuis au moins 1 an, et stabilisés notamment sur le plan médical et sur celui des conduites addictives, un traitement de relais par gélule peut être discuté au sein du CSAPA ou du service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes.

L'augmentation des hospitalisations et des décès liés à un surdosage en méthadone, favorisés par l'augmentation des usages détournés de la méthadone, la méconnaissance de sa puissance pharmacologique et de ses interactions avec d'autres médicaments, et un recours insuffisant à la naloxone nécessite de : respecter les modalités de prescription et de délivrance ; s'assurer que les patients, les usagers de drogue et leur entourage connaissent les risques d'overdose et de décès liés à la méthadone ; prescrire et délivrer systématiquement, même sans ordonnance, aux patients usagers de méthadone un kit de naloxone prête à l'emploi à utiliser en urgence en cas d'overdose et insister sur la nécessité pour le patient de l'avoir systématiquement avec lui ; en cas d'ingestion accidentelle de méthadone ou en cas de suspicion de surdosage, contacter immédiatement un service d'urgence (15 SAMU, 18 pompiers ou 112), administrer en urgence de la naloxone (à partir de 14 ans, en

pulvérisation nasale (NYXOID) et chez l'adulte, en pulvérisation nasale ou en IM (PRENOXAD), [ANSM](#), novembre 2022.

En cas d'alcoolodépendance, l'association de la méthadone avec la naltrexone est contre-indiquée du fait du risque de syndrome de sevrage aigu.

Antagonistes des opiacés

La prescription des antagonistes des opiacés est limitée dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés. Ils limitent ou suppriment l'effet de l'opiacé consommé, qu'il s'agisse de celui de la pharmacodépendance initiale ou de celui de la substitution. Ils peuvent entraîner un syndrome de sevrage et sont donc d'utilisation difficile et réservés aux médecins ayant une bonne connaissance de ces addictions.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, céphalées, tachycardie ventriculaire, hypo ou hypertension artérielle, syndrome de sevrage.

Naltrexone

La naltrexone est un antagoniste des opiacés actif par voie orale. Elle est indiquée en traitement de soutien de la toxicomanie aux opiacés après la cure de sevrage, en consolidation et en prévention tertiaire pour éviter les rechutes.

Elle ne doit jamais être associée aux opiacés, notamment chez un patient en état de dépendance, car une telle association peut entraîner un syndrome de sevrage grave et durable.

Liste des médicaments mise à jour : 16/03/2023

Naloxone

La naloxone est un antagoniste des opiacés réservé aux situations d'urgence où il est indispensable de supprimer rapidement les effets cliniques (dépression respiratoire, coma, etc.) d'une intoxication opiacée. En effet, la naloxone a un effet rapide, mais peut entraîner un syndrome de sevrage.

Elle est administrée par voie injectable (IV réservée à l'hôpital, IM) ou en pulvérisation nasale.

La naloxone administrée par voie IV est à prescription médicale obligatoire, dispensable uniquement dans les structures médicalisées et réservées aux professionnels de santé à l'hôpital ou en préhospitalier.

La naloxone administrée par voie IM chez l'adulte (PRENOXAD) et à partir de 14 ans en pulvérisation nasale (NYXOID), doit être prescrite et délivrée systématiquement, même sans ordonnance, aux patients usagers de méthadone. Elle doit être utilisée en urgence y compris par un tiers en cas de surdosages en opioïdes, caractérisés ou suspectés (overdose, ingestion accidentelle de méthadone) dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée. Les instructions concernant l'utilisation de la naloxone par voie IM ou en pulvérisation nasale, élaborées par l'ANSM (Mesures additionnelles de réduction du risque de PRENOXAD et de NYXOID) doivent être fournies au patient et son entourage et ne se substituent pas aux soins d'urgence, les structures d'urgence devant être prévenues (appel au 15 SAMU, 18 pompiers ou 112).

Naloxone administrée par voie IV

La naloxone administrée par voie IV a une AMM dans le traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques. Elle a un effet rapide, mais peut entraîner un syndrome de sevrage sévère.

Liste des médicaments mise à jour : 16/03/2023

Naloxone administrée par voie IM

La naloxone administrée par voie IM a une AMM dans le traitement d'urgence des surdosages en opioïdes, caractérisés ou suspectés, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

La HAS considère que la naloxone administrée par voie IM (PRENOXAD) peut être utilisée conformément à son AMM chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, décembre 2018).

Liste des médicaments mise à jour : 16/03/2023

Naloxone administrée en pulvérisation nasale

La naloxone peut être administrée en pulvérisation nasale dans le traitement d'urgence des surdosages en opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.

La HAS considère que la naloxone en pulvérisation nasale peut être utilisée en traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins, et que toutes les personnes à risque de surdosage aux opioïdes devraient bénéficier d'un kit de pulvérisation nasale de naloxone ([synthèse d'avis de la Commission de la Transparence](#), HAS, février 2020).

PROPRIETES ANTIBACTERIENNES IN VITRO DES MEDICAMENTS OPIOIDES

Thèse : Chirurgie Dentaire, Nice, 2023, n° 42-57-23-34

Directeur de thèse : Madame le professeur Isabelle PRECHEUR-SABLAYROLLES

Mots-clés : antibiogramme, carie dentaire, dépendance, héroïne, microbiote oral, opioïdes

Résumé :

Contexte. L'héroïne est excrétée dans la salive. Comme la dégradation de l'état dentaire est particulièrement sévère chez les consommateurs d'héroïne, l'hypothèse de ce travail était que l'héroïne pourraient avoir des propriétés antimicrobiennes intrinsèques, qui déstabiliseraient l'écosystème oral protecteur en faveur d'une flore hautement cariogène.

Méthode. L'héroïne étant une substance illicite, nous n'avons pas pu la tester in vitro, mais nous avons testé les 8 médicaments opioïdes référencés au CHU de Nice : morphine, buprénorphine, nalbuphine, oxycodone, fentanyl et tramadol (formes injectables testées en solution pure), ainsi que lopéramide et méthadone (gélules). Pour les gélules, la poudre a été mise diluée dans 1 ml d'eau distillée stérile. Le contrôle négatif était de l'eau distillée. Le contrôle positif était le bain de bouche Eludril™ pur (chlorhexidine gluconate et chlorobutanol). Nous avons recherché un effet inhibiteur contre six souches bactériennes de référence. Les tests d'inhibition ont été réalisés par la méthode de diffusion en puits sur gélose. Après incubation, les diamètres d'inhibition ont été mesurés en mm.

Résultats. Pour Eludril, les diamètres d'inhibition étaient par ordre décroissant de 22,6 à 9,0 mm pour *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Escherichia coli*. Nous avons observé un effet inhibiteur de la nalbuphine contre *S. pyogenes* (12,0 mm), *S. aureus* (11,0 mm) et *E. faecalis* (8,7 mm), et du tramadol et de la méthadone contre *S. pyogenes* (9,7 mm et 8,7 mm). *S. pyogenes*, *E. faecalis* (ex. *Streptococcus faecalis*) étaient sensibles à 3 opioïdes testés sur 8. Les streptocoques oraux ont un effet protecteur tant que l'épaisseur de plaque dentaire est contrôlée par l'hygiène bucco-dentaire : la nalbuphine est un dérivé hémisynthétique de la morphine chimiquement proche de l'héroïne, qui inhibe les streptocoques testés. Une limite à ce travail est que nous n'avons pas pu obtenir de souche de *Streptococcus mutans*, bien que ce soit la principale bactérie cariogène.

Conclusion. Nous souhaiterions nous appuyer sur ces résultats pour aider les équipes pédagogiques à expliquer aux jeunes comment l'héroïne provoque des caries et des douleurs dentaires, et détruit le sourire.