



HAL
open science

Mise en place d'un nouvel outil de pharmacie clinique
dans la prise en charge des patients en addictologie :
questionnaire sur les effets d'une substance - Drug
Effects Questionnaire-5 - Fr

Omar Hanafia

► To cite this version:

Omar Hanafia. Mise en place d'un nouvel outil de pharmacie clinique dans la prise en charge des patients en addictologie : questionnaire sur les effets d'une substance - Drug Effects Questionnaire-5 - Fr. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01621376

HAL Id: dumas-01621376

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01621376v1>

Submitted on 23 Oct 2017

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.

MÉMOIRE DU
DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE PRATIQUE ET
RECHERCHE

Soutenu le Vendredi 13 octobre 2017

Par M. Omar HANAFIA
Né le 10/11/1985 à l'Ariana (Tunisie)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tenant
lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

TITRE :

**Mise en place d'un nouvel outil de pharmacie clinique
dans la prise en charge des patients en addictologie :
questionnaire sur les effets d'une substance –
Drug Effects Questionnaire-5-Fr**

----oOo----

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ
Membres : Monsieur le Professeur Philippe CESTAC
Madame le Docteur Perrine ROUX (*Directeur de thèse*)
Monsieur le Docteur Pierre BERTAULT-PERES
Monsieur le Docteur Charléric BORNET

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI
M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Nathalie BARDIN
Mme Dominique ARNOUX
Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
M. Michel DE MEO
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Henri PORTUGAL
Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

Remerciements

À Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ,

Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter de présider ce jury et de juger mon travail, j'en suis d'autant plus touché que vous êtes le président de la société française de pharmacie clinique, discipline pour laquelle ce travail cherche à apporter un outil. Je vous adresse pour cela mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

Mais également pour m'avoir incité à réaliser ce travail, pour ta disponibilité, ainsi que ton aide à la relecture de ce mémoire. Pour avoir laissé ouverte la porte de ton bureau pour répondre aux questions et problèmes des internes, moi le premier, pour m'avoir encouragé dans mes choix d'internat. Et pour m'avoir accueilli au sein de ton laboratoire où j'ai pu réaliser mon Master 2 et débiter une très enrichissante expérience dans la voie de la recherche. Reçois pour cela ma sincère gratitude et mes vifs remerciements.

À Monsieur le Professeur Philippe CESTAC

Pour l'honneur que vous me faites d'accepter de participer à ce jury et de juger mon travail. Votre dynamisme et votre compétence sont un modèle. En plus d'être jugé par un spécialiste de pharmacie clinique votre présence me donne la chance de voir la faculté de pharmacie de Toulouse représentée, faculté qui m'est chère, pour cela je vous en remercie. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

À Madame le Docteur Perrine ROUX,

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je te remercie de m'avoir accompagné tout au long de cette étude, pour ta gentillesse et ton aide précieuse dans l'élaboration de ce travail. Mais surtout pour l'autonomie et la confiance que tu m'as laissées pour mener les travaux, cela m'a permis de prendre de nombreuses initiatives dans cette étude. Tes commentaires utiles et pertinents m'ont permis de rendre ce travail toujours meilleur. J'espère que l'on continuera à travailler ensemble sur ce projet, pour le faire avancer et le fructifier. Reçois pour cela mes sincères remerciements ainsi que ma gratitude.

À Monsieur le Docteur Pierre BERTAULT-PERES,

Pour l'honneur que vous me faites de siéger à ce jury, de juger mon travail et pour votre disponibilité. Je tiens également à vous adresser mes sincères remerciements pour toutes les connaissances que vous avez m'apportées tout au long de mon internat ainsi que votre sens du pragmatisme. Pour ces enrichissants moments de compagnonnage qui sont malheureusement trop rare dans nos pharmacies. Merci aussi pour ces bons moments passés à « Sainte » et ses séances de dégustations houblonnées. Je vous adresse pour tout cela mon profond respect et ma reconnaissance.

À Monsieur le Docteur Charléric BORNET,

Pour le plaisir et la joie de te compter parmi mon jury. Pour ta disponibilité et la pertinence dont tu fais preuve à la PUI. Mais aussi pour toutes nos interminables discussions à la pharmacie sur des thèmes tous aussi variés les uns que les autres. Je tiens également à t'adresser mes sincères remerciements pour tous les enseignements que tu m'apportés pendant mon internat et les coups de pouces que tu m'as donnés. Reçois pour cela ma sincère reconnaissance.

Dédicaces

À mes parents,

Je vous dois ce que je suis devenu aujourd'hui. Grâce à vous j'ai pu réaliser ce beau parcours, vous avez toujours été là pour me soutenir et me donner les moyens de réussir dans ce que j'entreprends. Malheureusement la distance fait qu'on ne se voit pas assez mais soyez certains que je pense à vous tous les jours ! Maman, merci pour le goût de la curiosité, la soif de savoir et de culture que tu m'as inculqués depuis tout petit. Merci pour l'éducation que tu nous as donnée, c'est aussi grâce à toi que j'ai entrepris ces études. Papa, merci pour ton humour sans failles et ton sens aigu de l'analyse de la vie en société que j'espère avoir un peu hérité. Merci de m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, merci aussi pour tous ces voyages aux quatre coins de l'Europe. Maman, Papa voyez dans ce travail l'aboutissement de toutes vos années de sacrifice et d'encouragements ! C'est aussi votre réussite. Merci de m'entourer de votre amour.

À ma sœur,

Mina merci pour tous ces doux moments de notre enfance, trop vite passée à mon goût. Merci pour ta gentillesse et ton soutien. Malheureusement ces années d'études supérieures, ne m'ont pas permis d'être aussi présent à tes côtés que je l'aurais souhaité mais j'espère me rattraper à l'avenir. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites, malgré la distance tu restes dans mon cœur.

Au reste de ma famille aimante qui n'a malheureusement pas pu faire le déplacement et à ceux qui ne sont plus parmi nous aujourd'hui. Je pense à vous.

À ma chérie,

Anne-Camille merci, sans ton soutien ce travail n'aurait certainement jamais vu le jour. Tu m'as toujours motivé à travailler, grâce à toi j'ai réussi l'internat et on en est là. Merci aussi pour ton soutien quotidien et indéfectible ! Merci pour ta tendresse et de faire de chaque jour ce bonheur quotidien d'être à mes côtés, depuis plus de huit ans maintenant. Toujours là pour m'encourager, me soutenir et aussi pour me supporter, tu m'as transformé en un homme comblé. Je pourrais te remercier encore longtemps, mais ce n'est pas le lieu. J'espère que tu sais tout le bien que je pense et l'amour que j'ai pour toi. J'espère te rendre aussi fière que tu m'aies rendu.

<3

À ma belle-famille, Françoise la maman poule et Philippe croche et tient, merci pour votre accueil dans votre famille avec tellement de bienveillance. Vous avez toujours tout fait pour que je me sente chez vous comme dans ma propre famille et ce depuis le tout début. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, c'est aussi grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. A Gautier, j'admire ton amour des biostats et ta passion pour le sport. À JB, parce que t'es mon bro.

À Fabien et Tonio, les couilles de loups, amis rencontrés en médecine, les frères que je n'ai pas eus. Une amitié s'est nouée dans ces fameux amphi de P1 dans une ambiance délurée entre travail acharné et pétage de câble dans une atmosphère saupoudrée de farine, œufs, cris, chants, avions, boules de papier mais aussi de révisions, amphi de nuit, BU, salle de révisions, paradoxalement ça fait partie de mes meilleures années d'étudiant.

À pharma Toulouse, faculté où j'ai passé de superbes années étudiantes mais surtout un nombre incalculable d'heures (plus que dans mon propre appart !) : corpo, cours, TD, TP, conseils de fac, bureau du conseil, exams, révisions diurnes, nocturnes, estivales, apéros, toit, excursions panneaux, souterrains, bunker, wtf... Mais aussi aux évènements qui s'y attachent, WEI, inté, soirées, Crits, WED, baptêmes... Aux amis que je m'y suis fait : à Carlito mon éternel bras droit merci pour m'avoir supporté malgré la charge de boulot que je te donnais à la corpo, à Nicoco roi de l'esquive au steak décongelé et plus grand bluffeur de la 5AHU, à Gari et tes belles et homogènes soirées musicales chez tes parents, à Jean-Baltringue VP de choc qui m'a fait découvrir les sauces Sacla, à Ludo mon bibi d'amour, à Barni avec ta main morte et Alex ta pièce rapportée, à Vince pour ta toison ignifugée (ou pas), à Claude pour ta c***** et ton lave-linge, j'espère te revoir un jour, à Seb la gnocche, à Sylvain roi du graphisme, John Vitali, la Cougne CCW2C, Camille, Mégadur, La tigne, Anne-so, Lolo. Aux colokettes (les vrais) : Caroline, Grégou, Maud, Subi qui sont devenus depuis de véritables amis, à la série D. Merci aussi à la faluche que j'ai eu le plaisir d'animer aidé par Catalan, à mes prédécesseurs : Joan, Chady mais aussi aux successeurs : Nico, JB, Merci à l'AEPT pour m'avoir offert l'opportunité d'en avoir été le président et pour la maturité qu'elle m'a apporté. Merci au PORC même si ça me fait c*** de le dire.

À l'internat de Marseille, années d'internat où j'ai appris à aimer une nouvelle ville, désormais je pense pouvoir dire que je suis aussi marseillais. Merci à l'AIPM qui m'a permis de continuer ce que j'aime le plus « faire de la corpo » et de la représentation étudiante : CA, CME, aux soirées internat dont la fameuse soirée plage avec du vrai sable ! Pas merci à la bouffe de l'internat ! À mes co-internes et amis d'Ajaccio : Arnaud ta discrétion et pour ton

sens de la politique, Héloïse éternelle co-interne, Pierre collègue de soirée, Nico et sa générosité, Fanny et son sourire, Steph et sa joie de vivre, Alban va bè, on a passé un super semestre sur notre île. Aux internes (et assimilés) voisins du 6^{ème} : La baronne, Kéké keks, Shirley, Raquel, Romain et Chachoune, Damien B, Marie et Camille. À mes co-internes de la concep : Évariste et son flegme légendaire, Dodo la saumure, JX et sa burne out. À mes co-internes de sud : Olivier, Amandine. Aux internes de Marseille : LB et ses textos incompréhensibles, Remi ami de Clermont ! Alice, Jean Sé et son intarissable bêtise, Hélène, Vince N, Pibidi, Lakhi, Pierre S, Vincent W, Nico P, Damien et sa philo, Clément, Jo, Tristan, Philippe L, Maeva, Thomas, Sylvain D. À mes co-internes de Cannes : Louis, Xavier, Hélène, Julien, Johanna

À l'ensemble des pharmaciens et des chefs avec qui j'ai pu travailler.

À l'ensemble des équipes de l'Inserm UMR 911 et l'Inserm UMR 912 avec qui j'ai eu le plaisir de travailler

Enfin, ce petit mot à tous ceux qui ont lu ces lignes et qui ont cherché leur nom sans le trouver, je vous présente toutes mes excuses et vous remercie anonymement ici : Merci à vous !

***« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS
DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »***

Table des matières

Remerciements	III
Dédicaces	V
Table des matières	IX
Liste des abréviations	XII
Liste des figures	XIV
Liste des tableaux	XV
Liste des annexes.....	XVI
Introduction	1
1 Généralités sur les addictions aux stimulants	3
1.1 Définitions des addictions et dépendances	3
1.2 Substances psychoactives	4
1.2.1 Définition	4
1.2.2 Substances concernées	5
1.2.3 Classifications réglementaires des psychostimulants.....	6
1.3 Bases des mécanismes neurophysiologiques dans l’addiction	7
1.4 Problèmes de santé publique liés à l’addiction aux psychoactifs	10
1.4.1 Prise de psychoactifs et surdosages ou overdose	10
1.4.2 Troubles cognitifs et troubles psychiatriques liés aux stimulants	12
1.4.3 Prise de stimulants et VIH / VHC	13
1.4.4 Consommation de psychoactifs et risques liés aux activités répréhensibles.....	14
1.4.5 Politique européenne et française de santé publique.....	14
1.5 Diagnostic médical de l’addiction	17
1.5.1 Classifications médicales de l’addiction	17
1.5.2 Critères diagnostics et sévérité de l’addiction.....	19
1.6 Prise en charge des addictions	20

1.6.1	Parcours de prise en charge	20
1.6.2	Généralités sur les traitements.....	21
1.7	Pharmacie clinique et addictologie.....	24
1.7.1	Pharmacie clinique	24
1.7.2	Apport de la pharmacie clinique à l’addictologie	27
1.7.3	La recherche en pharmacie clinique.....	33
1.8	Addiction à la cocaïne	34
1.8.1	Présentation de la cocaïne	34
1.8.2	La consommation de cocaïne en France et dans le monde	36
1.8.3	Défaut de la prise en charge pharmacologique	36
1.8.4	Recherche sur les psychostimulants pour la dépendance à la cocaïne	37
2	Introduction à notre étude : effets ressentis à une substance psychoactive	39
2.1	Question de recherche	39
2.2	Place du questionnaire DEQ-5-Fr dans l’essai Stimago.....	40
2.2.1	Présentation de l’essai ANRS-Stimago.....	40
2.2.2	Matériel et méthode de l’essai Stimago	41
2.3	Mesure du ressenti aux psychoactifs	42
2.3.1	Psychométrie	42
2.3.2	Intérêt de mesurer la perception	42
2.3.3	Échelle de mesure du ressenti : le DEQ-5.....	43
2.3.4	Intérêt de l’évaluation du ressenti aux psychostimulants.....	44
2.4	Réglementation s’appliquant à notre étude	45
2.4.1	Loi relative aux recherches impliquant la personne humaine	45
2.4.2	Information au patient, consentement et autorisations ANSM	45
3	Étude clinique : la validation du DEQ-5-Fr.....	48
3.1	Présentation de notre étude.....	48
3.2	Objectifs de l’étude.....	49

3.3	Matériels et méthodes	49
3.3.1	Étapes de l'étude DEQ-5-Fr	49
3.3.2	Hypothèses de l'étude	50
3.3.3	Validation linguistique du DEQ-5-Fr.....	50
3.3.4	Validation qualitative du DEQ-5-Fr.....	51
3.3.5	Validation quantitative du DEQ-5-Fr.....	54
3.3.6	Caractéristiques, traitement et analyse des données collectées.....	57
3.4	Documents réglementaires rédigés	60
3.4.1	Établissement du protocole de recherche	60
3.4.2	Soumission du projet à l'Inserm.....	60
3.4.1	Déclaration à la CNIL	61
3.4.2	Fiche d'information au patient	61
3.4.3	Enregistrement à l'ANSM.....	62
3.4.4	CPP.....	62
3.4.5	Soumission au CEEI-IRB.....	63
3.5	Résultats obtenus et résultats attendus.....	64
3.5.1	Traduction du DEQ-5.....	64
3.5.2	Validité qualitative du DEQ-5-Fr.....	64
3.5.3	Validité quantitative du DEQ-5-Fr.....	64
3.6	Discussion.....	64
	Conclusion.....	66
	Références	68
	Annexes.....	77
	<i>SERMENT DE GALIEN</i>	105

Liste des abréviations

ACCP	American College of Clinical Pharmacy
ADHD	Attention Deficit Hyperactivity Disorder
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANEPC	Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ANRS	Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales
APA	Association Américaine de Psychiatrie
AP-HM	Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille
AP-HP	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
ARS	Agences Régionales de Santé
ASOS	Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées
ATV	Aire Tegmentale Ventrale
AUDIT-C	Alcohol Use Disorders Identification Test
BHD	Buprénorphine Haut Dosage
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues
CBU	Contrat de Bon Usage du médicament et du dispositif médical
CCQ-10	Cocaïne Craving Questionnaire 10 items
CR	Chargé de Recherche
CSAPA	Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST	Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes
CEEI	Comité d'Évaluation Éthique de l'Inserm
CEREES	Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé
CEIP	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CES-D	Center for Epidemiologic Studies - Depression Scale
CIM-10	Classification Internationale des Maladies – 10 ^{ème} révision
CIM-11	Classification Internationale des Maladies – 11 ^{ème} révision
CMG	Centre de Méthodologie et de Gestion
CNIL	Commission Nationale Informatique et Libertés
CNOP	Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
CPS	Cellule de Présélection
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (Cahier d'observations)
DEQ-5	Drug Effects Questionnaire 5 item
DEQ-5-Fr	Drug Effects Questionnaire 5 item version française
DCI	Dénomination Commune Internationale
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4 th edition
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5 th edition
DGS	Direction Générale de la Santé
EMA	Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments
ESCP	European Society of Clinical Pharmacy
EVA	Échelles Visuelles Analogiques
ICD	International Classification of Diseases
IGAS	Inspection Générale des Affaires Sociales
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRB	International Review Board

ISP	Institut de Santé Publique
JORF	Journal Officiel de la République Française
M	Mois
MILDECA	Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
MDMA	3,4-methylenedioxyamphetamine
MPH	Méthylphénidate
NHGR	National Human Genomes Research Institute
NIH	National Institute of Health
OEDT	Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies
OFDT	Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies
GDPC	Organisme Gestionnaire du Développement Professionnel Continu
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
OHRP	Office for Human Research Protections
OPEMA	Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire
OPPIDUM	Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
ORS	Observatoire Régional de Santé
OTE	Overall Treatment Evaluation
OTI	Opiate Treatment Index
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
PACA	Provence Alpes Côte d'Azur
PD	Pharmacodynamie
PK	Pharmacocinétique
PESP	Programme d'Échange de Seringues en Pharmacie
PRC	Pôle de Recherche Clinique
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RBM	Recherches Biomédicales
RDR	Réduction Des Risques
RIPH	Recherches Impliquant la Personne Humaine
RPIB	Repérage Précoce et de l'Intervention Brève
RTU	Recommandation Temporaire d'Utilisation
SESSTIM	Sciences Économiques & Sociales de la Santé & Traitement de l'Information Médicale
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise
SINTES	Système d'Identification National des Toxiques et Substances
SNS	Stratégie Nationale de Santé
TCC	Thérapie Cognitive et Comportementale
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
TREND	Tendances REcentes et Nouvelles Drogues
TSO	Traitement de Substitution aux Opiacés
SFPC	Société Française de Pharmacie Clinique
UD	Usagers de Drogue
UMR	Unité Mixte de Recherche
USA	United States of America
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
WHO	World Health Organization

Liste des figures

<i>Figure 1 : Part des usagers développant une dépendance à la substance qu'ils consomment</i>	<i>5</i>
<i>Figure 2 : Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers dans l'année de substances psychoactives parmi les 18-64ans, en France métropolitaine, 2010 (en % de la population).....</i>	<i>6</i>
<i>Figure 3 : Circuit de la récompense</i>	<i>9</i>
<i>Figure 4 : Surdoses mortelles par usage de stupéfiants et médicaments opiacés en France entre 1985 et 2014. 11</i>	<i>11</i>
<i>Figure 5 : Classement des préjudices de la drogue pour 19 drogues récréatives courantes.....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 6 : Tableau résumé des démarches réglementaires concernant les RIPH</i>	<i>47</i>

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : Synchronisation CIM-DSM</i>	18
<i>Tableau 2 : Durée maximale de prescription des médicaments classés stupéfiants ou soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants</i>	24
<i>Tableau 3 : Traitements médicamenteux des principales addictions</i>	32
<i>Tableau 4 : Origine et nature des données recueillies dans l'étude qualitative du DEQ-5-Fr</i>	57
<i>Tableau 5 : Origine et nature des données recueillies dans l'étude quantitative du DEQ-5-Fr</i>	58

Liste des annexes

<i>Annexe 1 : Substances inscrites au tableau I, d'après la Convention unique sur les stupéfiants de 1961</i>	77
<i>Annexe 2 : Substances inscrites au tableau II, d'après la Convention sur les substances psychotropes de 1971</i>	80
<i>Annexe 3 : Liste des substances classées comme stupéfiants, d'après le JORF</i>	81
<i>Annexe 4 : Critères de l'abus d'une substance, d'après le DSM-IV-TR</i>	85
<i>Annexe 5 : Critères de dépendance à une substance d'après le DSM-IV-TR</i>	86
<i>Annexe 6 : Critères des troubles liés à l'utilisation des stimulants, d'après le DSM-5</i>	87
<i>Annexe 7 : Dose Effects Questionnaire originel : DEQ-5 américain</i>	88
<i>Annexe 8 : DEQ-5-Fr final</i>	89
<i>Annexe 9 : Fiche d'information au patient sur la recherche</i>	90
<i>Annexe 10 : Questionnaire de validation du DEQ-5-Fr</i>	93
<i>Annexe 11 : Accord de l'Inserm se portant responsable de la recherche</i>	102
<i>Annexe 12 : Récépissé de la déclaration normale à la CNIL de notre étude</i>	103
<i>Annexe 13 : Avis favorable du CEEI/IRB sur le projet du DEQ-5-Fr</i>	104

Introduction

Le pharmacien est classiquement désigné comme le « gardien des poisons » et, depuis le moyen-âge sous l'appellation d'apothicaire, son rôle n'a cessé de croître et de se développer jusqu'à nos jours à la faveur du législateur qui lui confie de plus en plus de prérogatives tant sur le plan économique que médical. Ainsi le pharmacien a la possibilité de mettre en place et de suivre des essais thérapeutiques et depuis quelques mois il peut aussi, suivant la catégorie de recherche clinique concernée, en être l'investigateur principal (1). Par ailleurs, de par sa qualité de professionnel de santé il a aussi un devoir de prévention et de participation à la Réduction Des Risques (RDR) tant économiques que sanitaires et doit, en cette qualité, mettre en œuvre des actions qui visent à concourir à ces objectifs (2). En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) exhortent les pays à contribuer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. En conséquence, les états doivent mettre en place des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de la santé et du grand public conformément aux articles 38 et 38 bis de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961 (3). Cette convention a pour but de limiter les abus de drogues par le biais d'une intervention internationale coordonnée, elle lutte également contre le trafic de stupéfiants afin de dissuader et de décourager les trafiquants de drogues. Bien que cette convention ait instauré la prise en charge des addictions, étant répressive sur les drogues elle a criminalisé leur consommation ce qui a eu un effet contre-productif au niveau de la RDR (4).

La prise en charge des addictions et des dépendances s'inscrit dans cette politique de RDR et est une des priorités de santé publique car elles sont sources de nombreux effets délétères sanitaires, sociaux et économiques, tant pour les consommateurs que pour l'ensemble de la société (intoxications, infections, overdoses, trafics, criminalité, accidents, précarité, marginalisation, ...) (5). Parmi toutes les substances qui engendrent ces dépendances, on retrouve les substances stimulantes, dont la cocaïne qui est fortement addictogène et dont la consommation est en constante expansion depuis une vingtaine d'années (6). Sa prise est plutôt réalisée en contexte festif ce qui accroît encore plus les pratiques à risques (7).

Nonobstant une augmentation de son usage problématique, la cocaïne fait partie des substances pour lesquelles on ne dispose pas de traitement de substitution dans l'arsenal thérapeutique actuel (8,9). Les questions autour du choix du médicament pour cette substitution, de sa dose, de ses modalités d'utilisation sont nombreuses. Ainsi les effets ressentis par le

patient suite à la prise du médicament sont importants à prendre en compte pour permettre une adaptation posologique, qui peut être longue ou peu concluante si les effets ne sont pas bien évalués ou trop éloignés de la drogue d'origine. C'est pourquoi il est essentiel de disposer d'un outil appréciant l'effet ressenti induit par les substances évaluées sur ces consommateurs.

C'est donc dans ce délicat contexte de mise en place d'étude clinique, de validation un nouvel outil de pharmacie clinique, de RDR et de recherche de la dose adéquate de produit de substitution que s'inscrit notre recherche. Notre travail va permettre de valider un instrument de mesure de l'effet ressenti induit par les substances psychoactives, le DEQ-5-Fr, qui se présente sous la forme d'un questionnaire psychométrique court, rempli par une personne habituée à consommer des psychoactifs. Ce test d'évaluation psychométrique validé pourra, par sa simplicité et rapidité, être utilisé dans différentes études scientifiques, cliniques et essais thérapeutiques ou même dans l'exercice clinique quotidien par des professionnels de santé, afin de mesurer le ressenti subjectif des patients à l'effet de différentes substances psychoactives.

1 Généralités sur les addictions aux stimulants

1.1 Définitions des addictions et dépendances

La dépendance désigne la nécessité irréprensible d'user de quelque chose afin de recouvrer ses effets ou d'éviter le malaise dû à son arrêt ou sevrage. Les symptômes de manque ou le syndrome de sevrage étant l'ensemble des signes cliniques provoqués par son arrêt brutal. En effet, l'interruption de celle-ci peut induire un malaise psychique voire physique, qui incite le sujet à perpétuer son usage compulsif. On distingue ainsi deux aspects différents du phénomène de dépendance : la dépendance psychique et la dépendance physique. Mais le concept de dépendance inclut en réalité un champ bien plus étendu, puisqu'il comprend aussi toutes les « toxicomanies sans drogue » et pour désigner ces dernières, les spécialistes parlent plutôt de la notion d'addiction (10).

L'addiction est donc un synonyme pour indiquer ce rapport de dépendance plus ou moins aliénant pour la personne vis-à-vis d'une substance (drogue, tabac, alcool, médicament, ...), mais aussi d'une pratique (jeu, sport, travail, sexe, ...), ou d'une situation (relation amoureuse). En effet, outre l'absorption des psychotropes illicites (cannabis, héroïne, cocaïne, hallucinogènes, ecstasy et drogues de synthèse), sont aussi incluses dans les addictions les pharmacodépendances (à l'alcool, au tabac, au café, au chocolat, aux produits dopants, aux médicaments, ...) ou dépendances sans produits (jeu, ordinateur, sexe, achats, sport, communication, ...) appelés addictifs (11).

Cependant une distinction sémantique entre ces deux termes nous est apportée par les articles scientifiques décrivant les expérimentations chez l'animal où la notion d'auto-administration répétée d'une substance est une notion clé utilisée en pharmacologie expérimentale. Si une substance est administrée de façon répétée elle crée une dépendance on ne parle pas encore d'addiction, c'est le fait qu'il y ait une auto-administration et une volonté d'auto-administration de la substance qui définit une addiction (12).

Ces deux formules sont donc insensiblement utilisées comme des synonymes, pour désigner cette attitude qui amène une personne à perdre le contrôle vis-à-vis de son rapport à la substance et perdre sa liberté. Toutes les addictions ont le même point de départ qui est la relation hédonique avec la substance ou l'activité qui a ensuite progressivement dérivé. Elles désignent une condition d'assujettissement d'une personne à la consommation d'une « drogue », avec des effets délétères pour la personne concernée. Car il faut souligner les problématiques associées à leur absorption qui sont à la fois sociales (criminalisation, précarisation, ...),

psychiatriques, infectieuses (hépatite, SIDA, ...) et aux risques liés aux modes d'usages ou à l'abus (overdose, encéphalopathies) (5,13), c'est pourquoi il est primordial de les prendre en charge. Les différentes addictions présentées de la sorte semblent être sur le même plan mais il faut bien discerner les dommages liés aux addictions dites comportementales, qui sont liées à un plaisir naturel qui devient un envahissement, à ceux liés à l'alcool, au tabac et aux drogues illicites qui sont bien supérieurs. Il est d'ailleurs à remarquer que ce sont les drogues licites qui tuent le plus avec 79 000, 49 000 et 1600 morts par an respectivement pour le tabac, l'alcool et les drogues illicites (14).

C'est aussi l'évolution de la société et notre époque qui suscite l'émergence de ces comportements dépendants, en favorisant « la réponse du plaisir à tout prix » avec une propension à l'hédonisme accrue, la consommation et le refus de toute frustration. Phénomène théorisé dans l'ouvrage de psychanalyse rédigé par Charles MELMAN, disciple de LACAN, « jouir à tout prix » défini par la recherche du plaisir éperdu qui permet de se croire bien (15). Par ailleurs au-delà de l'effet de « mode » de dire que « je suis addict » à tel ou tel produit ou comportement, il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit d'un réel processus pathologique avec des personnes qui sont en souffrance et qui demandent une prise en charge.

1.2 Substances psychoactives

1.2.1 Définition

Les stimulants sont des produits psychoactifs et d'après l'OMS, les substances psychoactives qualifient les produits qui « modifient les fonctionnements mentaux comme les fonctions cognitives ou l'affect lorsqu'ils sont absorbés ou administrés : ce sont des produits qui ont un effet sur le psychisme ».

« Psychoactif » et « psychotrope » sont des synonymes et sont les intitulés les plus impartiaux, objectifs et descriptifs qui puissent s'appliquer à toute cette classe de substances, licites ou non, qui présente un intérêt dans la politique de contrôle des drogues.

Dans le langage courant quand on fait référence à l'utilisation de drogues ou de substances dites « psychoactives », il est implicite qu'elle engendre une situation de dépendance. Mais il est à préciser que les psychoactifs n'entraînent pas nécessairement une situation d'addiction, cette situation de dépendance est la conséquence d'abus répétés car ce sont des molécules à haut pouvoir addictogène.

1.2.2 Substances concernées

Ces différentes substances psychoactives n'ont pas le même potentiel addictogène compte tenu de la proportion de personnes dépendantes parmi celles qui consomment la substance. Le produit le plus addictif reste le tabac dont 32% des usagers sont dépendants, suivi par l'héroïne 23%, puis arrive la cocaïne qui rend dépendantes 17% des personnes qui en consomment régulièrement et l'alcool avec 15% (figure 1). Il est à noter que la cocaïne suit de près l'héroïne et est la plus addictogène des substances dites stimulantes, c'est pourquoi elle est mise à part dans les statistiques et se retrouve 3^{ème} toutes catégories confondues (16).

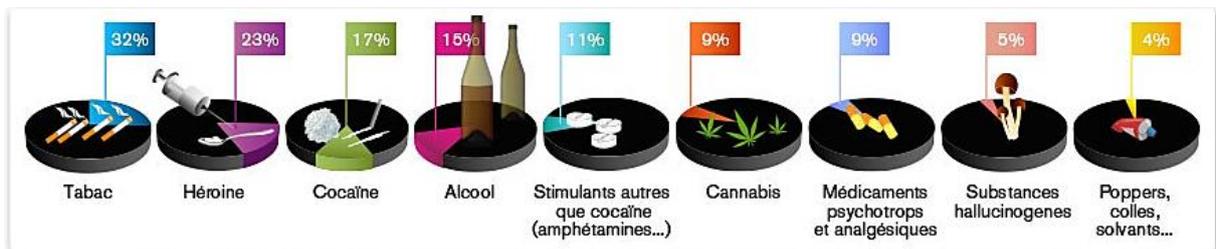


Figure 1 : Part des usagers développant une dépendance à la substance qu'ils consomment, © Inserm, F. Koulikoff, Fotolia

La rapidité d'installation de ces dépendances varie également selon la substance, la fréquence, les quantités consommées et le contexte lié à chaque individu mais néanmoins on note que dans l'ensemble les dépendances au tabac, à l'héroïne et à la cocaïne peuvent s'installer en quelques semaines, alors que celle à l'alcool est beaucoup moins rapide.

Le cannabis est le produit illicite le plus consommé 13,4 millions de français l'ont expérimenté, les consommateurs réguliers sont moins nombreux cependant ils représentent une importante minorité (17). L'usage des autres drogues ne concerne qu'une faible proportion de la population française, ainsi moins de 1% de la population a déjà consommé de la cocaïne et du poppers et moins de 0,5 % pour l'usage d'héroïne dans l'année (18).

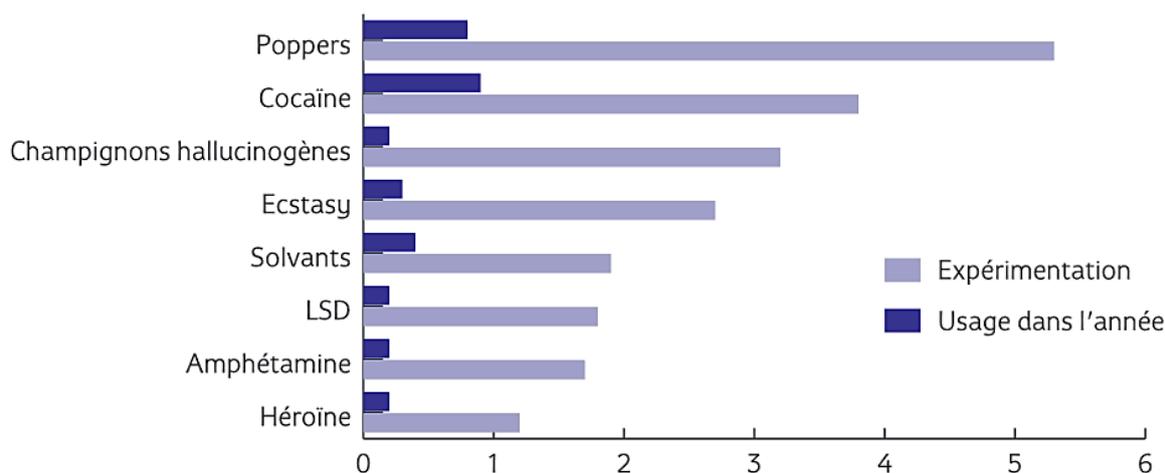


Figure 2 : Estimation du nombre d'expérimentateurs et d'usagers dans l'année de substances psychoactives parmi les 18-64ans, en France métropolitaine, 2010 (en % de la population), d'après l'INPES

1.2.3 Classifications réglementaires des psychostimulants

Les substances psychoactives sont étiquetées en France comme stupéfiants ou psychotropes par arrêté ministériel, pris sur proposition du Directeur Général de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM), après avis de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) qui se base sur les travaux préparés par le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) (19).

Cette classification nationale est une transposition de la réglementation internationale en droit français. En effet, l'ONU a établi plusieurs conventions internationales afin de contrôler les stupéfiants et les psychotropes au niveau mondial : la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, la Convention sur les substances psychotropes de 1971 et la Convention contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes de 1988. Selon ces conventions les stupéfiants et les psychotropes sont classés en quatre tableaux, du plus au moins nocif et addictogène. L'OMS est responsable de l'évaluation des substances relevant des Conventions de 1961 et 1971. L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) est chargé d'évaluer les substances relevant de la Convention de 1988.

Héroïne, cocaïne et cannabis sont sur le tableau I des stupéfiants (annexe 1), les amphétamines sur le tableau I et II des substances psychotropes (annexe 2) des classifications

internationales mais respectivement sur l'annexe I et III des stupéfiants du classement français des stupéfiants publiée au Journal Officiel de la République Française (JORF) (annexe 3) (20), il est à noter que l'alcool et le tabac n'y sont pas classés (21).

1.3 Bases des mécanismes neurophysiologiques dans l'addiction

Les phénomènes de récompense et d'adaptation à la récompense vont de pair. Cette faculté d'adaptation est normale et innée, elle est connue depuis l'origine de l'humanité. Toutes les cellules, et en particulier les neurones, sont capables de s'adapter aux influences extérieures suite à des stimulations. Cette adaptation se fait en sens inverse à la stimulation perçue, l'objectif physiologique étant de rétablir l'état d'équilibre et d'homéostasie pour tous les capteurs dans le but de rester sensibles à toute nouvelle perception. Cette dépendance correspond donc à un état adaptatif de l'organisme à un nouvel équilibre homéostatique trouvé lorsque la consommation de certains produits s'est prolongée. Au niveau cellulaire, le mécanisme de cette adaptation correspond à la fixation de l'agoniste sur son récepteur ce qui entraîne un mécanisme intracellulaire, appelé activité intrinsèque, qui finit par induire une réduction de la libération de neurotransmetteur c'est-à-dire à une diminution de l'activité du neurone. Il y a aussi un autre effet, qui est une internalisation du récepteur qui diminue aussi l'influence du stimulus. Il y a donc une adaptation inhérente déjà au niveau moléculaire. Au niveau intercellulaire, l'adaptation se fait aussi au niveau synaptique avec le phénomène de plasticité synaptique c'est-à-dire la capacité des neurones à se réorganiser entre eux pour intégrer de nouvelles données. Cela semble modifier le souvenir de l'expérience, pour le rendre peut-être plus agréable encore qu'il n'ait été en réalité, et persistant au cours du temps, incitant à consommer à nouveau (22).

Les différents produits psychoactifs sont semblables dans la mesure où ils ont en commun d'activer le système cérébral dit de la « récompense » qui est impliqué dans la mise en place de comportements et la production de souvenirs. Ils produisent une activation de ce système si intense que les activités normales s'en retrouvent délaissées. À défaut de réaliser l'activation classique du système de récompense par l'intermédiaire de comportements adaptatifs, ces drogues l'activent directement et puissamment. Chaque classe de drogue produit de la récompense via des mécanismes pharmacologiques différents, mais toutes les drogues ont en commun d'activer globalement le système de la récompense et de produire la sensation de plaisir, souvent désigné par le terme d'euphorie. Chez les usagers l'installation d'une addiction

nécessite une progression de la motivation à consommer, un état émotionnel négatif (recherche d'un soulagement) et une perte de la capacité à se contrôler (23). Initialement l'addiction commence donc par la recherche du plaisir généré par la substance via une relation hédonique, cette sensation est due à des réactions électrochimiques s'opérant dans le cerveau en réponse à la prise de substance. Le produit sollicite l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV) et les neurones qui la composent vont libérer un neuromédiateur au niveau de leur axone terminal, la dopamine qui est la molécule « du plaisir » et de la récompense, qui se trouve dans le noyau accumbens et dans le cortex préfrontal (24). Les différentes structures cérébrales impliquées sont l'ATV qui est le lieu de la motivation, l'amygdale et hippocampe sont un centre de mémorisation, le cortex frontal est la zone de contrôle de l'initiation ou d'inhibition de l'action et le noyau accumbens est la zone de récompense. Donc le lien ATV-accumbens est le lieu de l'évaluation de l'expérience de cette récompense (figure 2). Ce circuit est impliqué dans les effets de renforcement, la mémoire et les réponses conditionnées liées aux conséquences motivationnelles et émotionnelles du manque et du besoin, d'affection et de relation mais aussi de drogues. Ce que l'on observe chez les sujets dépendants c'est qu'il y a une perte du contrôle, la communication qui vient du cortex préfrontal semble freinée avec une mise en exergue de l'ATV et l'amygdale qui incitent donc à la consommation sans aucun frein (25). Cela fait partie du phénomène de récompense sensé être à l'origine de la motivation de l'utilisateur de prendre et de reprendre la substance et à rentrer dans l'addiction, le circuit de la récompense occupe un rôle central dans la mise en place et le maintien d'une addiction.

Mais ce phénomène est à nuancer car quand on bloque expérimentalement la voie dopaminergique chez l'animal, on observe quand même le processus de dépendance et de tolérance se mettre en place. La stimulation se déroule indépendamment du système dopaminergique. Cependant cette observation a été faite dans des expérimentations d'injections aux animaux, on ne peut donc pas considérer que c'est un modèle d'addiction mais plus de dépendance. Par ailleurs, le système dopaminergique est aussi impliqué dans des stimuli plus banals et même dans des stimuli douloureux. Les chercheurs pensent qu'il s'agirait plutôt d'un système évaluateur de la différence qu'il peut y avoir entre une récompense qui est anticipée, du fait de l'expérience, et le plaisir réellement éprouvé.

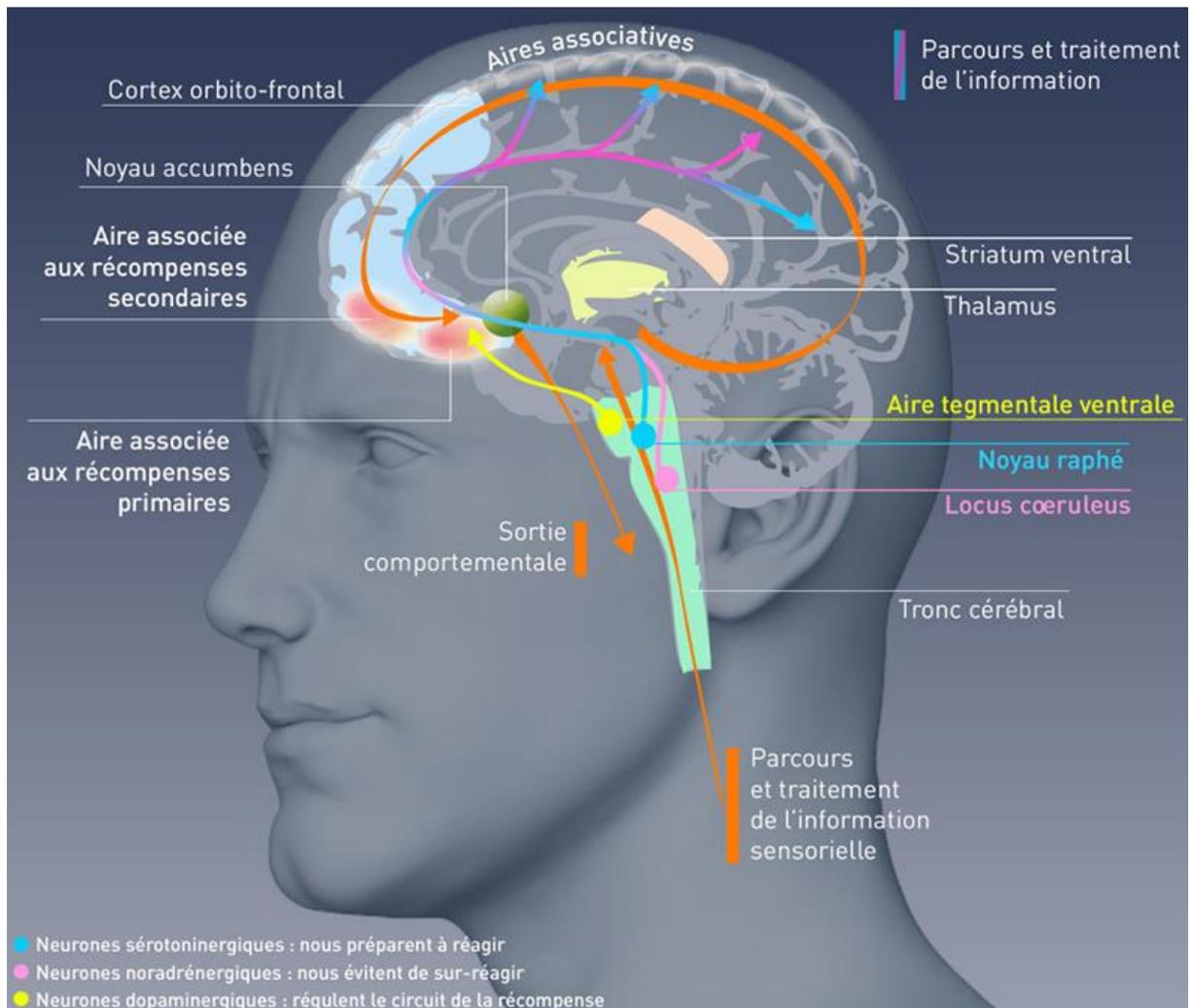


Figure 3 : Circuit de la récompense, © Inserm, F. Koulouff, Fotolia

Les trois systèmes de neurones dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques interviennent pour réguler ce circuit : le dysfonctionnement de l'un d'eux pourrait générer l'addiction. À cela s'ajoutent d'autres mécanismes, notamment la libération de sérotonine ou encore l'activation des récepteurs aux endorphines, qui sont des molécules endogènes impliquées dans l'antalgie et la sensation de bien-être. En cas d'absorption régulière de drogue, la stimulation répétée de ces récepteurs entraîne une diminution de la production naturelle d'endorphines. Dès lors, le plaisir n'est plus obtenu que par l'apport de la substance extérieure, ce qui induit une augmentation de la tolérance à cette substance et un manque dès l'arrêt de sa consommation.

Enfin la mémoire joue un rôle prépondérant car il y a la mémoire des plaisirs et la mémoire de la privation. En effet, l'évitement de la souffrance de la privation est un élément important dans l'équation complexe du mécanisme de l'addiction.

1.4 Problèmes de santé publique liés à l'addiction aux psychoactifs

1.4.1 Prise de psychoactifs et surdosages ou overdose

Ignorées les addictions peuvent avoir un dénouement grave. Celui-ci peut être directement lié à l'usage excessif de la substance : intoxication, overdose, coma, voire mort ou provoquée par les complications à long terme : cancers associés à la consommation, troubles neurologiques et psychiatriques, contaminations infectieuses bactériennes ou virales (Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), Virus de l'Hépatite C (VHC)...). Les consommateurs de drogues ont des taux de mortalité plus élevés que l'ensemble de la population (26).

En 1990, le nombre décès par surdoses a connu un pic avec 451 décès puis leur nombre a diminué grâce à la mise en place de la politique de RDR (figure 5). Malheureusement depuis 2004, la mortalité par surdoses augmente à nouveau en lien avec un nouveau cycle d'augmentation de la consommation d'héroïne et, en 2010, 392 décès ont été comptabilisés (17). D'après ces recensements, les experts considèrent qu'il y a en moyenne annuelle 300 décès liés à l'overdose (14).

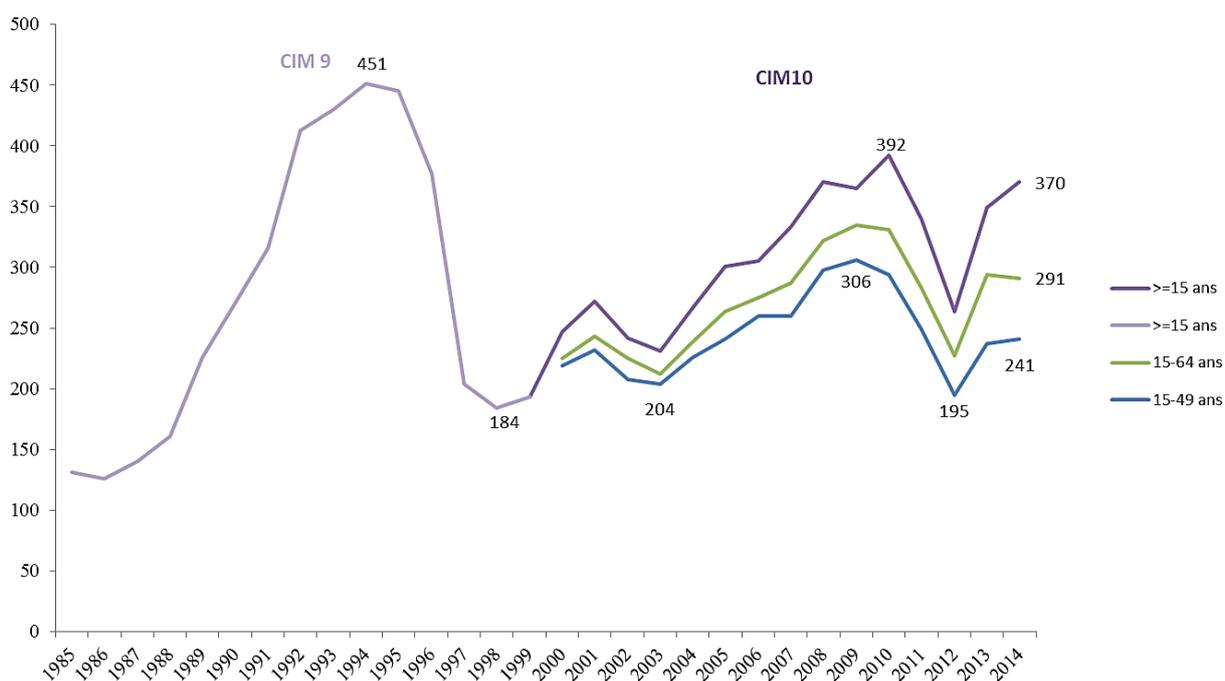


Figure 4 : Surdoses mortelles par usage de stupéfiants et médicaments opiacés en France entre 1985 et 2014, d'après l'OFDT

D'après les données du dispositif Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (DRAMES) de l'ANSM, en 2008, les drogues étaient responsables de surdoses mortelles dues à hauteur de 36,4% à l'héroïne, 13,8 % à la cocaïne, 29 % à la méthadone, 9,7 % à la buprénorphine, 8,8 % aux autres médicaments opiacés et 1,8 % aux autres substances illicites. Enfin, l'âge moyen au décès est de 34 ans (27).

En dehors de l'alcool et de l'héroïne, les drogues psychostimulantes sont celles causant le plus de préjudices tant sur le plan personnel que sociétal, on retrouve à la première place le crack, suivie de très près par les amphétamines puis vient la cocaïne (28). Par ailleurs, d'après BENYAMINA « le grand public a une perception fautive de la dangerosité de ces substances » par exemple l'alcool est dans le trio de tête des produits qui causent le plus de dommages à soi-même et aux autres c'est donc un danger trompeur car il est la 1^{ère} cause d'hospitalisation médicale et de dommages sociaux (figure 4).

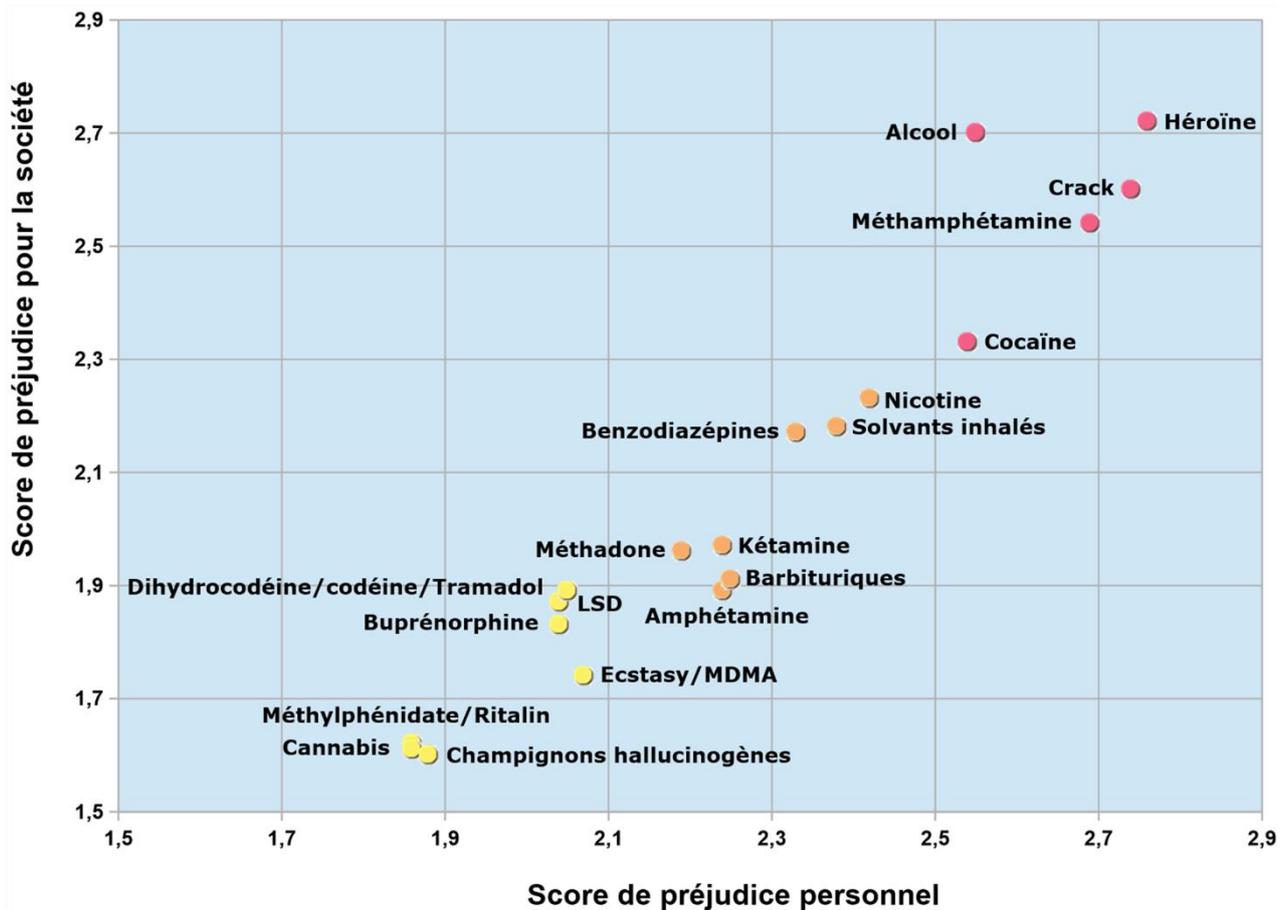


Figure 5 : Classement des préjudices de la drogue pour 19 drogues récréatives courantes, d'après Taylor et al. 2012

1.4.2 Troubles cognitifs et troubles psychiatriques liés aux stimulants

La consommation aiguë de cocaïne révèle une amélioration brève et ponctuelle des capacités cognitives comme les performances attentionnelles mais qui est artificielle avec, par ailleurs, une augmentation de l'inhibition de réponse et de la vitesse psychomotrice (29). Chez les usagers récréatifs les troubles sont principalement attentionnels et mnésiques (30). Une étude longitudinale a testé la mémoire de travail, la mémoire déclarative et les fonctions exécutives et a montré une récupération des performances cognitives similaires aux sujets naïfs après l'arrêt de consommation. Cependant, il a également été montré que la récupération de la mémoire de travail est corrélée à l'âge de début de consommation (31).

Chez les consommateurs chroniques, on observe des altérations neuropsychologiques touchant le contrôle inhibiteur, le décodage émotionnel et le raisonnement abstrait (32). Toutes ces données sont renforcées par l'imagerie cérébrale. On observe aussi une dégradation des

capacités attentionnelles (attention soutenue, partagée, focale), de la mémoire visuelle et de la mémoire de travail et des fonctions exécutives (prise de décision, inhibition de réponse) (33).

Les usagers qui initient leur consommation précocement présentent des dégradations de la mémoire et des fonctions exécutives ainsi que des altérations neurodéveloppementales. Les usagers à début plus tardif ont des déficits attentionnels et exécutifs (34). L'usage réitéré de drogues favorise donc les troubles psychiques et cognitifs, comme les problèmes de concentration, d'expression ou de mémorisation, qui peuvent interférer avec les résultats scolaires ou professionnels, voire progressivement engendrer une déscolarisation et une marginalisation (29,31). À terme, une addiction sévère non soignée finie le plus souvent à l'isolement, la désocialisation et la paupérisation. D'autres conséquences à plus long terme ne sont pas encore connues, en particulier celles des effets de la consommation au moment de l'adolescence sur le cerveau, période pendant laquelle cet organe est encore en maturation et paraît plus vulnérable aux effets toxiques (35).

1.4.3 Prise de stimulants et VIH / VHC

En France, contrairement au VIH qui a vu sa prévalence diminuer de façon drastique suite à un effort de la politique de RDR (36), la prévalence de l'infection par le VHC, elle, n'a pas subi de décroissance marquée chez les usagers de drogue (UD) malgré l'accès aux traitements de substitution aux opiacés (TSO) et aux programmes de mise à disposition de seringues stériles (37,38). Il apparaît qu'un accès limité aux soins pour les patients atteints d'hépatites ainsi qu'un changement des conduites addictives crée la nécessité de nouvelles stratégies de prévention de la transmission du VHC et des autres complications liées à l'usage de drogues.

Un lien étroit existe entre la transmission du VHC et consommation de stimulants. En effet, les données de la littérature décrivent un phénomène émergent en montrant qu'il existe une corrélation entre la transmission du VHC et la prise de stimulants et tout particulièrement de la cocaïne, du crack et des amphétamines (39–42) avec des taux d'infections accrus lorsqu'ils sont injectés (39,43). En effet, par leurs propriétés psychostimulantes et leur courte durée d'action dans l'organisme, ces substances incitent à multiplier les comportements à risque, notamment de transmission du VHC lié à une fréquence de consommation plus élevée qu'avec les opiacés (40,44–46). De plus, ces stimulants sont caractérisés par leur aptitude à provoquer un besoin irrépressible et l'irrémissible envie de consommer le produit à nouveau, phénomène appelé « craving » en anglais (6).

Enfin, en plus de la multiplication des pratiques à risque, l'usage de stimulants est spécifiquement reconnu pour entraver l'efficacité de la prise en charge des personnes sous TSO (47) et est associée à un haut niveau de criminalité.

1.4.4 Consommation de psychoactifs et risques liés aux activités répréhensibles

L'économie des psychostimulants est entretenue par des réseaux qui pratiquent du trafic de drogue, deal, prostitution, trafic d'armes, blanchiment d'argent, trafic d'êtres humains,... c'est pourquoi ce commerce est contrôlé au niveau international et qu'il est qualifié de nuisible pour la société (5). Par ailleurs, il y a la problématique de la soumission chimique qui est l'administration d'une substance psychoactive à l'insu de la victime à des fins criminelles ou délictuelles. Enfin depuis quelques années, on observe un changement du trafic qui est caractérisé par une recrudescence des violences, lié aux règlements de comptes entre trafiquants sur les principaux lieux de trafic. Aujourd'hui ce phénomène n'est plus l'apanage de Marseille, les autres grandes métropoles lui ont emboîté le pas. Ce phénomène se manifeste notamment par la croissance de saisies d'armes lourdes dites de guerre dans le cadre d'affaires de stupéfiants ou de violences directes aux personnes (26).

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) a évalué que la conduite sous emprise multiplie par 8,5 le risque d'être responsable d'un accident mortel. Si le conducteur a également consommé du cannabis, ce risque est multiplié par 15. Annuellement, 230 décès par accidents de la circulation sont attribuables au cannabis (48). Par ailleurs, il est aussi à noter que l'alcool est impliqué dans plus de la moitié des activités de police et de justice ce qui est très massif.

1.4.5 Politique européenne et française de santé publique

L'Europe a élaboré un mécanisme d'échange d'informations et d'évaluation des risques que comportent les nouvelles substances psychoactives qui ne figurent pas encore sur les listes de la convention des Nations unies de 1971, dans le but d'appliquer aux nouvelles drogues de synthèse les mesures de contrôle qui le sont déjà aux psychotropes dans les États membres (49). Ces informations sont réunies par l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies (OEDT) et ce système d'échange permet aussi de déclencher des alertes sur les risques liés à ces substances, elles sont diffusées à l'ensemble des États membres via son Réseau Européen d'Information sur la Toxicomanie (REITOX). La lutte contre les conduites addictives passe par

la lutte contre l'usage détourné des médicaments et par l'observation et la prévention de toute pharmacodépendance.

Cette mission d'observation des tendances émergentes en matière d'usage de drogues permet de déterminer l'apparition de nouvelles pratiques et les évolutions de la consommation des produits susceptibles de représenter un danger pour la santé publique, on parle d'addictovigilance. L'objectif étant de faire remonter rapidement ces informations aux pouvoirs publics afin qu'ils adaptent aussitôt la politique de RDR. La coopération entre l'OEDT et l'Agence Européenne d'Évaluation des Médicaments (EMA) permet de recueillir, discerner et exploiter ces informations au niveau européen et de proposer des mesures communautaires adéquates.

De son côté, la politique des drogues en France est par la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) sous la tutelle du premier ministre. Cette mission finance l'OFDT qui appuie son action et inclut le réseau des CEIP, piloté par l'ANSM. Cette lutte requiert, dans un premier temps, l'amélioration des connaissances dans le domaine spécifique de l'abus, de la pharmacodépendance et de l'usage détourné des substances psychoactives par la surveillance, le recueil et l'évaluation des données et leur analyse, activités d'addictovigilance (50). Le principe d'une Stratégie Nationale de Santé (SNS) a été inscrit à l'article 1^{er} de la loi du 26 janvier 2016 dite de « modernisation de notre système de santé », il s'agit d'une stratégie quinquennale tracée actuellement pour 2017-2022. Très récemment une concertation autour de la SNS a défini quatre grandes priorités nationales, dans le premier axe on retrouve la lutte contre les conduites addictives. La validation se fera via une adoption de cette stratégie par décret qui officialisera la nouvelle SNS qui sera publié en décembre 2017. La SNS sera mise en œuvre dès le début de l'année 2018 dans les territoires « via les projets régionaux de santé » qui doivent être définis par les Agences Régionales de Santé (ARS).

Pour assurer leurs missions les CEIP emploient des outils dédiés à la veille de pharmacodépendance, il s'agit d'enquêtes annuelles et pérennes comme l'étude appelée Système d'Identification National des Toxiques et Substances (SINTES), ce système est un des éléments du dispositif français d'observation en continu des Tendances REcentes et Nouvelles Drogues (TREND) mis en place par l'OFDT. SINTES a pour but de fournir une connaissance du contenu toxicologique des drogues illicites via des tests physicochimiques sur les produits de rue apportés par les UD. Il existe aussi le programme d'Observation des Produits

psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (OPPIDUM) qui est un dispositif annuel qui permet de recueillir des informations anonymes sur l'usage des substances psychoactives chez les patients UD des structures de soins ou en ambulatoire. Ce programme permet d'observer l'évolution de l'usage de psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur les nouvelles substances ou nouvelles voies d'administration ainsi que sur les associations potentiellement dangereuses. Ou encore l'enquête d'Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire (OPEMA) qui est une étude transversale pharmacoépidémiologique nationale réalisée auprès d'un réseau de médecins généralistes animé par les CEIP. Son objectif est de collecter des données sur les attributs sociodémographiques, l'usage de substances, l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, usagers de substances psychoactives illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique ou sous TSO. Cette enquête complète le programme OPPIDUM.

Puis viennent les recherches fondamentales et appliquées et enfin la mise en place de traitements substitutifs (51). C'est aussi l'ANSM qui est chargée d'évaluer le rapport bénéfiques/risques des nouveaux traitements substitutifs des pharmacodépendances.

L'ANSM travaille aussi de concert avec la Direction Générale de la Santé (DGS) sur l'amélioration de l'encadrement des prescriptions des médicaments psychoactifs, afin d'ajuster l'offre de soins proposée aux toxicomanes tout en minimisant les risques d'abus et d'usages détournés. Pour atteindre son but de préserver la santé publique dans le champ de la lutte contre la pharmacodépendance et l'abus, cette politique a aussi mis en place un arsenal réglementaire dont fait partie l'inscription des médicaments psychoactifs comme stupéfiants (20) (annexe 3). En effet ce classement implique, entre autres, le respect de la réglementation stricte concernant les modalités de prescription, de délivrance et de durée particulières à cette classe et qui sont abordées dans le [chapitre 1.6.2.](#)

La déclaration par tout professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel des cas d'abus graves et de pharmacodépendances graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire (52). Il y a aussi une obligation légale de suivi et de traitement, en effet le procureur de la République peut enjoindre à la personne ayant fait un usage illicite de stupéfiants ou une absorption habituelle et excessive d'alcool de se soumettre à une mesure d'injonction thérapeutique prenant la forme d'une mesure de soins ou de surveillance médicale (53,54).

Enfin cette problématique de santé publique n'est pas encore totalement rentrée dans les consciences ce n'est pas encore un acquis car par exemple la loi de santé publique instaurant le paquet neutre a failli ne pas passer à deux voix près lors de son vote à l'Assemblée nationale en 2015. Par ailleurs, cette politique reste encore fragile, il y a eu en 2015 une révision de la loi Évin sur la publicité pour l'alcool, qui va désormais va pouvoir toucher de nouvelles cibles notamment sur internet suite à une forte pression des réseaux de lobbying de l'alcool, il faut rester vigilants sur l'avenir de la politique de RDR. (55).

1.5 Diagnostic médical de l'addiction

1.5.1 Classifications médicales de l'addiction

1.5.1.1 Définition médicale

Sur le plan médical, les addictions sont classiquement considérées comme associées aux pathologies cérébrales et définies par une dépendance à une substance ou à une activité, avec des conséquences délétères (23,56). Le diagnostic de l'addiction ou de la dépendance est posé grâce à des critères bien précis et fixés par deux classifications. En psychiatrie, un syndrome est défini par un nouveau concept de catégorie diagnostique, on parle de trouble, il s'agit d'un syndrome présentant une séquence évolutive particulière.

1.5.1.2 Classification internationale des maladies

Les troubles de la santé mentale sont listés dans la Classification Internationale des Maladies (CIM) ou International Classification of Diseases (ICD), élaborée par l'OMS et qui est actuellement à sa 10^{ème} version, publiée en 1992. La nouvelle révision, la CIM-11, a été planifiée pour 2018. Ces classifications sont obtenues après revue de la littérature, par consensus d'experts de différents pays.

Les troubles mentaux et du comportement sont répertoriés par le CIM-10 dans le chapitre 5 (F), les troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation de substances psychoactives sont décrits par produits dans les parties F10 à F19. Pour chaque psychoactif, il existe à nouveau 10 subdivisions pour chaque tableau clinique (intoxication aiguë, abus, dépendance, sevrage, amnésie, délirium, ...), par exemple la dépendance à la cocaïne correspond à la partie F14.2 du CIM-10.

1.5.1.3 *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*

Il s'agit de la classification des troubles de la santé mentale qui est la référence internationale dans le domaine. Cette classification, sans cesse renouvelée, est établie depuis plus de 60 ans par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) et est répertoriée dans le Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders (DSM). La quatrième révision, le DSM-IV, datait de 1994, avec des modifications mineures faites en 2000 avec le DSM-IV-TR (56). La 5^{ème} édition, DMS-5, date de mai 2013 (23) et traduite en français en juin 2015 (57).

Ces troubles sont décrits dans le DSM de manière systématique : caractéristiques diagnostiques, prévalence, développement, évolution, facteurs de risque et pronostiques, questions diagnostiques liées à la culture ou au genre, retentissement fonctionnel, diagnostic différentiel, comorbidité. Dans la dernière édition, la classification est compatible avec la CIM-10 et le sera aussi avec la future CIM-11 (23).

Date de sortie	Version CIM	Version DSM
1948	CIM 6	DSM-I
1968	CIM 8	DSM-II
1974	CIM 9	DSM-III
1987		DSM-III-TR
1992-94	CIM 10	DSM-IV
2000		DSM-IV-TR
2013		DSM-5

Tableau 1 : Synchronisation CIM-DSM

Au regard du DSM-IV-TR (56), le DSM-5 rend obsolètes les anciens diagnostics « d'abus de substance » (annexe 4) et « de dépendance à une substance » (annexe 5) pour les modifier et les rassembler en un seul nouveau diagnostic « de troubles liés aux substances et troubles addictifs » et le concept de grade a été introduit avec trois niveaux de sévérité.

Dans l'axe I du DSM-5 les produits psychoactifs concernent les troubles liés aux substances, qui sont eux-mêmes divisés en deux groupes : troubles de l'utilisation de substances et troubles induits par la substance. Une des catégories de substances concerne les stimulants réunis et on y retrouve la classe des stimulants amphétaminiques, cocaïne et autres stimulants non spécifiés.

Ce nouveau diagnostic concerne aussi le jeu pathologique consentant le regroupement des addictions avec et sans substances (lequel figurait dans le DSM-IV dans les troubles du contrôle des impulsions). Les experts du DSM ne classent comme addiction que les dépendances aux substances et celle aux jeux d'argent. Les usages intensifs de jeux vidéo, de smartphone, l'hyperactivité sexuelle ou professionnelle ne sont pas, à ce jour, répertoriés comme de véritables addictions car on ne dispose pas encore de données scientifiques suffisantes.

1.5.2 Critères diagnostics et sévérité de l'addiction

On retrouve dans les critères d'addiction des caractéristiques que l'on peut regrouper en quatre catégories : perte de maîtrise de soi, désocialisation, utilisation risquée, critères pharmacologiques. Selon le DSM-5, une addiction à une substance est un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux, ou plus, de critères diagnostics, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois (annexe 6). Ces critères d'addiction se rapportent à l'utilisation d'une seule et même substance et abordent les manifestations suivantes :

- Consommation plus importante ou sur durée plus longue que prévu
- Efforts infructueux d'arrêt
- Recherche ou utilisation chronophage
- Craving
- Arrêt d'accomplissement des obligations
- Persistance de l'usage malgré les problèmes qu'il cause
- Abandon des autres activités
- Utilisation physiquement risquée
- Persistance de la consommation en ayant conscience du risque
- Tolérance
- Sevrage

Un score de gravité est calculé en fonction du nombre de symptômes présents, si 2 à 3 critères sont satisfaits ce trouble est considéré comme faible, pour 4 à 5 critères comme modéré et pour 6 critères ou plus comme sévère (23).

1.6 Prise en charge des addictions

1.6.1 Parcours de prise en charge

En plus des services cliniques « classiques » d'hospitalisation ou d'hôpital de jour en addictologie que l'on retrouve souvent adossés à des services de psychiatrie, il existe des structures de proximité qui viennent en aide aux UD qui souhaitent trouver un soutien. Il s'agit de structures comme les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques des Usagers de Drogues (CAARUD) et les Centres de soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).

Les CAARUD assurent l'information et le conseil personnalisé aux UD, le soutien dans l'accès aux soins pour les usagers, dont l'aide à l'hygiène et les soins de première nécessité, l'orientation vers les soins généralistes ou spécialisés, l'incitation au dépistage des infections transmissibles et la mise à disposition de matériel de prévention de ces infections. Ces centres proposent aussi une aide aux usagers dans l'accès aux droits, au logement et à l'insertion professionnelle. Des interventions dans le voisinage des centres sont réalisées permettant d'établir une approche des UD et pour s'assurer une bonne assimilation dans le quartier et pour prévenir les nuisances liées à l'usage de drogues. Les centres participent aux dispositifs d'addictovigilance, à la recherche, à la prévention et à la formation sur l'évolution des pratiques des UD. Ils peuvent être gérés par des établissements de santé du moment où ceux-ci comprennent un centre spécialisé de soins aux toxicomanes. Ces centres proposent un accueil inconditionnel avec ou sans rendez-vous.

Les CSAPA sont, depuis 2011, le fruit de la fusion des Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) et des Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA). Ces centres ont désormais la vocation d'apporter une prise en charge pluridisciplinaire et conceptuelle pour l'ensemble des conduites addictives, ils accueillent gratuitement et anonymement toute personne qui désire une aide ou lorsqu'il s'agit d'une orientation suite à une mesure judiciaire d'injonction de soins. Les CSAPA réalisent, au bénéfice des personnes ayant un usage à risque, nocif ou présentant une dépendance aux substances psychoactives, ainsi que pour leur entourage, de l'accueil, de l'information, de l'évaluation médicale, psychologique et sociale et de l'orientation. Ils prennent également en charge des personnes ayant des addictions sans substance. Dans ce contexte, ils réalisent des consultations médicales de proximité afin d'assurer du dépistage précoce des usages nocifs, de la RDR associées à la prise de substances psychoactives, de la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative. La prise en charge médicale comprend le diagnostic, les prestations de soins, l'accès aux droits sociaux et

l'aide à l'insertion ou à la réinsertion. Les CSAPA assurent la prescription et la dispensation des traitements médicamenteux, dont les TSO. Ces centres réalisent des soins ambulatoires, et peuvent aussi gérer des services de soins résidentiels dans un cadre individuel ou collectif tels les réseaux d'appartements thérapeutiques, les centres thérapeutiques résidentiels, les réseaux de famille d'accueil.

1.6.2 Généralités sur les traitements

Le principe général de la prise en charge des addictions consiste en une stratégie globale, il faut amener l'UD à parler de sa problématique dans son environnement. Il faut commencer par aider le patient à trouver de la motivation, une vraie demande doit émaner de celui-ci et ce n'est qu'à partir de là qu'il faudra mettre en place le sevrage, l'accompagnement de la consommation contrôlée ou une diminution de consommation. L'objectif est de diminuer les dommages, c'est-à-dire les problématiques personnelles, familiales, psychologiques, ce qui permet à la personne de se réinsérer dans son milieu normal. Aujourd'hui les experts du domaine parlent plus « d'attitudes positives » plutôt que d'abstinence totale. Les médicaments servent de soutien, ils ne peuvent qu'aider, accompagner, dans cette prise en charge globale.

Quel que soit la substance psychoactive concernée par l'addiction, la prise en charge recommandée par la Haute Autorité de Santé (HAS) est pluridisciplinaire ambulatoire, elle comprend tout d'abord un volet psychothérapeutique identique qui inclut des entretiens motivationnels, de la Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC) et l'adhésion à des mouvements et associations d'entraide. Il y a un volet sur les pathologies associées avec un traitement des troubles cognitifs, des comorbidités somatiques, addictives et psychiatriques. Si le patient fume, une aide à l'arrêt du tabac doit, parallèlement, être proposée et envisagée. Il y a un volet psychosocial avec la prise en charge des problèmes relationnels, familiaux, sociaux réalisé par une assistance sociale et enfin un suivi au long cours dans un centre spécialisé.

Pour ce qui est de la prise en charge médicamenteuse, en cas de dépendance aux opiacés, il est possible d'administrer des TSO. Ces traitements permettent de réduire voire de cesser l'usage des opiacés non prescrits et donc de recouvrer une meilleure santé et une qualité de vie supérieure. L'initiation d'un traitement de substitution doit se faire en concertation entre l'UD et le professionnel qui l'accompagne, la première étape du traitement repose sur la détermination du dosage nécessaire à l'UD, il suit un schéma de mise en place croissant. Lors de cette phase, le médecin ajuste graduellement la posologie en fonction du ressenti du patient et de ses besoins de consommation. L'objectif est d'empêcher les symptômes de manque tout en évitant l'apparition de léthargies ou de somnolences excessives en utilisant la plus petite

dose efficace de médicament. Pour ce type de traitement il n'existe pas de posologie standard, la dose thérapeutique efficace est très variable selon les patients, mais elle peut aussi varier au cours du temps chez un même patient.

Pour la plupart des médicaments, le patient dispose de trois mois, à partir de la date de prescription, pour se faire dispenser ses médicaments en pharmacie. Passés ces trois mois, l'ordonnance n'est plus valable et le pharmacien ne peut plus délivrer les médicaments prescrits (58). Par ailleurs, la durée maximale d'un traitement ne peut excéder une année (59). Les TSO sont des médicaments très règlementés qui suivent un cadre légal strict, en effet la buprénorphine et la suboxone sont classées dans la liste I des substances vénéneuses mais sont soumises aux règles de prescription des stupéfiants. Il existe des restrictions pour les médicaments stupéfiants et assimilés, ils sont prescrits sur une ordonnance sécurisée, et celle-ci n'est valable que trois jours pour la première dispensation (60). Concernant la méthadone en sirop, classée sur la liste des stupéfiants, la prescription est d'une durée limitée à 14 jours et seuls les médecins des centres hospitaliers et des CSAPA sont autorisés à en effectuer la première prescription, ce qui permet des contacts très réguliers avec le médecin prescripteur et la pharmacie dispensatrice. Pour ce qui est de la durée de validité il existe aussi une exception car pour certains médicaments la validité ne peut excéder 1 à 12 semaines. Ils peuvent aussi avoir des durées de dispensation limitées de 7 à 14 jours de traitement puis renouvelés jusqu'à fin de validité de l'ordonnance (61). Ces durées sont présentées dans le tableau numéro 2 suivant :

Durée de prescription	Dénomination commune internationale	Liste	Formes pharmaceutiques	Voie d'administration
12 semaines	Clonazépan	Liste I	Comprimé et solution buvable en gouttes	Orale
28 jours	Méthylphénidate	Stupéfiant/ PIH	Comprimé et comprimé à libération prolongée	Orale
	Morphine sous forme de préparations à libération prolongée	Stupéfiant	Gélule à libération prolongée/ Comprimé à libération prolongée	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable

	Morphine autre que les formes à libération prolongée	Stupéfiant	Solution buvable / Comprimé/ Gélule	Orale
	Hydromorphone	Stupéfiant	Gélule	Orale
	Oxycodone	Stupéfiant	Comprimé pelliculé à libération prolongée / Comprimé orodispersible / Gélule / Solution buvable	Orale
			Système actif pour perfusion	Injectable
	Oxybate de sodium	Stupéfiant	Solution buvable	Orale
	Clorazépate dipotassique	Liste I	Comprimé	Orale
	Tianeptine	Liste I	Comprimé	Orale
28 jours mais fractionnement pour 14 jours	Fentanyl	Stupéfiant	Dispositif transdermique	Transdermique
28 jours mais fractionnement pour 7 jours	Buprénorphine	Liste I	Comprimé	Orale
	Fentanyl	Stupéfiant	Dispositif transmuqueux	Buccale et nasales
	Méthadone	Stupéfiant	Gélule	Orale
14 jours mais fractionnement pour 7 jours	Méthadone	Stupéfiant	Sirop	Orale
	Flunitrazépam	Liste I	Comprimé	Orale
7 jours	Alfentanyl	Stupéfiant / RH	Solution injectable	Injectable
	Dextromoramide	Stupéfiant	Solution injectable	Injectable
			Comprimé	Orale
	Fentanyl	Stupéfiant / RH	Solution injectable	Injectable
	Morphine autre que celle administrée par des systèmes actifs de perfusion	Stupéfiant	Solution injectable	Injectable

	Pentazocine	Stupéfiant	Solution injectable	Injectable
	Péthidine	Stupéfiant	Solution injectable	Injectable
	Phénopéridine	Stupéfiant / RH	Solution injectable	Injectable
	Oxycodone	Stupéfiant	Suppositoire	Rectale
	Oxycodone autre que celle administrée par des systèmes actifs pour perfusion	Stupéfiant	Solution injectable	Injectable
	Rémifentanyl	Stupéfiant / RH	Lyophilisat pour solution injectable	Injectable
	Sufentanyl	Stupéfiant / RH	Solution injectable	Injectable

Tableau 2 : Durée maximale de prescription des médicaments classés stupéfiants ou soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants, d'après l'ANSM. PIH = Prescription Initiale Hospitalière ; RH=Réserve Hospitalière

1.7 Pharmacie clinique et addictologie

1.7.1 Pharmacie clinique

1.7.1.1 Définition et objectifs de la pharmacie clinique

Littéralement l'expression pharmacie clinique vient du grec « pharmakon » signifiant pharmacie et de « klinos » qui signifie le lit, l'ensemble veut donc dire exercice de la pharmacie au lit du patient. Il s'agit donc d'un exercice singulier de cette profession puisque classiquement il est rare que le pharmacien se retrouve au lit du patient, il est plutôt dans la pharmacie à préparer les traitements médicamenteux. La pharmacie clinique en plus de faire partie des disciplines pharmaceutiques telles que la pharmacotechnie, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la pharmacologie, la chimie thérapeutique, la toxicologie, pharmacognosie, pharmacovigilance, ... représente donc un mode d'exercice à part entière de la Pharmacie. Cette discipline est née en milieu hospitalier mais sa mise en œuvre peut aussi bien se réaliser en structure hospitalière qu'à l'officine, dès lors que le pharmacien se trouve au contact de son patient. C'est, depuis quelques années, une discipline en plein essor en France, deux rapports de l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) soulignent son importance (62,63). La pharmacie clinique conforte le pharmacien dans ses fonctions de thérapeute et de pharmaco-

économiste, elle s'appuie sur ses connaissances et son expérience sur les médicaments et leur circuit, dont il est le spécialiste au sein des professions de santé. Cette discipline en plus de renforcer la sécurité de la prescription, en permettant d'optimiser la prise en charge d'un point de vue thérapeutique, permet aussi de diminuer le coût de la prise en charge pour la société, c'est de fait une double action de service publique. La pharmacie clinique s'appuie sur la pharmacologie, la pharmacotechnie, la pharmacoéconomie, la chimie thérapeutique, la biopharmacie, la physiopathologie, la thérapeutique et les sciences humaines et sociales (64). La portée effective et réelle de cette discipline est en constante progression, comme le témoignent les activités croissantes des sociétés savantes de référence qui sont l'American College of Clinical Pharmacy (ACCP), l'European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) et la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC).

La pharmacie clinique a un peu moins d'un demi-siècle d'existence dans les hôpitaux des pays anglo-saxons notamment en Amérique du nord. Déjà en 1961, le Dr Charles Walton de l'université du Kentucky décrivait la pharmacie clinique comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » (64). Dans ces hôpitaux, les pharmaciens font partie à part entière des services cliniques et travaillent en collaboration étroite avec les médecins. Le pharmacien intervient dès l'instauration du traitement médicamenteux et apporte son expertise pour une éventuelle optimisation ou changement de molécule au sein de la même classe thérapeutique. De part cette présence clinique, le pharmacien est aussi présent au moment de l'administration du traitement au patient, il est ainsi en mesure de discuter avec les patients sur leur traitement médicamenteux et déceler les problèmes à celui-ci (65). C'est explicitement vers ce type d'exercice de la pharmacie clinique nord-américaine vers lequel veulent tendre les sociétés savantes concernées.

La pharmacie clinique a deux objectifs principaux, le premier est d'optimiser les choix thérapeutiques, la dispensation et l'administration des traitements au patient. Le deuxième est de formuler des « avis ou opinions pharmaceutiques » sur les prescriptions afin d'éviter les accidents d'iatrogénie médicamenteuse et d'optimiser un traitement médicamenteux. L'exercice de la pharmacie clinique telle que définie plus haut est adaptée à la situation française qui impose le Contrat de Bon Usage des (CBU) médicaments (66). Cette pharmacie clinique propose la définition du pharmacien clinicien qui est en charge de la mise en place de la sécurisation du circuit du médicament et des dispositifs médicaux associés et de la stratégie

thérapeutique efficiente et sûre définie par le médecin pour un patient donné (64). Ces objectifs sont atteints par la réalisation d'activités diverses au lit du patient comme la validation des ordonnances, la surveillance des effets indésirables, l'élaboration de protocoles thérapeutiques, de plan d'administration des médicaments, la diffusion d'éléments d'information médicamenteuse, la sécurisation du circuit du médicament, le conseil au patient sortant, *etc...* Les programmes d'éducation thérapeutiques et de conciliation médicamenteuse qui font également partie de l'exercice de la pharmacie clinique et sont au minimum encadré par un pharmacien et dans un certain nombre de cas menés par lui-même directement.

1.7.1.2 Historique de la pharmacie clinique

Avant 1802, l'organisation des services pharmaceutiques était faite à partir d'un apothicaire entouré de ses élèves. La Loi du 21 Germinal de l'An XI dite « Loi de 1803 » a défini l'organisation et la police de la pharmacie moderne. Cette loi a planifié la création de trois Écoles de Pharmacie, établissant l'enseignement, et a réglementé la profession ; désormais l'étudiant en pharmacie remplacera l'apothicaire (67). En 1815, à Paris est organisé le premier concours par arrêté du Conseil Général des hospices avec la création d'élèves internes nommés au concours création calquée sur celle de l'internat de médecine. En 1821, le règlement intérieur des hôpitaux à Paris a précisé que « l'élève en pharmacie attaché à une salle accompagne le médecin il aide à préparer ou à composer les remèdes et les administre lui-même aux heures indiquées » (68,69). Comme sur le schéma de la médecine moderne qui est né dans la pratique et l'enseignement de la médecine clinique dans les hôpitaux et hospices, en France, la pharmacie moderne a désormais mis l'accent sur l'enseignement pratique hospitalier.

C'est à partir des années 1960 que naît officiellement la pharmacie clinique aux États-Unis d'Amérique, en Californie, suite à des procès faits aux médecins à causes d'erreurs thérapeutiques ou d'iatrogénie qui vont favoriser l'implantation des pharmaciens dans les services hospitaliers (64). Elle s'est développée ensuite au Québec à partir de 1975 via une formation professionnelle. La réforme des études pharmaceutiques en France a conduit en 1978 à la création des premiers stages hospitaliers en 4^{ème} année. Mais ce n'est qu'en 1984 que l'application du modèle québécois de pharmacie clinique commence en France avec, entre autres, la création de la 5^{ème} année hospitalo-universitaire, créant ainsi le lien pharmacien-médecin-malade, et l'enseignement de la discipline de pharmacie clinique dans les facultés de pharmacie de France (70). Enfin en 1999 ont eu lieu les naissances de la SFPC et de l'Association Nationale des Enseignants de Pharmacie Clinique (ANEPC) qui formeront les internes en pharmacie.

En 2011 a eu lieu l'intégration de la pharmacie dans le système CHU et la création du statut bi-appartenant pour les pharmaciens (71). Cela fait partie de l'étape finale nécessaire au développement complet de la pharmacie clinique en France et il y a parallèlement le développement de la présence pharmaceutique dans les unités de soins. Enfin suite à la volonté de développer les liens ville-hôpital l'implication du pharmacien d'officine dans ce processus de pharmacie clinique est allée est grandissant.

1.7.1.3 Mission de la pharmacie à usage intérieur

Historiquement la Pharmacie à Usage Intérieur (PUI) des établissements hospitaliers était missionnée pour acheter et approvisionner les services de soins en médicaments. Le challenge des PUI d'alors était de disposer d'une organisation pharmaceutique efficiente en termes de gestion et de pharmacotechnie pour assurer les demandes de stérilisation centrale, gestion des dispositifs médicaux stériles, médicaments dérivés du sang, traçabilité des médicaments hors groupe homogène de séjour, ... Grâce à l'apparition du CBU (66), cette activité de pharmacie clinique fait partie désormais des missions de la PUI et par conséquent elle fait partie à part entière des missions dévolues au pharmacien hospitalier clinicien.

Par ailleurs la recherche fait aussi partie des missions de la PUI, d'autant plus dans les structures hospitalo-universitaires, c'est pourquoi les pharmaciens cliniciens doivent s'engouffrer dans l'opportunité qui leur est offerte désormais d'être investigateurs dans des projets de recherche clinique (1).

1.7.2 Apport de la pharmacie clinique à l'addictologie

1.7.2.1 Place du pharmacien en addictologie

Le maillage territorial serré des pharmacies fait du pharmacien un professionnel de santé de proximité dont les français franchissent quotidiennement et facilement la porte. Il est un acteur de santé de premier recours, disponible sans préalable et compétent. D'autre part, le pharmacien a un contact privilégié avec son patient qu'il connaît bien et qu'il voit fréquemment, principalement lors d'entretiens patient-pharmacien qui sont moins formels qu'avec leur médecin. En effet, l'expérience montre que les patients posent plus volontiers des questions lors de ces entretiens qu'ils n'auraient osé poser à leur médecin. Enfin, c'est le pharmacien qui dispense les substances psychoactives licites et c'est donc lors de ce contact privilégié qu'il faut intervenir avec des patients susceptibles.

Cependant, la place du pharmacien dans la mission de RDR est encore à construire et a car son rapport avec le patient ou l'utilisateur présentant un usage problématique de drogues reste

délicat comme l'a révélé une étude intitulée Pharmasud réalisée en 2011 par l'association ASUD qui a souligné qu'une grande proportion de pharmaciens déclarait ne pas délivrer de matériel d'injection et avoir déjà refusé de dispenser un TSO a priori sans raison objective (72).

Le Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens (CNOP) et la MILDECA ont entériné en 2014 une convention de coopération pour « lutter contre les conduites addictives et améliorer la prévention et la prise en charge des patients », il s'agit d'une collaboration qui soutient le plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives (73). En effet, cette convention vient confirmer les pharmaciens dans leur rôle de professionnels de santé de tout premier recours au bénéfice des usagers de substances psychostimulantes. L'objectif de cette convention est de sécuriser la prise en charge des patients et est premièrement axée sur des mesures pour « améliorer la qualité de la prise en charge des patients sous TSO et leur accessibilité » via l'encouragement à la dispensation quotidienne des TSO en officine de ville par la mise en place d'une expérimentation dans des pharmacies volontaires. Et deuxièmement axée sur des mesures pour « renforcer l'accessibilité la sécurisation des outils de RDR et de sensibiliser les pharmaciens sur la question des détournements d'usage de médicaments » via l'amélioration de l'accessibilité aux trousseaux de prévention en organisant une nouvelle journée régionale « pharmacie et PES » et en développant des actions conjointes avec le CNOP (74). Cette convention pourra, en plus des pharmaciens officinaux, concerner l'ensemble des pharmaciens industriels, répartiteurs, biologistes et hospitaliers selon leur implication dans le domaine des addictions, une façon de valoriser encore davantage l'implication des pharmaciens et leur place essentielle comme éducateurs de santé. Ces objectifs seront réalisés par la mise en place de formations destinées aux pharmaciens et relatives aux conduites addictives, à la réduction des dommages, à l'accueil pour l'orientation et le soin, en lien avec l'Organisme Gestionnaire du Développement Professionnel Continu (OGDPC). Cela permettra aux pharmaciens d'améliorer le repérage, l'accompagnement, l'orientation et la prise en charge de leurs patients ou leur entourage vers une prise en charge sanitaire ou sociale ou vers des messages de prévention ou de RDR.

Le pharmacien hospitalier clinicien pourrait donc intervenir dans ce processus, dans la mesure où les prescriptions sont réalisées dans les services hospitaliers et que les traitements sont dispensés par les PUI, si les patients hospitalisés ont des prescriptions comprenant ce type de traitement. Il pourra aussi dispenser le traitement directement au patient et pourra lors de ce contact privilégier sensibiliser ses patients à la RDR et réaliser de l'éducation thérapeutique sur

le traitement afin de garantir une meilleure observance et vérifier la réelle adéquation du traitement en écoutant le ressenti du patient.

Mais ces mesures semblent bien modiques et n'exploitent pas pleinement tous les bénéfices que l'on pourrait tirer de l'expertise et de la compétence du pharmacien. Il faut que le pharmacien soit proactif et propose des actions concrètes directement auprès de ses patients et dont lui seul serait l'acteur. Il doit proposer ses compétences sur l'utilisation du médicament car ce qui pose problème, ce n'est pas tant le médicament mais plutôt son utilisation en clinique. Et c'est justement cette compétence qui est maîtrisée du pharmacien clinicien. Par ailleurs s'il disposait d'outils dédiés à l'évaluation du traitement il pourrait préconiser une modification de posologie ou orienter le médecin sur un changement de molécule, c'est l'objet du travail réalisé dans ce mémoire.

1.7.2.2 Détection de l'addiction

Le pharmacien participe à la vigilance sanitaire notamment en addictologie grâce au réseau sentinelle de pharmaciens d'officines, au moyen de surveillances coordonnées par le réseau CEIP comme l'étude Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (ASOS) qui est une consultation annuelle de l'avis de pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Cette étude a pour but de décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, les conditions d'utilisation des antalgiques stupéfiants et d'évaluer le respect des règles de prescription et comparer les données collectées. Ou encore l'étude Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible (OSIAP) qui est un dispositif de recueil qui sert à caractériser les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en officine et de déterminer le classement des médicaments les plus détournés en fonction des chiffres de vente.

Ce qui doit alerter le pharmacien ce sont toutes les traces de modifications ou de falsifications d'ordonnance : un changement d'écriture, des fautes d'orthographe, une modification de posologie, de durée, de nombre d'unités, un ajout, une rature, une ordonnance photocopiée, scannée, le nomadisme du patient, ... Mais cette détection ne saurait se limiter à ces mesures de « police » des ordonnances. Pour faire une détection efficiente et constructive il faut instaurer un climat de confiance, être attentif et à l'écoute de son patient. Ce n'est qu'une fois que le patient se sentira en confiance et sait qu'il ne sera pas jugé ni stigmatisé qu'il pourra aborder par lui-même ses problématiques. Le premier signe d'alerte étant une consommation constante de substances dites psychoactives qui pourrait se repérer par les renouvellements

fréquents d'ordonnances, des ordonnances ne contenant qu'un seul produit ou des chevauchements d'ordonnance répétés.

Ces signes pourront amener au repérage, au conseil minimal et à l'orientation des consommateurs de produits psychoactifs. Le pharmacien pourra orienter son patient vers une consultation spécialisée soit vers les réseaux associatifs ou vers les acteurs communautaires.

1.7.2.3 Rôle du pharmacien dans la prévention de l'addiction

Cette prévention passe donc nécessairement par ce professionnel de santé qu'est le pharmacien, parce qu'il doit s'assurer que les traitements soient adaptés aux besoins du patient afin d'éviter un usage détourné des médicaments, parce qu'il est à la charnière entre les système de soins ville et hôpital, il peut améliorer le suivi des patients lors de leurs parcours de soins ville-hôpital notamment par son activité de conciliation médicamenteuse et enfin par la participation des pharmaciens aux campagnes nationales de prévention, de surveillance comme OPPIDUM, ASOS, OSIAP, DOTS, *etc....* Autant d'actions concrètes qui s'inscrivent désormais dans un cadre opérationnel défini.

L'action fondatrice de l'intervention du pharmacien en addictologie est relativement récente puisqu'elle n'a commencé qu'en 2005 avec la formation des pharmaciens à la prise en charge du tabagisme et la mise en place d'un premier outil pharmaceutique qui est une grille pour l'entretien tabagique en officine. Puis le plan de l'ex MILDT 2009-2013 qui a promu le rôle des pharmaciens dans la prise en charge des addictions via des formations destinées à la formation aux addictions des pharmaciens-adjoints et la formation aux addictions d'un conseiller par région de l'Ordre national des pharmaciens qui sera alors référent local. Mise en place en 2011 avec le soutien de la DGS d'un programme de RDR en officine qui est un Programme d'Échange de Seringues en Pharmacie (PESP) et la proposition à la formation des pharmaciens d'officine au Repérage Précoce et de l'Intervention Brève (RPIB) avec l'utilisation d'un second outil à travers l'utilisation du questionnaire spécifique pour l'officine l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Enfin en 2014, la MILDECA et la DGS ont soutenu la mise en place et ont insisté sur l'implication du pharmacien via la rédaction d'un guide de l'addictologie en officine, l'édition de deux nouveaux outils les questionnaires Cannabis Abuse Screening Test (CAST) et Adolescents et Substances psychoactives (ADOSPA).

1.7.2.4 Prise en charge thérapeutique de l'addiction

Les six critères pharmacologiques que doit présenter un médicament candidat pour la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés sont d'après Montastruc et al (75) :

1 : avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer.

2 : avoir une durée d'action longue minimum de 24 heures, ne nécessite pas plusieurs prises par jour pour éviter les fluctuations d'effets et en particulier les symptômes de manque.

3 : générer peu d'euphorie et avoir peu d'effet renforçateur pour le produit lui-même et les autres drogues.

4 : s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter d'attrait particulier pour les autres voies, en particulier intraveineuse.

5 : avoir une AMM dans cette indication, établie à partir d'un dossier d'enregistrement comportant à la fois des données d'activité thérapeutique, essais cliniques comparatifs, et sécurité clinique.

6 : être compatible avec une qualité de vie sociale satisfaisante.

La prise en charge classique de l'addiction est réalisée en ambulatoire le plus souvent, l'hospitalisation n'est indiquée qu'en cas d'échec d'un ou de plusieurs sevrages ambulatoires, de poly-addiction, de comorbidités importantes, d'une nécessité d'évaluation psychiatrique pour les doubles diagnostics (diagnostic psychiatrique et addictologique). Actuellement, la substitution repose sur trois molécules qui sont prescrites uniquement dans ce cadre : la méthadone, la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) et l'association buprénorphine-naloxone (tableau 3). Ces traitements sont réservés aux UD dépendants de substances opiacées comme l'héroïne et ne doivent pas être prescrits pour une dépendance à d'autres substances.

Substance psychoactive	Traitement médicamenteux
Alcool	1 ^{ère} intention : Acamprosate, Naltrexone 2 ^{ème} intention : Disulfirame Nalméfène Baclofène (RTU)
Opiacés	TSO : <ul style="list-style-type: none"> • BDH (Subutex®) • Chlorhydrate de méthadone (sirop puis gélule) • Buprénorphine-Naloxone (Suboxone®) <p>Si la dépendance est récente, le lien social préservé, l'usager ne s'injectant pas la drogue et en l'absence de comorbidité psychiatrique, le TSO ne s'impose pas nécessairement et l'aide au sevrage se fait dans un premier temps par traitement symptomatique par antalgiques, antispasmodiques, anxiolytiques, voire clonidine.</p>
Cannabis	-Absence de traitement de substitution -Traitement symptomatique du syndrome de sevrage par anxiolytiques non benzodiazépiniques ou neuroleptiques sédatifs
Cocaïne	-Absence de traitement de substitution -Traitement symptomatique du syndrome de sevrage par anxiolytiques non benzodiazépiniques ou neuroleptiques sédatifs
Amphétamines	-Absence de traitement de substitution -Traitement symptomatique du syndrome de sevrage par anxiolytiques non benzodiazépiniques ou neuroleptiques sédatifs

Tableau 3 : Traitements médicamenteux des principales addictions, d'après le dictionnaire Vidal

Ce tableau pointe du doigt le très faible arsenal thérapeutique dont disposent les soignants pour réaliser une prise en charge convenable de leurs patients, puisque seule la dépendance aux opioïdes se voit proposer les produits de substitution utiles, la dépendance à l'alcool est prise en charge par des substances plus ou moins efficace dont le baclofène et pour

finir le cannabis, les amphétamines et la cocaïne et les substances associées n'ont aucune alternative. C'est pourquoi une recherche dans ce domaine s'impose urgemment.

Cependant, il est à noter que l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance devient de plus en plus controversée notamment après l'émergence d'un risque d'hospitalisation et de décès associé aux fortes doses dans une étude de l'assurance maladie ce qui entraîné une réduction de la dose maximale quotidienne dans le cadre de sa Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), de même une étude menée par les 9 centres antipoison français montrent un risque élevé d'intoxications volontaires au baclofène (76), les résultats de l'étude Alpadir financée par Ethypharm sur le maintien de l'abstinence sont mitigés (77) et enfin une revue de la littérature récente souligne des données non concluantes sur l'efficacité et la sécurité du baclofène (78).

1.7.3 La recherche en pharmacie clinique

La recherche en pharmacie clinique est une thématique qui commence à émerger et le pharmacien clinicien en plus de toutes ses missions pharmaceutiques doit aussi par sa compétence et son interdisciplinarité savoir mettre en place des projets de recherche en pharmacie clinique. En effet ces missions de recherche sont aussi pour la PUI une façon de montrer son rôle prépondérant si besoin en faut et la recherche clinique fait partie du domaine pharmaceutique.

Par ailleurs, la pharmacie clinique en tant que discipline pharmaceutique doit pouvoir à ce titre développer une activité de recherche propre, caractéristique de toute discipline universitaire. En effet on ne peut pas concevoir d'enseignement sans que celui-ci ne soit adossé à une vraie activité de recherche sur la thématique.

Aussi la recherche sur les pratiques professionnelle pharmaceutiques reste pauvre en France, ce qui a pour conséquence d'éloigner entre elles les différentes filières. Or l'évolution de la profession ne peut se faire sans recherches scientifiquement établies et réciproquement la recherche doit s'intéresser à la profession. Sinon la formation ne devient plus pertinente et se déconnecte de la réalité de la profession et la profession verra sa pratique stagner alors qu'à la fois la science et le monde autour de nous sont en constante évolution (79).

Depuis 2016, l'activité de recherche clinique peut être dirigée par les pharmaciens qui a la possibilité d'en être désigné investigateur, mais actuellement les pharmaciens ont peu de recul dans ce domaine (1). C'est pourquoi le travail réalisé dans cette thèse ouvre la voie à une meilleure intégration du pharmacien dans la recherche clinique. Il permet de décrire les

différentes étapes administratives et réglementaires nécessaires à l'établissement d'une recherche clinique et pourrait servir de mode d'emploi pour débiter une étude de pharmacie clinique non interventionnelle.

1.8 Addiction à la cocaïne

1.8.1 Présentation de la cocaïne

Dans ce mémoire un focus a été réalisé sur la cocaïne car il est le chef de file des substances psychostimulantes dans la mesure où il est à la fois le produit stimulant le plus consommé et le plus addictogène, la substance dont la consommation est en pleine expansion, qu'il engendre des problèmes de santé publique spécifique et surtout qu'il n'a pas de traitement de substitution (8,9).

La cocaïne est une substance naturelle extraite des feuilles d'*Erythroxylon coca Lam.* cocaïer d'Amérique du sud et d'Afrique de l'est et qui est l'unique source naturelle de cocaïne. La cocaïne ou chlorhydrate de cocaïne dont la dénomination chimique est l'ester méthylique de la benzoylecgonine est un puissant psychostimulant. Présentée sous la forme d'une poudre blanche inodore, cette drogue dure, est le plus souvent absorbée « sniffée » par voie nasale, dans la cocaïne vendue on retrouve 20 à 30% de cocaïne pure en 2011 cette teneur est désormais de 51% en 2016 (80). Ses effets se ressentent après 10 à 20 minutes en moyenne et durent en moyenne une heure aux doses usuellement consommées. La cocaïne peut entraîner très rapidement une très forte dépendance et contrairement à ce que l'on pourrait croire la dépendance n'est pas tant physique mais psychique. Excitant très puissant, elle provoque une très forte dépendance psychique, en effet la cocaïne est la drogue qui crée la plus grande dépendance psychologique.

Le crack ou « free base » est un des dérivés de la cocaïne, il se présente sous forme de petits cailloux ou cristaux. Il résulte d'un mélange de cocaïne, d'ammoniaque et de bicarbonate de soude. Il agit de la même façon que la cocaïne à la différence près que l'effet est plus violent, survient plus rapidement et est bref. L'effet du crack est quasiment instantané il se passe une à deux minutes avant d'observer les premiers effets et les effets de la free base durent entre 5 à 15 minutes. Le crack est la forme la plus puissante du produit puisqu'il est composé de 70% à 100% de cocaïne pure. Souvent absorbé par voie respiratoire, chauffé afin d'en inhaler les vapeurs ou par voie intraveineuse ou sous cutanée injecté à l'aide d'une seringue. Il est ainsi la forme la plus dangereuse de la cocaïne.

La consommation de cocaïne entraîne très rapidement une sensation d'euphorie, d'insensibilité à la fatigue et à la douleur et immerge l'UD dans un sentiment de toute puissance intellectuelle. Cet état transitoire précède la phase de « descente » marquée par des états de types dépressifs, anxieux et d'irritabilités, lors de cette phase surviennent de nombreux suicides. Rapidement, la cocaïne mène au craving (6), plus ou moins longtemps après la dernière prise selon l'accoutumance et la sensibilité de l'UD, ce qui rend difficile l'arrêt d'une forte consommation. Certains UD contrôlent leur manque par l'usage ponctuel d'héroïne ou de médicaments psychoactifs, en effet l'apaisement, même avec la prise de substances palliatives, est très difficile à obtenir. L'addiction rapide à la cocaïne est aussi due au fait que l'individu ne ressent plus assez vite les sensations de la drogue et qu'il veut augmenter les doses pour ressentir toujours autant de plaisir, il s'agit du phénomène de tolérance. Aussi, dans le but d'en accélérer l'absorption les UD l'inhalent sous forme de fumée ou de vapeur ou se l'injectent par voie intraveineuse ce qui augmente le risque d'overdose de manière considérable ainsi que le risque de dépendance.

Le consommateur peut présenter les symptômes de violence, agressivité, état suicidaire, nauséux, troubles digestifs, fatigue (état qui provoque souvent la surconsommation pour retrouver un état euphorique), crampes, de spasmes, de tremblements plus ou moins importants. Les effets à moyen terme sur l'usager peuvent être un fort état dépressif, une forte dépendance au produit, une désocialisation, problèmes financiers, un état physique diminué (trouble de l'alimentation et du sommeil), une humeur instable et une forte irritabilité.

D'un point de vue général il y a des complications physiques et psychiques, les vaisseaux sanguins se contractent, les tissus se détériorent car se retrouvent en hypoxie et qu'ils ne sont pas perfusés, lorsque la cocaïne est sniffée il se produit une perforation de la cloison nasale chez les consommateurs réguliers, la pression artérielle et la vasoconstriction augmente, ce qui entraîne des complications cardiaques (accidents cardiaques, le plus souvent chez les individus consommant de fortes quantités de tabac), AVC, convulsions ... surviennent également régulièrement chez les usagers, les consommateurs de crack, sont eux aussi victimes de complications pulmonaires.

L'addiction suit trois phases : la 1^{ère} « récréative », est ponctuée par des prises irrégulières. La 2^{ème} se caractérise par une absorption régulière et soutenue, voire démesurée, n'empêchant cependant pas de mener une vie sociale habituelle, lors de la 3^{ème} phase en revanche, la perte de contrôle est avérée. La cocaïne envahit l'existence, chaque geste est dicté

par la quête active de la drogue, avec toutes les conséquences que cela implique (démission, perte de son travail, violence, prostitution, menaces etc.).

1.8.2 La consommation de cocaïne en France et dans le monde

La cocaïne a connu en France une diffusion croissante au cours des années 1990. En effet, parmi les 18-64 ans, le pourcentage des personnes ayant déclaré l'avoir expérimentée est passé de 1,2 % en 1992 à 3,8 % en 2005(81) et 5,6 % en 2014 (82).

La consommation régulière concerne 1,1 % des personnes âgées de 18 à 64 ans avec nettement plus d'hommes que de femmes (1,5 % vs 0,7 %), cette consommation apparaît constante par rapport à 2010. Après avoir vu une augmentation entre 2000 et 2008, l'expérimentation de cocaïne parmi les jeunes de 17 ans semble se stabiliser à 3,2% depuis 2014 concernant désormais autant les garçons que les filles (80) Une étude estime que 5% des consommateurs de cocaïne deviennent dépendants (83).

La cocaïne est la deuxième drogue illégale la plus consommée dans le monde après le cannabis. Les derniers chiffres récents indiquent que plus de 750 tonnes de cette drogue ont été saisies à travers le monde dont 8,5 tonnes par la France et les plus grandes quantités de drogues étant interceptées en Amérique du Sud, suivie par l'Amérique du Nord (80). Selon l'OEDT la cocaïne est aussi la deuxième drogue la plus souvent consommée en Europe, parmi les jeunes de 15 à 34 ans, environ 7,5 millions d'entre eux ont déjà consommé de la cocaïne au moins une fois dans leur vie, 3,5 millions l'an dernier et 1,5 million au cours du mois passé.

Aux États-Unis, une enquête nationale réalisée sur la consommation de drogues et la santé en 2012 rapporte que 35,3 millions d'américains âgés d'au moins 12 ans ont déclaré avoir déjà essayé de la cocaïne. Parmi les 18 à 25 ans, 6,9% des personnes interrogées ont dit qu'ils avaient consommé de la cocaïne ou du crack l'année précédente. Parmi les lycéens, 8,5% des élèves en dernière année avaient déjà consommé de la cocaïne à un certain moment dans leurs jeunes vies, selon l'édition 2006 de l'étude par l'Institut national de l'abus de drogues. Aux États-Unis, la cocaïne continue d'être la drogue illicite la plus fréquemment mentionnée par les services d'urgence de l'hôpital. En tout, pas loin de 450 000 visites aux services d'urgence étaient dues à la cocaïne en 2005.

1.8.3 Défaut de la prise en charge pharmacologique

Les problèmes de santé publique, présentés plus haut, spécifiquement dus à la cocaïne sont les raisons pour lesquelles il faut trouver des solutions. Il est pressant de mettre à profit toute la compétence acquise dans les domaines du VIH et de la dépendance aux opiacés, ainsi

que les nouvelles connaissances de neurobiologie et issues de recherche expérimentale, pour apprécier de nouvelles stratégies, qu'elles soient pharmacologiques ou non, destinées à limiter les risques de transmission du VHC et autres chez ces UD. Cependant, la différence fondamentale avec les opiacés est qu'il n'existe aujourd'hui aucun traitement pharmacologique efficace. Le seul traitement de référence demeure la TCC mais elle ne manifeste pas d'efficacité suffisante (84). En effet, il semblerait que ce manque d'efficacité soit en partie dû, chez les personnes non répondantes, à un déficit en dopamine, impliqués dans les processus neurobiologiques des addictions, selon les résultats de plusieurs études (85). Par ailleurs, parmi des individus dépendants à la cocaïne, en plus du déficit dopaminergique, les non-répondants à la TCC avaient une histoire de consommation de cocaïne beaucoup plus longue que les répondants (86). C'est pourquoi, parallèlement à la nécessité d'améliorer la prévention de la transmission du VHC chez les consommateurs de stimulants, de plus en plus d'études s'intéressent à la recherche d'un traitement pharmacologique efficace pour la prise en charge de la dépendance à la cocaïne.

1.8.4 Recherche sur les psychostimulants pour la dépendance à la cocaïne.

Des études récentes conduites sur les psychostimulants et les dérivés amphétaminiques, qui sont des agonistes dopaminergiques, ont suggéré que ces molécules à longue durée d'action sembleraient avoir des effets positifs prometteurs sur les UD dépendants à la cocaïne (87), notamment concernant la diminution de la prise de cocaïne chez l'animal (88) et chez l'homme (89,90). Ces résultats incitent à prospecter en direction des médicaments dopaminergiques comme éventuelles thérapeutiques de la dépendance à la cocaïne. Une récente revue de la littérature suggère que la recherche sur les médicaments tels que le méthylphénidate (MPH) ou les analogues amphétaminiques pour la prise en charge de la dépendance à la cocaïne pourrait permettre d'identifier des molécules thérapeutiques efficaces (91). Cependant ces molécules candidates nécessiteraient la mise en place d'essais cliniques plus larges, randomisés, incluant des populations plus homogènes et *versus* placebo pour répondre à cette question majeure de recherche clinique (92). Le MPH semblerait se démarquer et être particulièrement prometteur, une récente étude a souligné ses propriétés pharmacologiques intéressantes, similaires à celles de la cocaïne, avec son profil mixte d'inhibiteur de la recapture de la dopamine à faible dose et favorisant le relargage de dopamine à forte dose (93). Les études menées avec le MPH chez les UD dépendant à la cocaïne ont montré que le MPH favorisait la diminution de prise de cocaïne (94,95), l'impulsivité (96), facilite le contrôle de la dépendance (97,98). Concernant la toxicité du MPH, il a été démontré que des doses allant jusqu'à 90 mg par jour sont bien tolérées par

des consommateurs de cocaïne (99) et il a déjà, par ailleurs, une autorisation de mise sur le marché français (AMM) avec une posologie quotidienne maximale est de 60 mg/j dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de plus de 6 ans (100,101) et la narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Toutes les études évaluant le MPH chez les personnes dépendantes à la cocaïne n'ont jamais exploré la dose efficace pour la dépendance à la cocaïne. Au vu des résultats des études expérimentales mais également des observations des cliniciens français utilisant le MPH dans la dépendance à la cocaïne, l'évaluation de l'efficacité pharmacologique par une étude de phase II nous semble pertinente, cette étude a été mise en place et nommée ANRS-Stimago et c'est dans cette étude qu'intervient la mise en place de l'étude DEQ-5-Fr faisant l'objet de cette thèse.

2 Introduction à notre étude : effets ressentis à une substance psychoactive

2.1 Question de recherche

Dans le livre II, de la quatrième partie, du Code de santé Publique, est inscrit le code de déontologie des pharmaciens qui prévoit que « le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage » (102). Le pharmacien est donc un acteur de santé publique de premier plan et parmi ses devoirs on retrouve le maintien et la préservation de la santé. Par ailleurs, la santé publique se démarque de la médecine par des actions dont la spécificité est de mettre davantage l'accent sur la prophylaxie et la prévention via, par exemple, des démarches de RDR. Tout cela suscite donc une exigence d'initiatives urgentes face aux addictions et aux nombreux problèmes dérivés, plus particulièrement face aux psychostimulants dont le chef de file est la cocaïne. En effet, dans le cas de la cocaïne, la société est non seulement confrontée à une problématique d'impasse thérapeutique du au défaut de traitement pharmacologique de substitution mais aussi au cortège de conséquences néfastes caractéristiques qui l'accompagnent : pratiques à risque, comorbidités VIH-VHC, criminalité, précarité, *etc....*

C'est pour ces raisons que l'équipe du SESSTIM-UMR 912 en collaboration avec le service d'addictologie de l'hôpital Paul Brousse a mis en place l'essai ANRS-Stimago qui vise à évaluer la dose thérapeutique du MPH dans la prise en charge de la dépendance à la cocaïne. Le MPH semble être, d'après la littérature, une bonne molécule candidate. Cependant, pour mener à bien cet essai, il est impératif de disposer d'un outil qui permette d'objectiver l'effet ressenti par les patients afin de pouvoir le corrélérer à la dose plasmatique de MPH à expérimenter et ainsi déterminer la dose efficace. C'est dans ce contexte que je me suis chargé de la mise en place de l'étude visant à valider notre instrument de pharmacie clinique qu'est le questionnaire psychométrique DEQ-5-Fr avant toute chose. Le DEQ-5-Fr représente, par conséquent, une recherche préliminaire, déterminante et indispensable à l'essai Stimago qui cherche à définir la dose efficace de MPH à administrer pour diminuer, voire arrêter, l'absorption de cocaïne chez ces UD.

2.2 Place du questionnaire DEQ-5-Fr dans l'essai Stimago

2.2.1 Présentation de l'essai ANRS-Stimago

Il s'agit d'un essai thérapeutique intitulé : « étude pilote pour l'évaluation des bénéfices et des risques du MPH pour la prise en charge de la dépendance à la cocaïne » et dont le sigle est Stimago. Cette étude permettra d'évaluer la dose thérapeutique efficace de MPH pour la prise en charge de la dépendance à la cocaïne, en termes de réduction de la consommation de cocaïne. Le promoteur de cette étude est l'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), l'investigateur principal est le Pr Amine BENYAMINA, du service addictologie de l'Hôpital Paul Brousse, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et le responsable scientifique est le Dr Perrine ROUX de l'Inserm UMR (Unité Mixte de Recherche) 912 à Marseille. Cet essai est la phase pilote d'un futur essai clinique de phase III randomisé multicentrique.

L'objectif principal de cet essai est de déterminer la dose thérapeutique efficace de MPH dans la prise en charge de la dépendance à la cocaïne ou au crack en termes de bénéfices et de risques (réduction de la consommation hebdomadaire de cocaïne et toxicité). Pour cela, le critère de jugement principal sera la différence de quantité hebdomadaire de cocaïne consommée entre l'inclusion (M0) et la fin du suivi à 3 mois (M3) mesuré par le questionnaire d'utilisation de drogues (ASI) (103,104) ajustée à la dose de MPH prescrite et aux concentrations plasmatiques de MPH ainsi qu'aux effets secondaires perçus par les patients.

Les objectifs secondaires de cette étude pilote seront d'étudier l'abstinence à la cocaïne et de réaliser une étude pharmacocinétique sur la relation entre les dosages plasmatiques du MPH, les doses prescrites, les effets subjectifs ressentis par le patient et l'efficacité. Pour cela, seront étudiés l'influence du MPH sur les critères de jugement secondaires tels que la réduction des pratiques à risque d'infection par le VHC par le score Blood-Borne Virus Transmission Risk Assessment (BBV-TRAQ) (105) (rapports sexuels à risque, prise à risque avec échange de matériel usagé), les effets subjectifs du traitement ressentis (mesurés par le DEQ-5-Fr), le craving mesuré grâce à l'échelle Cocaïne Craving Questionnaire (CCQ-10) (106), le nombre d'effets secondaires perçus, les diminutions des symptômes des comorbidités psychiatriques (dépression et troubles de l'attention, score CES-D (107), score ADHD (108)), les actes de délinquance, la criminalité, les améliorations du score de qualité de vie, la réinsertion socio-professionnelle et l'accès aux soins.

Dans les objectifs secondaires de cette étude, on retrouve donc les effets subjectifs du traitement ressentis par les patients qui seront mesurés et objectivés par un score grâce à notre questionnaire psychométrique le DEQ-5-Fr. Ces mesures de l'effet ressenti se feront au même moment que des dosages plasmatiques de MPH, le recueil de ces deux paramètres seront réalisés pour effectuer les analyses pharmacocinétiques (PK) et pharmacodynamiques (PD) du médicament, permettant ainsi la supervision de la dose de MPH à administrer au cours de la phase d'induction. Le but est donc d'étudier la corrélation entre l'exposition au médicament et le ressenti du patient, dans la finalité thérapeutique qui est d'adapter la posologie du médicament à un patient donné.

2.2.2 Matériel et méthode de l'essai Stimago

Il s'agit d'une étude clinique de phase II, avant/après, monocentrique, non comparative, sans insu sur le traitement, en cross-over, nationale, évaluant un traitement qui est le MPH, avec un suivi hebdomadaire et d'une durée de 3 mois.

Cette étude sera réalisée sur des patients majeurs, jeunes, présentant une dépendance à la cocaïne ou au crack selon le DSM-5 et exprimant le désir de devenir abstinent. La taille de l'échantillon sera de 20 patients, recrutés dans le service d'addictologie de l'hôpital Paul Brousse. Avec une durée d'inclusion de 6 mois et une durée de suivi de 3 mois pour chaque patient, l'étude aura donc une durée totale de 9 mois.

Des bandelettes urinaires et des prélèvements sanguins seront réalisés afin d'obtenir les données biologiques, PK et PD. L'étude PK/PD consistera à prélever des échantillons à différents moments après l'administration du médicament et les confronter aux mesures de l'effet ressenti du médicament. Les données socio-comportementales seront, elles, recueillies à l'aide d'entretiens téléphoniques et d'auto-questionnaires.

Vont être réalisées, pour cet essai, des études comparatives utilisant le test de Wilcoxon sur la consommation hebdomadaire de cocaïne entre M0 et M3. Ainsi que des études de corrélation entre les données PK, réalisées à partir des dosages sanguins du médicament, la dose administrée, l'efficacité et les effets subjectifs ressentis par le patient grâce à notre test DEQ-5-Fr.

L'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP), organismes mis en place pour encadrer les RIPH par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, ayant été obtenu, le protocole de recherche a été envoyé à l'ANSM afin de pouvoir débiter l'étude au courant de l'automne 2017. Nous nous attendons à ce que la prise en charge par le MPH permette

de réduire la consommation de cocaïne chez des personnes dépendantes avec une bonne tolérance au médicament et une bonne observance thérapeutique. Les résultats des analyses PK/PD nous permettront de définir la dose thérapeutique efficace et une surveillance adaptée lors du futur essai clinique. Une fois que cet essai sera terminé, la rédaction du protocole pour mettre en place le futur essai clinique de phase III randomisé multicentrique sera débutée.

2.3 Mesure du ressenti aux psychoactifs

2.3.1 Psychométrie

C'est un mot qui vient du grec « psycho- » préfixe désignant tout ce qui se rapporte à la pensée, au psychisme, à l'esprit et de « -métrie » suffixe qui concerne la mesure. La psychométrie est donc la science qui étudie le domaine des mesures réalisées en psychologie, c'est-à-dire aux mesures des caractéristiques de l'esprit au moyen de tests, ainsi qu'aux procédures d'élaboration et de validation de ces tests psychométriques. La psychométrie respecte une analyse méthodologique valide, fiable, et scientifique rigoureuse. Les évaluations sont objectives et doivent quantifier les grandeurs avec fiabilité et sensibilité. Chaque description, expérimentation, résultat et conclusion, doit être valable et répliquable par tous les expérimentateurs. Ces méthodes s'adressent principalement au champ de la psychologie différentielle, mais aussi à d'autres domaines des sciences connexes comme les mesures de la qualité de vie. Dans notre étude, le ressenti aux psychoactifs fait partie des paramètres psychométriques qui font partie des « patient-reported-outcomes » qui sont les données de patients mesurables lors d'une étude ou d'un essai clinique. Les tests psychométriques permettent donc d'opérationnaliser c'est-à-dire chiffrer la perception subjective des patients, c'est un concept multidimensionnel avec les catégories du moi, du social, du physique, du psychologique.... Ils s'établissent par l'emploi de méthodes rigoureuses, analysant chaque question et la relation qu'elles entretiennent avec les autres questions du questionnaire, ainsi qu'avec le score total et s'appuyant sur l'utilisation de techniques statistiques (109). C'est par ces techniques que la qualité de vie liée à la santé est mesurée par des entretiens qualitatifs ou par des questionnaires standardisés, idéalement pour les grandes études ou les essais cliniques.

2.3.2 Intérêt de mesurer la perception

Les effets perçus par une personne suite à l'absorption d'une substance ou d'un médicament peuvent nous donner plusieurs indications intéressantes telles que les effets indésirables ou la toxicité perçue (110). Ces effets ressentis peuvent également être mesurés

chez des UD après la prise d'une drogue ou d'une substance psychoactive (111). Ces données sont, de nos jours, recueillies essentiellement dans un contexte expérimental, dans le cadre d'études auprès d'UD afin de mieux comprendre l'impact de certains traitements ou contextes de consommation sur les effets subjectifs ressentis d'une drogue. Par exemple, la mesure des effets subjectifs immédiats perçus suite à l'administration d'un produit a fourni des informations quantifiables sur les réponses interindividuelles à l'alcool et à d'autres substances (112). Elle a également permis d'apporter des informations concernant les usages détournés notamment les abus potentiels, fréquences et doses absorbées ainsi que les conséquences négatives de leurs utilisations.

Il y a aussi de nos jours un fort engouement pour ce domaine, véritablement, il devient de plus en plus décisif de prendre en compte la qualité de vie liée à la santé dans les études cliniques, car cette mesure apporte des informations complémentaires par rapport aux autres dimensions. En effet, il existe de fortes discordances de perception entre médecins et patients, en outre la situation où les stratégies thérapeutiques sont équivalentes entre elles est très fréquente. Car il est peut-être moins intéressant de faire une n^{ième} étude sur l'efficacité biologique montrant une différence infime que de mesurer la qualité de vie qui peut révéler une différence significative entre les différentes études cliniques et dans la prise en charge individuelle. En effet, la prise en compte du ressenti du patient peut être primordial comme dans l'exemple de la différence entre deux thérapeutiques dont une améliorant l'observance ou l'adhésion thérapeutique des patients lui conférant une meilleure efficacité alors qu'elle pourra avoir une moins bonne efficacité biologique théorique.

2.3.3 Échelle de mesure du ressenti : le DEQ-5

L'échelle la plus communément utilisée pour évaluer l'effet ressenti aux psychostimulants est le Drug Effects Questionnaire (DEQ), il n'a pas d'origine précise, il existe plusieurs versions de ce test, qui sont plus ou moins longues et estiment le ressenti de différentes manières, qui ont été utilisées depuis les années 60. Le DEQ évalue deux aspects clé du ressenti : la puissance et l'attrait du principe actif (113). Il a été utilisé avec de nombreuses molécules, les études ont concerné l'alcool (114,115), l'alprazolam (116), l'amphétamine (117), le baclofène (118), la buprénorphine et la méthadone (119), l'héroïne (120), la méthamphétamine (121), le 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) (122), la morphine (123) et la nicotine (124).

Mais récemment, une version à 5 items, le DEQ-5 a été recommandée pour quantifier le ressenti aigu de l'utilisateur dans un web-catalogue de mesures de qualité préconisées pour la recherche chez l'homme par le National Institute of Health (NIH) et par le National Human Genomes Research Institute (NHGR) (125). Cette version du DEQ contient 5 questions : "Do you feel a drug effect right now?" (FEEL); "Are you high right now?" (HIGH); "Do you like any of the effects you are feeling right now?" (LIKE); "Do you dislike any of the effects you are feeling right now?" (DISLIKE); and "Would you like more of the drug you took, right now?" (MORE). Ces items sont ceux le plus communément utilisés et ont été validés par une étude psychométrique comparant les différentes échelles DEQ utilisées au travers des différentes études existantes (113). Ce DEQ-5 est donc un test psychométrique valide, composé d'un questionnaire où chacun des 5 points est renseigné à l'aide d'une Échelle Visuelle Analogique (EVA) ce qui permet de chiffrer et d'évaluer le ressenti subjectif ainsi exprimé suite à la prise de stimulant (annexe 7).

2.3.4 Intérêt de l'évaluation du ressenti aux psychostimulants

Aujourd'hui, de nombreux médicaments psychoactifs sont utilisés dans la prise en charge pharmacologique des dépendances aux drogues. Afin d'adapter les doses prescrites, le ressenti du patient est important à prendre en compte pour permettre de trouver la bonne posologie. Dans le cas des traitements de la dépendance aux opiacés, par méthadone ou buprénorphine, les symptômes de manque sont un bon indicateur pour ajuster la dose du médicament à administrer (126). En ce qui concerne les traitements psychostimulants à l'essai dans la dépendance aux stimulants, la prise en compte du ressenti du patient vis-à-vis des effets du médicament semble importante pour adapter la posologie aux besoins du patient (92). C'est pourquoi ce questionnaire DEQ-5 très utilisé dans les études anglo-saxonnes, mais qui n'est pas encore employé en France, nous semble pertinent à valider en français chez les personnes dépendantes pour évaluer leur ressenti personnel et l'effet subjectif d'un traitement psychostimulant.

Aujourd'hui on parle de traitement, de guérison « fonctionnelle » voire d'abstinence mais pour y arriver la prise en compte du ressenti du patient à travers la mesure des effets ressentis est primordiale afin de développer et d'améliorer la prise en charge pharmacologique de la dépendance.

2.4 Réglementation s'appliquant à notre étude

2.4.1 Loi relative aux recherches impliquant la personne humaine

La loi n° 2012-300 « relative aux recherches impliquant la personne humaine » dite loi JARDÉ, promulguée le 5 mars 2012 et appliquée par le décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 publié au JORF (127), a pour objet de proposer un cadre unique sur les Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) et ainsi de simplifier les démarches des chercheurs. Elle vise aussi à renforcer l'attractivité de la France en matière de RIPH. Elle prévoit désormais la création de la commission nationale des RIPH comme organisme en charge de coordonner, d'harmoniser et d'évaluer les pratiques des CPP. Le passage de toutes les RIPH devant un CPP devient obligatoire et il y a une répartition par tirage au sort de ces dossiers entre les différents CPP. Les RIPH ne peuvent être mises en œuvre qu'après avis favorable préalable d'un CPP (128). Des recommandations de bonne pratique ont été éditées et un répertoire national des recherches effectuées a été mis en place par l'ANSM.

Trois catégories de RIPH sont distingués par la loi L.1121-1 du CSP (129), en fonction de leur niveau de risque pour les personnes : les recherches interventionnelles qui « comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle » c'est-à-dire avec une expérimentation, par exemple, de nouvelles molécules sur des personnes malades. Les recherches interventionnelles qui « ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales » ne comportant que des risques négligeables. Notre étude sur le DEQ-5-Fr rentre dans la catégorie des recherches « observationnelles ou non interventionnelles dans lesquelles tous les actes sont déjà pratiqués et les produits utilisés de manière habituelle » qui concerne, par exemple, le suivi statistique de cohortes de malades.

Il est à noter que ces dispositions ne concernent pas les recherches portant sur des données rétrospectives car elles ne concernent pas des personnes mais des données déjà existantes avec changement de finalité, il n'y a pas d'interaction directe avec le sujet. Cette catégorie concerne par exemple les thèses sur dossiers médicaux. Elles dépendent du seul avis de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL), qui se repose sur l'avis du Comité d'Expertise pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé (CEREES).

2.4.2 Information au patient, consentement et autorisations ANSM

Un patient ne peut pas être inclus dans une recherche clinique à son insu, on lui doit une information claire et la plus complète possible, préalable via des explications et un document

écrit. Par ailleurs, un consentement de participation à la recherche, qui est un document écrit, doit être généralement signé par le patient, c'est une obligation éthique suite à la déclaration d'Helsinki et légale imposée par la Loi Huriet. Trois caractéristiques qualifient classiquement le consentement, il doit être libre c'est-à-dire que le patient accepte librement de participer à l'étude clinique. Le consentement doit être éclairé cela implique que le patient soit conscient, responsable de sa décision et apte à respecter ses engagements. En enfin, il doit être exprès ce qui veut dire que le consentement doit être explicitement écrit et ne s'appliquer qu'à un seul protocole d'étude. Le patient peut également retirer son consentement à tout moment, sans justification, et ce refus ne doit pas influencer la prise en charge de la maladie. Un exemplaire de la note d'information ainsi qu'un exemplaire du consentement sont conservés par le patient.

La nouvelle loi précise le niveau d'information légal pour chaque type de recherche, les recherches interventionnelles « avec risque » nécessitent une information complète, le recueil d'un consentement au sens le plus strict du terme et ils ne peuvent être mis en œuvre qu'après autorisation de l'ANSM. Les recherches interventionnelles « sans risque » exigeront une information du patient, un consentement écrit ou oral et l'autorisation de l'ANSM n'est pas requise seule l'information de cet agence suffit. Enfin, les recherches « non interventionnelles » entrent nouvellement dans le champ des dispositions législatives et réglementaires encadrant les RIPH, les participants recevront juste une information préalable sans consentement à signer avec naturellement le droit de s'opposer à la recherche et seule l'information de l'ANSM est requise, cela permettra d'alléger les contraintes réglementaires sur notre étude DEQ-5-Fr.

Ces études observationnelles qui ne recueillent pas le consentement doivent prendre, auprès de la CNIL, un engagement de conformité à la méthodologie de référence MR-003 via une déclaration simplifiée. Seules les données indirectement identifiantes peuvent être utilisées. Le responsable de traitement s'engage à ne collecter que les données strictement nécessaires et pertinentes au regard des objectifs de la recherche (130).

DÉMARCHES RÉGLEMENTAIRES EN FONCTION DU PROJET

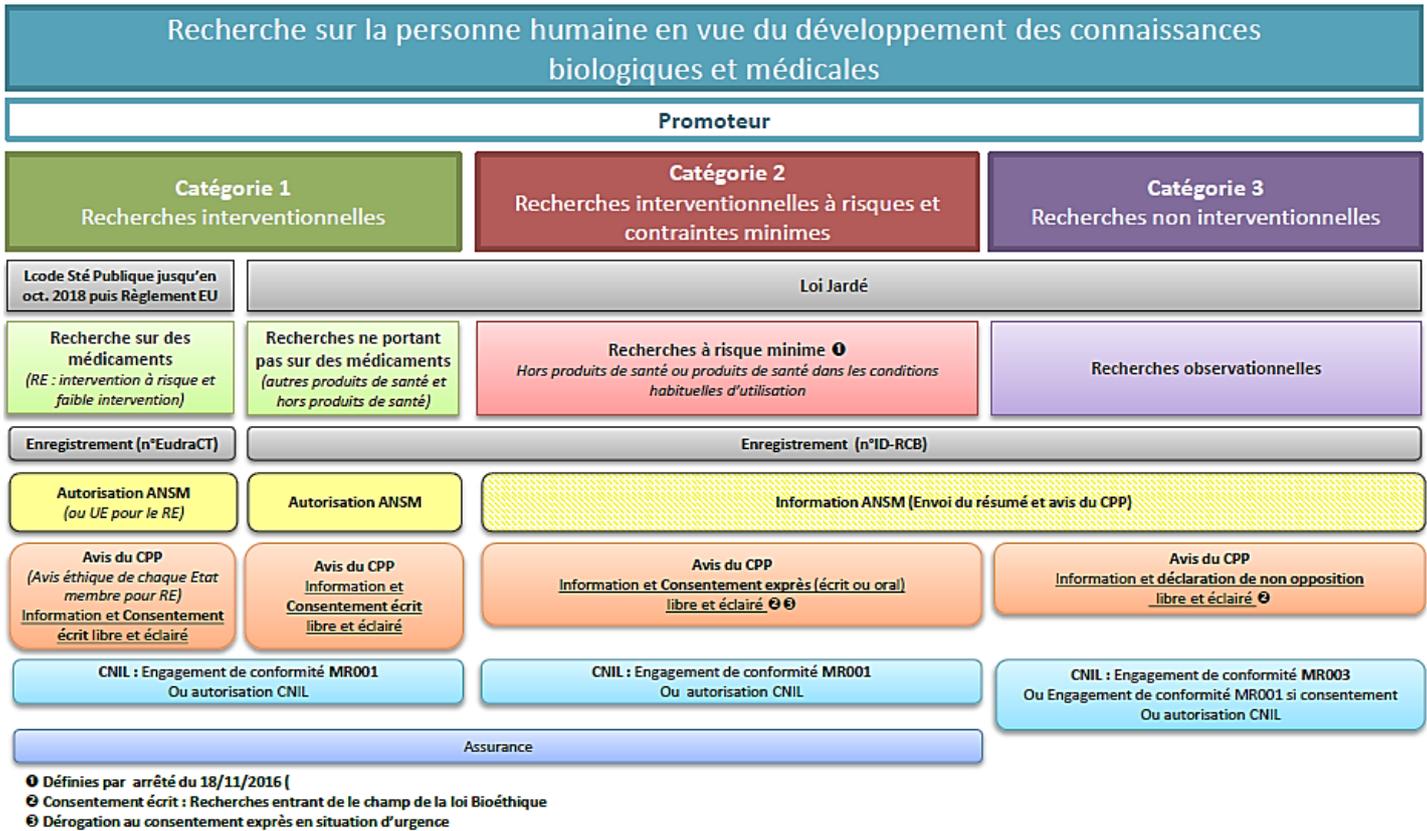


Figure 6 : Tableau résumé des démarches réglementaires concernant les RIPH, d'après l'Inserm

3 Étude clinique : la validation du DEQ-5-Fr

3.1 Présentation de notre étude

Notre étude, intitulée : « Validation d'un test psychométrique : questionnaire sur les effets d'une substance - Drug Effects Questionnaire » a pour finalité la validation du DEQ-5-Fr. Cette étude va permettre de valider un questionnaire, en français, permettant de quantifier et de prendre en considération l'effet, individuel, subjectif ressenti par une personne suite à la consommation de produits psychostimulants ou psychoactifs. Il s'agit d'une étude non interventionnelle, prospective, observationnelle, avec suivi de cohorte, multicentrique, réalisée dans les domaines de neuroscience, neurobiologie, santé publique et dépendances.

Le promoteur de cette étude est l'Inserm - ANRS, l'organisme responsable de la recherche est l'Inserm via le Pôle Recherche Clinique (PRC) de l'Institut de Santé Publique (ISP). Le responsable scientifique de l'étude est le Dr Perrine ROUX qui est chargée de recherche (CR1) dans l'équipe SESSTIM de l'Inserm UMR 912 à Marseille et le travail de chargé d'étude a été réalisé par Omar HANAFIA interne en pharmacie à l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (AP-HM). L'investigateur principal est le Dr Laurent KARILA, du service addictologie de l'Hôpital Paul Brousse - AP-HP qui participera aussi au recrutement des patients.

Les méthodologistes impliqués dans ce projet sont le Centre de Méthodologie et de Gestion (CMG) de l'ORS PACA – Inserm-IRD UMR 912 et le Dr Martin DURACINSKY de l'hôpital Bicêtre - AP-HP et du Patient-Centered Outcomes Research EA 7334 (REMES).

Les centres participant à la recherche sont l'équipe SESSTIM – UMR 912, le Patient-Centered Outcomes Research EA 7334 (REMES), l'hôpital Marmottan, l'hôpital Paul Brousse et l'hôpital Bicêtre -AP-HP, le CSAPA (bus méthadone) / CAARUD de l'association BUS 31/32.

Pour ce qui concerne le financement de la recherche, cette étude bénéficiera, en partie, du budget de l'essai Stimago financé par l'ANRS et va démarrer en automne 2017. Les analyses statistiques seront financées par la dotation du Dr Perrine ROUX reçue dans le cadre de son recrutement au poste de CR1 et Omar HANAFIA était en stage de 7^{ème} semestre d'internat de pharmacie à l'ORS dans l'équipe SESSTIM – UMR 912.

3.2 Objectifs de l'étude

Cette recherche a pour ambition de mettre en place un nouvel outil de pharmacie clinique, au travers le test psychométrique DEQ-5-Fr, qui servirait d'instrument pour évaluer et quantifier une notion subjective qui est l'effet ressenti des personnes suite à la consommation d'une substance psychoactive ou psychostimulante.

L'objectif principal de cette étude vise à valider qualitativement et quantitativement, en français, une échelle psychométrique d'évaluation de l'effet ressenti : le DEQ-5-Fr.

L'objectif secondaire est d'utiliser cette échelle psychométrique validée pour évaluer l'efficacité du MPH en tant que médicament dans la prise en charge de la dépendance à la cocaïne et au crack dans l'étude Stimago.

3.3 Matériels et méthodes

3.3.1 Étapes de l'étude DEQ-5-Fr

La méthode d'observation et d'investigation retenue dans cette étude a permis la validation de notre test psychométrique et s'est déroulé en trois étapes afin de transposer le DEQ-5 américain au français :

- L'étape préliminaire a été la validation linguistique de la retranscription en français, après un processus de traduction en français du questionnaire originel DEQ-5 anglais.
- L'étape de validation qualitative a consisté à faire passer un test de compréhension de notre questionnaire français auprès d'UD et de recueillir leurs impressions.
- L'étape de validation quantitative sera réalisée auprès de patients UD traités par un médicament psychostimulant et consistera à remplir un questionnaire après la prise de ce psychostimulant. Ce questionnaire comporte plusieurs échelles psychométriques déjà validées sur les addictions. La validation consistera à comparer les données recueillies par le DEQ-5-Fr à celles d'autres tests validés.

Parallèlement à ces étapes scientifiques constitutives de l'étude, son lancement a aussi requis de rédiger différents documents administratifs et réglementaires pour mener à bien notre étude. Il s'agit par exemple du protocole de recherche, de la fiche d'information patient, de la fiche synopsis de recherche de l'Inserm, de la demande du soutien de notre recherche par

l'Inserm, de la déclaration à CNIL, de la soumission au Comité d'Évaluation Éthique de l'Inserm (CEEI-IRB), du Case Report Form ou cahier d'observations cliniques (CRF), *etc...*

3.3.2 Hypothèses de l'étude

Dans notre étude, la première hypothèse a été que le questionnaire anglais soit bien transcribable en français et ce sans aucun problème de compréhension linguistique de la part des patients. Notamment en raison des niveaux socio-éducatif et socio-culturel très hétérogènes de notre population d'étude. Et que cette compréhension permette de retranscrire le vrai ressenti de l'effet de la substance testée, c'est-à-dire mesure vraiment ce que l'on cherche à mesurer.

La seconde hypothèse est que les réponses apportées aux tests psychométriques comparateurs, déjà validés, permettent bien de montrer une corrélation entre les scores de ces derniers tests et le score total du DEQ-5-Fr.

3.3.3 Validation linguistique du DEQ-5-Fr

3.3.3.1 Traduction

La question scientifique a été de faire en sorte de retranscrire les questions de telle manière qu'elles puissent être intelligibles en français et ce de façon identique sur des personnes de niveau socio-éducatif et socio-culturels très disparate. Même si la formulation française peut sembler différente, le concept à mesurer qui est derrière la question reste identique, on a pu ainsi valider un seul instrument qui prend en compte ces différentes dimensions.

Dans un premier temps, ce travail a été réalisé, d'une part, par l'interne de pharmacie, en traduction intuitive puis vérifié à l'aide de logiciels de traductions disponibles gratuitement sur internet tel que : reverso, linguee, wordreference. Et d'autre part par l'intervention de deux traducteurs professionnels interprètes : Mme Christiane ELLIS et M. Jude SWEENEY. Ces trois traductions ont été accomplies indépendamment.

Une fois les traductions réalisées, elles ont été compilées et synthétisées, lors d'une étape d'harmonisation française, en une seule traduction en veillant à rester le plus fidèle à la version originale, tout en restant accessible au plus grand nombre et en gardant du sens en français. Seule la traduction du terme anglais « high » nous a posé problème car ce terme anglais semble assez imprécis par rapport au vocabulaire français. En anglais, il désigne un état ou une imprégnation à une substance avec l'état qui découle de cette imprégnation. En français, différents termes plus ou moins familiers ont été proposés comme : euphorique, raide, déchiré, excité, défoncé, planer, perché, montée, extase... Mais ces différents termes semblent, soit trop précis, soit connotés péjorativement en français, mais surtout ils désignent des états assez

différents qui ne sont pas applicable à l'ensemble des drogues. Or le but de notre test est qu'il soit applicable à l'ensemble des substances psychoactives. Dans un premier temps, nous n'avons pas traduit ce terme et l'avons laissé tel quel dans la version harmonisée du questionnaire, puis nous avons fini par le traduire par l'association de mot : montée / euphorie.

3.3.3.2 Test de transcription

Il s'agit d'un test de lecture, nous avons présenté le questionnaire traduit harmonisé à nos différents collaborateurs pour s'assurer que le document traduit soit correct. Cette étape a permis de faire une première validation de la transcription du document traduit harmonisé, que l'on a par la suite soumis au test de rétro-transcription.

3.3.3.3 Test de rétro-transcription

Afin de vérifier la qualité de notre traduction, le questionnaire harmonisé validé a subi un test de rétro-transcription suivant la méthode dite du « forward - backward ». Notre néo-traduction française réalisée a donc été rétro-transcrite vers l'anglais et le contrôle du résultat de cette rétro-transcription a été accompli par nos traducteurs interprètes professionnels. Cette étape permet de contrôler la validité et la robustesse de la traduction française réalisée et ainsi pouvoir valider définitivement celle-ci.

Ce test de rétrotranscription réussi nous a confirmé la validation linguistique de notre DEQ-5-Fr. Cette validation a permis de réaliser la formalisation d'un questionnaire pilote que l'on a ensuite soumis aux UD via le questionnaire de compréhension.

3.3.4 Validation qualitative du DEQ-5-Fr

3.3.4.1 Population étudiée

Pour la partie qualitative, l'échantillon visé était de recruter entre 5 et 7 UD. Le besoin a été évalué entre 5 à 7 usagers car notre questionnaire est relativement court et simple à comprendre mais il a fallu en contrepartie bien cibler des usagers « difficiles ».

Finalement, l'étude a été réalisée sur 8 UD, la condition majeure étant que leur niveau socio-éducatif soit très faible pour s'assurer, par la suite, d'un maximum de compréhension de notre DEQ-5-Fr final. Il s'agit de personnes majeures, francophones, volontaires sains, dépendantes à au moins une drogue, de niveau socio-éducatif et socio-culturel faibles. Les personnes mineurs, privées de liberté et avec un état de santé mentale altéré ont été exclues de l'étude. Cette étude qualitative est une enquête transversale, elle a été réalisée sur des consommateurs réguliers de drogues recrutés au CAARUD de l'association bus 31/32 à Marseille. L'enquête de terrain a été coordonnée par Omar HANAFIA interne en pharmacie

dans l'unité Inserm UMR 912, il a mené les entretiens en vis-à-vis avec les UD et a été également chargé de la centralisation et de l'analyse des données.

Le recueil des données de l'enquête qualitative a duré une semaine et l'analyse des données a nécessité une semaine supplémentaire. La durée totale de l'enquête qualitative a donc été de deux semaines.

Pour ce qui a été des modalités d'information du patient ou de non opposition à la recherche, la personne acceptant de participer à l'étude et répondant aux critères d'éligibilité, pour des raisons de confidentialité et d'allègement des procédures, a dû lire la fiche d'information au patient, qu'il n'a pas été nécessaire de signer. Car le fait de remplir le test a été considéré comme un témoignage du consentement à cette recherche.

3.3.4.2 Test de compréhension

Le test de compréhension qui a été utilisé pour éprouver notre DEQ-5-Fr est appelé le Cognitive debriefing. C'est un test original rédigé par l'équipe du Dr Martin DURACINSKY du Patient-Centered Outcomes Research EA 7334 (REMES). Pour notre étude, une des particularités est qu'il a fallu inclure des patients au niveau éducationnel très faible, voire simple, pour s'assurer que la future interprétation des différentes questions soit identique quel que soit le patient. Par ailleurs, il a fallu faire attention aux particularités de notre population, ici on a dû distinguer le niveau socio-éducatif et le faible niveau cognitif lié à la nature et à la quantité de drogue consommée, voire à la polyconsommation et du déficit cognitif chronique engendré et du faible niveau de compréhension occasionné par la prise récente de drogue.

Malheureusement, ce test de compréhension qu'est le cognitive debriefing a été rendu confidentiel par ses auteurs, nous n'avons pas pu en mettre un exemplaire dans les annexes. Il nous a été aimablement consenti, par le Dr DURACINSKY, de nous en servir de base de travail et l'interne de pharmacie a adapté ce test à notre population d'étude pour réaliser notre recherche. Ce test est composé d'une fiche individuelle qui a servi à retranscrire la compréhension du DEQ-5-Fr de l'UD et d'une fiche résumée qui synthétise l'ensemble des données recueillies.

Le cognitive debriefing adapté a permis de collecter de façon anonyme plusieurs types d'informations par patient : âge, sexe, niveau d'étude et travail, niveau de consommation (type de drogue consommée, quantités et fréquences), ainsi que l'heure de la dernière prise de produit. Chaque UD a été directement vu une fois par l'interne en pharmacie en face-à-face pour effectuer le test de compréhension. Ce test est un questionnaire court, standardisé, à 8 items,

passé en face-à-face d'une durée d'environ 10 à 15 minutes, il a permis de constater le niveau de compréhension du DEQ-5-Fr par les UD et d'envisager les mesures correctives qui s'imposaient.

3.3.4.3 Fiches entretiens individuels

Les fiches individuelles ont été remplies à la main par l'interne en pharmacie pendant les entretiens avec chaque UD. Ce sont des questionnaires standardisés composés de quatre questions concernant la compréhension des différentes parties du texte d'instruction du test, des différentes questions et des modalités de réponses aux questions. La façon de procéder a été la même pour chaque UD inclus : il lui a été donné notre questionnaire DEQ-5-Fr à évaluer, l'UD l'a lu et y a répondu tranquillement à son rythme en notre présence. Ensuite l'interne a questionné l'UD spécifiquement sur chaque item (titre, instructions du test, chaque question...), car la littérature en psychométrie montre que les patients ont tendance à dire qu'ils comprennent alors que ce n'est pas entièrement le cas, notamment sur la formulation des questions. La modalité de réponse aux questions qui est ici une EVA, pose classiquement problème à certaines personnes, il a donc fallu s'assurer de la parfaite compréhension et de l'adéquation de cette modalité de réponse aux questions pour les UD.

3.3.4.4 Fiche résumée

La fiche résumée a été rédigée par l'interne de pharmacie, c'est un document où ont été retranscrits l'ensemble des remarques réalisés lors des entretiens. On obtient donc une synthèse des observations de chaque UD par question posée. Ce document permet donc d'avoir en un seul tableau et voir d'un seul coup d'œil les items ou formules qui ont pu poser un problème de compréhension aux UD et ainsi de rapidement prendre des mesures correctrices.

Ces entretiens patients nous ont donc permis d'affiner, au fur et à mesure, les traductions faites. Notamment la traduction du mot « Drug » que l'on pourrait traduire par produit ou substance car le but final du DEQ-5-Fr est d'être applicable aux drogues mais aussi aux médicaments tels que les psychotropes ou autres psychostimulants. Le problème étant que ce type de médicaments de substitution peut avoir un statut ambivalent dans cette population d'étude. Nous avons opté pour le terme substance qui dans l'esprit des personnes désigne aussi bien les deux formules. De même, cette procédure nous a permis de nous rendre compte que les UD ne comprenaient pas le terme anglais « high » que nous avons laissé non traduit, persuadés de sa compréhension par les UD. Il a été ensuite remplacé par l'association de mots montée / euphorie, qui étaient plus transparent pour les UD, dans la version de notre questionnaire DEQ-5-Fr définitif (annexe 8).

On aurait pu aussi éprouver les autres échelles qui ont été mises dans le questionnaire de validation quantitatif du DEQ-5-Fr et les vérifier en même temps que ce nouveau test mais nous avons décidé de mettre uniquement le DEQ-5-Fr à expérimenter.

3.3.5 Validation quantitative du DEQ-5-Fr

3.3.5.1 Population étudiée

Pour la partie quantitative, il s'agit d'une étude de cohorte prospective multicentrique, qui sera réalisée sur 100 patients majeurs, francophones, UD traités pour leur dépendance à la cocaïne par un médicament psychostimulant. Les personnes mineurs, privées de liberté et avec un état de santé mentale altéré seront exclues de l'étude. Afin d'obtenir une cohorte suffisamment large et d'étudier différents contextes, les UD seront recrutés à Marseille et à Paris. Et ce dans plusieurs services cliniques de l'hôpital Marmottan, l'hôpital Paul Brousse et du CSAPA Bus 31/32.

Pour effectuer la partie validation factorielle de la validation psychométrique du DEQ-5-Fr il nous faudrait une centaine d'UD. On pourrait ajouter la vingtaine de patients de l'étude Stimago aux UD traités par un autre médicament psychostimulant qui seront recrutés pour cette validation, mais il faudra préciser que l'expérimentation a été exécutée sur des sujets différents lors de la rédaction des résultats. En effet, il faudra recruter des patients qui ne sont pas traités par MPH car il n'est pas admis pour l'analyse factorielle de refaire passer le test plusieurs fois au même patient, même si notre patient est revu à plusieurs reprises en consultation et que le MPH commence à être bénéfique sur ceux-ci dans notre étude Stimago.

Le nombre total de 100 participants s'explique par un besoin important de sujets à la validation psychométrique du questionnaire DEQ-5-Fr. En effet, ce nombre correspond à un rapport sujets/variables de 20, ce qui doit permettre d'estimer correctement la structure factorielle de ce questionnaire unidimensionnel (cas paramétrique) en faisant l'hypothèse que la part de variance, partagée entre les items et le facteur, est supérieur à 0,65 et qu'au minimum quatre des cinq items ont des charges factorielles supérieur à 0,5. Dans le cas de l'analyse non-paramétrique de Mokken, un tel échantillon est suffisant en raison du nombre très limité d'items donc des courbes de réponse à distinguer et de la robustesse de cette approche. Un échantillon de cette taille permet de tester la nullité de coefficients de corrélation aussi bas que 0,28 avec une puissance de 80 %. De même, un effectif de taille 100 permet d'estimer des proportions avec une marge d'erreur de 10 %.

La durée de l'étude quantitative sera de 5 mois, du recueil des données auprès des participants jusqu'au traitement de celles-ci. Les données centralisées seront confidentielles et sécurisées.

Pour ce qui est des modalités d'information et de non opposition à la recherche, la personne acceptant de participer à l'étude et répondant aux critères d'éligibilité, pour des raisons de confidentialité et d'allègement des procédures, a dû lire la fiche d'information, qu'il n'a pas été nécessaire de signer (annexe 9). Car le fait de remplir le test a été considéré comme un témoignage du consentement à cette recherche. Cette recherche ayant par ailleurs reçu un avis favorable du comité d'évaluation éthique de l'Inserm/IRB00003888 le 5 avril 2016.

Après que le patient ait lu la fiche d'information au patient, le médecin lui lira le questionnaire afin qu'il réponde aux différents items du questionnaire. Le médecin attribuera et consignera, sur la première page du test, un numéro d'anonymat standardisé unique (composé des initiales du médecin et du numéro d'ordre du patient par prescripteur dans l'étude). Le test réalisé sera donc parfaitement anonyme, aucune identité de patients ne figurera sur les questionnaires contenant ces données et il n'y aura plus aucun moyen de revenir à l'identité des participants.

3.3.5.2 Questionnaire de validation du DEQ-5-Fr

Pour la validation quantitative, l'étude sera réalisée sur 100 patients traités pour leur dépendance à la cocaïne par un médicament psychostimulant. Chaque participant sera vu au moins un mois après le début de son traitement et une seule fois. Ce suivi sera entièrement coordonné par le service logistique du CMG de l'ORS PACA à Marseille et sera réalisé en collaboration avec les services d'addictologie impliqués dans le projet.

Tous les questionnaires quantitatifs seront réalisés en face-à-face par le médecin prescripteur lors d'une visite médicale. L'entretien, d'une durée approximative de 20 à 25 minutes, permettra de recueillir des données socio-démographiques, la consommation actuelle de drogues, l'addiction à l'alcool, ainsi que les effets ressentis suite à la prise du médicament, les symptômes perçus, le craving à la cocaïne et l'impact du traitement et ce de façon totalement anonyme.

La validité d'un test psychométrique est caractérisée par sa capacité à estimer ce qu'il vise à mesurer, c'est-à-dire à donner des résultats concordants avec ceux d'autres instruments de mesure considérés valides ou permettant de prédire la mesure. En effet, nos étapes de

traduction et de transcription, par exemple, auraient pu modifier la compréhension des items et donc modifier la validité du test.

3.3.5.3 Tests comparateurs

Notre questionnaire de validation du DEQ-5-Fr, composé de 7 séries de questions correspondantes à 7 tests psychométriques validés, sera renseigné lors d'une visite médicale de l'UD et après l'absorption du médicament psychoactif. Ce test permettra de recueillir des informations socio-démographiques et comportementales des patients. Puis, la validation consistera à comparer et rechercher une corrélation entre les données du DEQ-5-Fr et celles des autres échelles déjà validées présentes dans le questionnaire de validation quantitatif qui sont : l'Opiate Treatment Index (OTI), l'AUDIT-C (131), le Cocaïne Craving Questionnaire (CCQ-10) (106), l'Overall Treatment Evaluation (OTE), et un questionnaire sur les symptômes perçus (annexe 10).

Afin de valider le questionnaire DEQ-5-Fr, celui-ci une fois complété va nous donner un score unique, que l'on va comparer aux scores obtenus par les autres échelles comparatrices. Ces questionnaires comparateurs sont des tests psychométriques validés, par exemple le CCQ avec qui le DEQ-5-Fr aura une relation indirecte car il mesure le craving vis-à-vis de la cocaïne qui sont liés aux effets du MPH. Car plus le patient ressentira un effet important et moins il aura envie de reprendre de cocaïne et plus il aimera le produit et moins il aura de craving à la cocaïne. Les autres questionnaires montrant des effets du MPH ou un proxy des effets tel que les effets secondaires. Du fait de l'inexistence de comparateur intrinsèque, dû au caractère novateur de cette étude, on a envisagé d'utiliser les tests OTE et le CCQ car il existe une corrélation indirecte entre les deux et on a inclus aussi les symptômes.

Cette étude porte sur des variables cliniques mais aussi comportementales telles que la consommation de drogue ou subjectives telles que les symptômes perçus. Ces variables sont recueillies à travers la déclaration du patient. C'est pourquoi l'utilisation de questionnaires est justifiée et doit se faire par une équipe extérieure à l'équipe de soins habituelle afin de limiter le biais de désirabilité.

Des méthodes statistiques permettent de vérifier que les questions du DEQ-5-Fr estiment bien ce qu'elles sont censées mesurer. Les réponses aux questionnaires des caractéristiques socio-démographiques, OTI, AUDIT-C et symptômes perçus serviront de variables correctives.

3.3.6 Caractéristiques, traitement et analyse des données collectées

Le type et la nature des données acquises au cours de la partie qualitative de la validation du DEQ-5-Fr sont présentés dans le tableau suivant :

Nature des données recueillies dans le cadre du projet	Concerné
Identification par patronyme complet	Non
Identification par numéro d'ordre	Non
Autre mode d'identification (numéro d'anonymat standardisé = initiales du prescripteur + numéro d'ordre par prescripteur)	Oui
Santé (ex : antécédents personnels, familiaux, traitements...)	Oui
Situation familiale (ex : seul, en couple...)	Oui
Situation militaire	Non
Niveau de formation-diplômes (ex : niveau scolaire, formation professionnelle)	Oui
Situation professionnelle (ex : actif, chômeur, catégories socio-professionnelles...)	Oui
Situation économique et financière (ex : niveau de revenus, prestations sociales...)	Oui
Consommation des biens et services (ex : aide à domicile, transport...)	Non
Habitudes de vie, comportement (ex : consommation d'alcool, de tabac, pratiques sportives...)	Oui
Numéro de sécurité sociale ou RNIPP	Non
Origines raciales ou opinions politiques, philosophiques, religieuses, appartenances syndicales ou mœurs	Non
Prélèvements biologiques identifiants	Non
Infractions, condamnations ou mesures de sûreté	Non

Tableau 4 : Origine et nature des données recueillies dans l'étude qualitative du DEQ-5-Fr

Le tableau récapitulatif des données recueillies lors de l'analyse quantitative est le suivant :

Données recueillies :	M1
Caractéristiques sociales et démographiques (DEM)	X
Consommation actuelle de drogues (OTI)	X
Addiction à l'alcool (AUDIT)	X
Effets indésirables, symptômes (EI)	X
Effets ressentis d'une substance (DEQ)	X
Craving à la cocaïne (CCQ)	X
Évaluation globale du traitement (OTE)	X

Tableau 5 : Origine et nature des données recueillies dans l'étude quantitative du DEQ-5-Fr

Toutes les données sensibles qui ont été acquises auprès des participants à notre étude sont nécessaires, aucunes données superflues n'ont été collectées. Ces données ont permis de répondre aux objectifs principaux de recherche, c'est-à-dire à la compréhension et la validation du test. Pour pallier à tout risque et pour alléger les procédures et réglementations applicables à notre recherche, ces données sont parfaitement anonymes et aucune identité du participant ne figure sur les tests contenant ces données. La personne acceptant de participer à l'étude et répondant aux critères d'éligibilité devra uniquement lire la fiche d'information au patient et l'enquêteur devra apposer ses nom, prénom et signature.

Les questionnaires de l'enquête qualitative ont été remplis par l'interne en pharmacie suite à un entretien en face-à-face auprès des 8 UD dans un CAARUD de Marseille. Chaque entretien a été d'une durée d'environ 10 à 15 minutes et a permis de décrire cette population en termes de caractéristiques socio-démographiques, de pratiques liées à la consommation de drogues et de compréhension du questionnaire. Pour les questionnaires quantitatifs, ils seront remplis en face-à-face, par le médecin prescripteur, lors de la visite médicale. Le médecin conservera les tests qu'il aura rempli et, à la fin de l'étude, enverra tous les tests papiers et données issues des entretiens anonymes réalisés par la poste au service logistique du CMG de l'Inserm UMR 912 qui sera chargé d'organiser le recueil, la centralisation et de saisir les données. Les questionnaires seront saisis de manière informatique par les gestionnaires de base de données du service logistique du CMG, sous la supervision de Mme Gwenaëlle MARADAN, puis seront stockés dans un lieu sécurisé du service logistique. La constitution, la

gestion et l'entretien de la base de données (nettoyage, création des variables, maintien) seront assurés par le CMG. Ces bases de données seront ensuite transférées à l'équipe du Dr Martin DURACINSKY qui coordonnera les analyses de données relatives à la validation du questionnaire DEQ-5-Fr. Les données informatisées seront confidentielles et seront ensuite utilisées par les chercheurs de l'étude afin de répondre aux questions de recherche énoncées dans les objectifs de l'étude via la validation des hypothèses de recherche énoncées.

Les données recueillies à partir de ces questionnaires seront analysées à l'aide du logiciel Stata® 13.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA) par M. Christophe LALANNE responsable des analyses statistiques dans l'équipe du Dr Martin DURACINSKY.

Les réponses aux items du DEQ-5-Fr à travers l'EVA de 10 cm seront traitées soit comme des variables continues, en mesurant la distance en mm depuis le 0, soit comme des variables catégorielles en considérant une discrétisation de l'EVA en 5 points (0 = pas du tout, 1 = un peu, 2 = moyennement, 3 = beaucoup, 4 = énormément). Un score total sera calculé pour l'échelle en additionnant les réponses discrétisées aux items (étendue des scores observables = 0-20 points). Ce score numérique sera corrélé de manière non paramétrique au score total basé sur le codage numérique des items en mm.

La distribution des réponses aux 5 items du DEQ-5-Fr sera examinée en considérant les variables comme catégorielles (tableau d'effectifs et de fréquences) afin de vérifier la saturation de chaque modalité de réponse et l'absence d'effet plancher ou plafond c'est-à-dire avec plus de 80 % des réponses dans l'une des modalités extrêmes de réponse. La distribution des réponses traitées comme variables continues sera comparée à ces dernières afin de vérifier la bonne linéarisation de la mesure.

Pour la partie psychométrique, une analyse non-paramétrique de Mokken sera réalisée sur les 5 items sous forme catégorielle pour vérifier l'homogénéité des items et l'unidimensionnalité de l'échelle (H de Loevinger, $H_i > 0,3$ pour chaque item et $H > 0,3$ pour l'échelle complète) (132). L'hypothèse d'homogénéité, qui reflète l'augmentation monotone croissante de la probabilité de choisir une réponse plus élevée en fonction de la position de l'individu sur le trait latent, sera vérifiée en examinant les graphiques des « traces des items » (probabilité de concordance entre un item et le score total).

La validité convergente de l'instrument sera vérifiée à partir des corrélations non-paramétriques (ρ de Spearman, monotonie de la relation) et paramétriques (r de Pearson,

linéarité de la relation) entre le score total du DEQ-5-Fr et les scores aux échelles OTE et CCQ-10.

La validité de critère sera examinée à l'aide de comparaison inter-groupes par des tests non-paramétriques de Wilcoxon (échantillons indépendants) sur la base des données socio-démographiques et médicales disponibles.

3.4 Documents réglementaires rédigés

3.4.1 Établissement du protocole de recherche

Le protocole de recherche est le document qui regroupe le contexte d'étude, les données de la littérature scientifique, les justifications, les objectifs de recherche, les hypothèses de recherche, les critères de jugement, l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, les matériels et méthodes, les résultats attendus, les alternatives en cas de sortie d'essai et la participation du patient au choix thérapeutique. C'est une sorte de mode d'emploi de l'étude clinique. C'est le premier document et le plus essentiel à rédiger pour mener toute recherche scientifique car les autres documents découlent directement du protocole de recherche ou nécessitent des informations s'y trouvant.

Le protocole de recherche pour le questionnaire psychométrique DEQ-5-Fr a été rédigé par l'interne de pharmacie sur la trame des protocoles rédigés par l'Inserm et épaulé par la responsable scientifique de cette étude. Le protocole de recherche a été délicat à mettre en place dans la mesure où l'équipe n'a pas l'habitude de mener des études cliniques et c'est justement ce challenge que nous avons réussi. Ce document a fait l'objet de très nombreuses modifications suite aux rectifications qui sont apparues nécessaires au cours de cette première mise en place. Ce document a donc fait la navette entre les deux rédacteurs et ce n'ai qu'une fois ce document achevé que nous avons pu lancer notre étude.

3.4.2 Soumission du projet à l'Inserm

Dès que notre projet de recherche a été établi et le protocole rédigé, notre étude a été proposée au PRC de l'ISP de l'Inserm afin que cette dernière se porte responsable de notre recherche et en assure la prise en charge. Il s'agit d'une procédure interne à l'Inserm à laquelle notre étude a reçu une réponse très favorable, ce qui nous a permis de bénéficier de l'assistance d'une chargée d'affaire réglementaire au sein du PRC. Elle nous a accompagnés dans nos démarches réglementaires et demandes d'obtention des autorisations institutionnelles tels que

les avis et autorisations CNIL, CEEI-IRB, ... Le projet a donc été répertorié et numéroté par l'Inserm sous le numéro N°C15-96 (annexe 11).

3.4.1 Déclaration à la CNIL

La déclaration à la CNIL est une démarche obligatoire pour les fichiers qui collectent des données personnelles sur les patients. Mais beaucoup de fichiers ou de traitements contenant ce type de données sont dispensés de formalités déclaratives auprès de la CNIL, le plus souvent parce qu'ils ne portent pas atteinte à la vie privée ou aux libertés. De nombreux fichiers peuvent ainsi bénéficier d'une procédure allégée (norme simplifiée) ou d'une dispense de déclaration.

Cependant, la déclaration normale est la procédure la plus courante, applicable à la majorité des traitements qui ne soulèvent pas de difficultés au regard de la protection des libertés. En ce qui concerne notre étude sur le DEQ-5-Fr, il a fallu déclarer notre fichier auprès de la CNIL, notre recherche étant non interventionnelle elle n'a nécessité qu'une demande normale qui s'est faite grâce au formulaire normal N° CERFA 13809*06. Cette demande a été pré-remplie par l'interne de pharmacie directement via une démarche en ligne sur le site internet de la CNIL : www.cnil.fr. Il s'agit d'une demande dématérialisée, il n'y a donc pas eu de papier à envoyer. Un brouillon peut être enregistré en ligne pour pouvoir réaliser cette déclaration en plusieurs fois, elle est constituée de 6 pages à renseigner. Un récapitulatif de déclaration a été fourni en fin de procédure et un récépissé de dépôt a été envoyé quelques jours plus tard stipulant que le « dossier de déclaration est formellement complet » et que nous pouvons désormais « mettre en œuvre notre traitement de données à caractère personnel » (annexe 12). Une réponse positive nous a été renvoyée et notre étude a pour numéro N°CNIL 1915961v0.

3.4.2 Fiche d'information au patient

La fiche d'information patient est un document écrit, obligatoire, qui décrit les objectifs, la méthodologie, la durée de la recherche, les bénéfices et les risques prévisibles et les coordonnées des personnes à contacter. Ces renseignements doivent être signifiés par le médecin à son patient, dans un vocabulaire approprié pour sa pleine compréhension.

Avant la réalisation de tout examen clinique, paraclinique ou biologique spécifique de l'essai, au moment de la visite de pré-inclusion, et après un délai de réflexion suffisant, le médecin s'assure que la personne a bien lu et compris les informations contenues dans la fiche d'information au patient. Les recherches « non interventionnelles » entrent dans le champ des dispositions législatives et réglementaires encadrant les RIPH, les participants recevront juste une information préalable.

Cette fiche d'information a été rédigée par l'interne de pharmacie aidé des instructions données par les documents internes à l'Inserm et des commentaires de la chargée d'affaires réglementaires du PRC qui a suggéré d'alléger le document initial conformément aux dispositions prévues pour la recherche non interventionnelle.

3.4.3 Enregistrement à l'ANSM

Pour l'ensemble des études concernant la RIPH, les promoteurs doivent au préalable obtenir un numéro d'enregistrement de la recherche sur le site internet de l'ANSM dénommé numéro ID-RCB. Ce numéro est destiné à identifier chaque recherche réalisée en France et il est nécessaire afin de procéder au tirage au sort du CPP. Toutes les RIPH doivent, en plus, faire une demande d'autorisation de l'ANSM et les RIPH non interventionnelle en sont exemptées.

Dans l'attente d'une mise à jour de l'interface de la page internet de l'ANSM pour les recherches non interventionnelles, il convient de sélectionner le choix « Autres recherches biomédicales » dans le menu déroulant de la rubrique « Type RCB ».

3.4.4 CPP

Conformément à la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, cet essai a reçu un avis favorable du CPP article L. 1121-4 du CSP (128).

La loi dispose que le CPP compétent pour examiner un projet de recherche, préalablement à sa mise en œuvre, est désigné aléatoirement (128). La désignation aléatoire du CPP s'applique à tous les dossiers relevant de la compétence d'un CPP. Pour obtenir la désignation aléatoire d'un CPP, vous devrez vous connecter sur l'application VRB via le site VRB (DGOS). Les modifications substantielles ultérieures sont adressées au CPP ayant statué sur le projet initial. Les échanges entre les promoteurs et les CPP seront gérés par le secrétariat de la Commission nationale des recherches impliquant la personne humaine, lorsque le système d'information permettant cette gestion sera opérationnel. Pour ce qui concerne les études non interventionnelles il existe une « procédure allégée » dont l'évaluation est réalisée par un comité restreint, cette mesure vise clairement à réduire le temps de traitement des études moins complexes.

Les dossiers de recherche envoyés au CCTIRS, avant la date de publication des décrets de la loi JARDE, à savoir jusqu'au 16 novembre 2016, cachet de la poste faisant foi, continuent de suivre la procédure CCTIRS-CNIL, la loi JARDE n'ayant pas d'application rétroactive. C'est le cas de notre recherche sur le DEQ-5-Fr.

3.4.5 Soumission au CEEI-IRB

Le CEEI de l'Inserm est un IRB (Institutional Review Board) dont le rôle est de contrôler les projets de recherche sur l'homme afin de protéger les droits et le bien-être des personnes impliquées dans cette recherche. Peuvent être soumis au CEEI, avant leur démarrage, tout projet de recherche impliquant l'homme, directement ou indirectement. Les projets sont examinés sur les obligations réglementaires, sur le plan de leur justification et rigueur scientifique, et sur le plan purement éthique. Le CEEI rend ses avis de façon indépendante.

Comme prérequis les projets soumis au CEEI doivent impérativement respecter le cadre législatif et réglementaire de la loi française. Ce sont des projets impliquant un ou des partenaires non français : les projets européens ou en partenariat avec les USA, avec l'Amérique latine etc...

Au vu de sa composition et de son engagement aux bonnes pratiques, le CEEI a été enregistré auprès de l'OHRP (Office for Human Research Protections) du ministère de la santé des USA. Son fonctionnement suit aussi les recommandations du Conseil de l'Europe concernant les Comités d'Éthique de la Recherche. L'avis favorable d'un IRB est de plus en plus souvent demandé par les critiques scientifiques lors de la soumission d'articles. L'interne en pharmacie s'est chargé de préparer le dossier de soumission au CEEI du projet DEQ-5-Fr, en effet la labélisation de notre projet de recherche nous permettra d'avoir une reconnaissance et une valeur internationale, son obtention faciliterait les futures soumissions pour nos publications scientifiques dans des revues internationales à comité de lecture.

Le dossier de soumission au CEEI devait fournir l'ensemble des éléments nécessaires à la compréhension du projet scientifique et de sa faisabilité, il comprenait le protocole scientifique et le fiche d'information au patient. Il comportait les questionnaires psychométriques. On a fourni les documents attestant de la conformité du protocole avec les dispositifs législatifs et réglementaires, en particulier la déclaration à la CNIL. Le CEEI est particulièrement attentif à la protection de la confidentialité et donc nous avons été vigilant à bien retirer toute mention personnelle de patients, enfin le financement de la recherche a dû être précisé.

Notre projet de recherche a reçu un avis favorable du CEEI/IRB00003888 via l'avis numéro 16-289 le 5 avril 2016 (annexe 13).

3.5 Résultats obtenus et résultats attendus

3.5.1 Traduction du DEQ-5

La traduction a été opérée avec succès, l'harmonisation des trois traductions effectuées par les différents intervenants a été compréhensible par l'ensemble de l'équipe du SESSTIM. Et la validation linguistique de la traduction harmonisée a été faite par la méthode « forward - backward ». C'est un questionnaire assez simple qui n'a pas posé de problèmes majeurs aux différents UD. Les modifications étant réalisées par ailleurs pour obtenir notre DEQ-5-Fr définitif.

3.5.2 Validité qualitative du DEQ-5-Fr

Pour être robuste, notre échelle psychométrique a dû prendre en compte plusieurs cultures et catégories socio-professionnelles très différentes. Le but étant de développer un nouvel outil d'évaluation de l'effet ressenti qui soit accessible aux UD qui sont une population singulière dans la mesure où on y retrouve de plus fortes proportions de personnes défavorisées, de cultures différentes et très peu scolarisées. Notre questionnaire a donc été développé dans l'objectif d'être sensitif dans ces différentes conditions. Ainsi il s'agit d'un test unique, capable de mesurer cette notion de qualité de vie qu'est l'effet ressenti d'une substance psychoactive ou psychostimulante quel que soit les contexte culturels, économiques, sociaux, et pourquoi pas, vu sa robustesse, utilisable à l'échelle internationale, francophone, indépendamment des différents contextes.

3.5.3 Validité quantitative du DEQ-5-Fr

Cette validation permettra de mettre à disposition un instrument validé et pertinent évaluant l'effet ressenti par un patients suite à l'absorption d'une substance psychostimulante. Ce sera un outil utilisable en recherche mais aussi dans les soins courants et favorisant une meilleure compréhension de la cinétique d'action ainsi qu'une amélioration de la prise en charge individuelle par l'adaptation de dose et/ou posologies.

3.6 Discussion

Une fois notre questionnaire d'évaluation psychométrique DEQ-5-Fr validé, il pourra, par sa simplicité et sa rapidité, être employé dans différents contextes d'études scientifiques, cliniques et essais thérapeutiques ou même par des professionnels de santé et ce dans un environnement francophone. Ça serait un nouvel instrument, inédit, pour la thérapeutique et la prise en charge des patients.

Il pourra servir d'outil de pharmacie clinique permettant de mesurer l'effet subjectif ressenti par les patients à différentes substances et plus spécifiquement dans l'évaluation de l'efficacité de psychoactifs dans la prise en charge des différentes dépendances. Une fois ce ressenti mesuré et objectivé par un score on pourra envisager d'augmenter ou diminuer la thérapeutique ou même en envisager un changement de molécule candidate si elle s'avérait inefficace. Ce ressenti est la clé dans la prise en charge des patients en addictologie.

C'est donc un outil de mesure de la perception des patients pour estimer l'efficacité de stratégies thérapeutiques. La recherche consiste à développer et valider des questionnaires, en particulier de qualité de vie, pour mesurer l'état de santé spécifique de personnes atteintes de maladies chroniques.

Notre ambition est donc que ce test soit compréhensible et réalisable par le plus grand nombre de personnes, ces personnes étant francophones. On pourrait donc envisager sa future utilisation non seulement en France mais aussi à l'internationale. Et ce d'autant plus que notre test psychométrique est réalisable pour n'importe quel type de substance psychoactive.

Conclusion

Pour réaliser ce projet, il a fallu acquérir ou rechercher des compétences dans des domaines très variés tels que l'épidémiologie, la biostatistique, la qualité de vie, le droit, la santé publique (RDR) et la clinique (addictologie, pharmacologie). Il a aussi fallu mobiliser une réflexion interdisciplinaire sur la psychologie, la psychométrie, les sciences humaines et sociales et la linguistique. La transversalité de ce travail le rend d'autant plus intéressant mais réciproquement vulnérable car la maîtrise de ces différents domaines n'est pas chose aisée.

Dans ce contexte nous proposons un véritable instrument de pharmacie clinique, en décrivant les leviers et étapes fondamentales de sa mise en place, qui permettra par la suite de monter des projets, en prenant en compte l'effet ressenti des substances, dans des domaines variés mais touchant à la recherche en pharmacie clinique qui est une discipline de plus en plus appréciée par la communauté pharmaceutique.

Notre questionnaire validé qualitativement et quantitativement permettra, grâce à la corrélation faite entre l'exposition au médicament et l'effet ressenti, d'adapter la dose du traitement pendant sa phase d'induction grâce au simple score du ressenti exprimé par le patient.

Cette mesure du DEQ-5-Fr permet aussi de faire de la pharmacologie personnalisée et non plus l'application de schéma thérapeutique préétabli lors des essais qui ne prennent pas en compte la variabilité inter-individuelle des patients aux traitements cela représente donc un pas vers l'individualisation des doses.

Grâce à notre DEQ-5-Fr cette pharmacologie personnalisée va encore plus loin dans la mesure où elle peut aussi prendre en compte les variabilités intra-individuelles, en effet au cours de son traitement un patient pourra répondre différemment à la même dose de médicament et ce pour diverses raisons. C'est pourquoi le fait de réitérer notre test pourrait pallier à cette variabilité en objectivant ces fluctuations qui seraient tout aussi bien adaptées que les traitements d'instauration.

Ce test permettrait, aussi, d'envisager un changement radical de thérapeutique en cours si une perte ou aucun effet n'est objectivé par le patient.

En conclusion, on propose donc dans ce travail de recherche un outil à visée pratique de pharmacie clinique simple et rapide apportant une aide à la décision médicale qui intéresse la posologie médicamenteuse, proposé aux cliniciens, et utilisable aussi bien au début qu'en cours de traitement, la mesure permettant l'évaluation, le soin, la prévention. Il pourra être utilisé en

routine clinique par des pharmaciens cliniciens ou des médecins en vue d'adapter les thérapeutiques ou les molécules choisies.

Cet instrument pourra aussi, à l'image de la recherche présentée ici, servir dans un contexte d'essais thérapeutiques afin de trouver des molécules candidates et leur dose comme substitut à d'autres drogues psychostimulantes comme les dérivés amphétaminiques par exemple. Il servirait donc comme outil de screening pour discriminer les molécules entre elles à travers l'effet décrit par les patients, la mesure permettant d'obtenir des descriptions objectives.

C'est donc un outil de pharmacie clinique très prometteur et ce à plusieurs égards. Tout d'abord, il s'adresse à un domaine où très peu de thérapeutiques sont éprouvées à savoir les psychostimulants il sera donc utilisé dans un domaine de recherche en plein essor. Par ailleurs il pourra par sa robustesse être utilisé à l'internationale francophone ce qui permet d'augmenter la portée de cet outil original. Enfin son utilisation sera prolongée dans le temps puisqu'il ne se limite pas à la recherche mais il représente bel et bien un outil clinique d'adaptation de thérapeutique au quotidien.

À l'avenir on pourrait envisager une version électronique de notre DEQ-5-Fr qui faciliterait le recueil de données, les calculs des scores. L'idée étant que le patient le remplisse juste avant la consultation puis que le médecin voit ce score et adapte la posologie et/ou molécule au cours de la visite médicale. Ce sera un futur outil qui renforcera le lien de qualité entre patients, UD et équipe soignante. La littérature montrant que les mesures de qualité de vie améliorent la communication médecin-patients et permettent de cibler des dimensions que l'un ou l'autre n'auraient pas évoquées sinon.

Références

1. Code de la santé publique - Article L1121-3.
2. Code de la santé publique - Article R4235-8.
3. Nations Unies. Convention unique sur les stupéfiants. Recueil des Traités, Vol. 976, n°14152 p. 3.
4. Commission globale de politique en matière de drogues. Pour une véritable dépenalisation des drogues : étapes nécessaires de la réforme des politiques publiques. Genève; 2016 p. 52.
5. Fox TP, Oliver G, Ellis SM. The Destructive Capacity of Drug Abuse: An Overview Exploring the Harmful Potential of Drug Abuse Both to the Individual and to Society. *ISRN Addict.* 2013;2013.
6. Kilts CD, Schweitzer JB, Quinn CK, Gross RE, Faber TL, Muhammad F, et al. Neural Activity Related to Drug Craving in Cocaine Addiction. *Arch Gen Psychiatry.* 1 avr 2001;58(4):334- 41.
7. Zurbach E. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2015. Tendances récentes sur le site de Marseille. *AMPTA.* 2016;51.
8. Kim JH, Lawrence AJ. Drugs currently in Phase II clinical trials for cocaine addiction. *Expert Opin Investig Drugs.* 1 août 2014;23(8):1105- 22.
9. Indave BI, Minozzi S, Pani PP, Amato L. Antipsychotic medications for cocaine dependence. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley & Sons, Ltd; 2016.
10. Richard D, Senon J-L, Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Paris: Larousse; 2009. 768 p. (In extenso).
11. Karila L. Le dictionnaire des addictions. Paris: Phase 5; 2006.
12. Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for Addiction-like Behavior in the Rat. *Science.* 13 août 2004;305(5686):1014- 7.
13. Notes de lecture. *Psychotropes.* 2004;10(3):231- 3.
14. Kopp P, others. Le coût social des drogues en France. *Tend OFDT.* 2015;
15. Melman C, Lebrun JP. L'homme sans gravité: jouir à tout prix. Paris: Denoël; 2009.
16. Anthony JC, Warner LA, Kessler RC. Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances, and inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1994;2(3):244.
17. Observatoire français des drogues et des toxicomanies, Pousset M. Drogues et addictions, données essentielles. Saint-Denis La Plaine: Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2013. 401 p.

18. Beck F, Guignard R, Richard J-B, Wilquin J-L, Peretti-Watel P. Premiers résultats du baromètre santé 2010 Evolutions récentes du tabagisme en France. Inst Natl Prévalence et Santé. 2010;10.
19. Code de la santé publique - Article L5132-7.
20. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants.
21. Code de la santé publique - Article R5132-98.
22. Koob GF, Le Moal M. Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. *Neuropsychopharmacology*. févr 2001;24(2):97- 129.
23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publ; 2013. 991 p.
24. Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*. 4 nov 1988;242(4879):715- 23.
25. Volkow ND, Fowler JS, Wang G-J, Goldstein RZ. Role of Dopamine, the Frontal Cortex and Memory Circuits in Drug Addiction: Insight from Imaging Studies. *Neurobiol Learn Mem*. 1 nov 2002;78(3):610- 24.
26. OFDT. Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2015-2016). *Tendances*. décembre 2016;(115):8.
27. Janssen E, Palle C. Les surdoses mortelles par usage de substances psychoactives en France. *Tendances*. mai 2010;(70):4.
28. Taylor M, Mackay K, Murphy J, McIntosh A, McIntosh C, Anderson S, et al. Quantifying the RR of harm to self and others from substance misuse: results from a survey of clinical experts across Scotland. *BMJ Open*. 1 janv 2012;2(4):e000774.
29. Spronk DB, van Wel JHP, Ramaekers JG, Verkes RJ. Characterizing the cognitive effects of cocaine: A comprehensive review. *Neurosci Biobehav Rev*. sept 2013;37(8):1838- 59.
30. Soar K, Mason C, Potton A, Dawkins L. Neuropsychological effects associated with recreational cocaine use. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 août 2012;222(4):633- 43.
31. Vonmoos M, Hulka LM, Preller KH, Minder F, Baumgartner MR, Quednow BB. Cognitive Impairment in Cocaine Users is Drug-Induced but Partially Reversible: Evidence from a Longitudinal Study. *Neuropsychopharmacology*. août 2014;39(9):2200- 10.
32. Romero-Martínez A, Moya-Albiol L. Neuropsychological impairments associated with the relation between cocaine abuse and violence: neurological facilitation mechanisms. *Adicciones*. 1 mars 2015;27(1):64- 74.
33. Jovanovski D, Erb S, Zakzanis KK. Neurocognitive Deficits in Cocaine Users: A Quantitative Review of the Evidence. *J Clin Exp Neuropsychol*. 23 févr 2005;27(2):189- 204.

34. Lopes BM, Gonçalves PD, Ometto M, dos Santos B, Cavallet M, Chaim-Avancini TM, et al. Distinct cognitive performance and patterns of drug use among early and late onset cocaine users. *Addict Behav.* oct 2017;73:41- 7.
35. Milhet M. Usages détournés de médicaments psychotropes par les adolescents et jeunes adultes. *Rev Litt St-Denis OFDT.* 2015;
36. Carrieri MP, Amass L, Lucas GM, Vlahov D, Wodak A, Woody GE. Buprenorphine Use: The International Experience. *Clin Infect Dis.* 15 déc 2006;43(Supplement_4):S197- 215.
37. Emmanuelli J, Desenclos J-C. Harm reduction interventions, behaviours and associated health outcomes in France, 1996–2003. *Addiction.* 1 nov 2005;100(11):1690- 700.
38. Jauffret-Roustide, Pillonel. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France - Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. *Bull Épidémiologique Hebd.* 2013;(39- 40):504- 9.
39. Judd A, Hickman M, Jones S, McDonald T, Parry JV, Stimson GV, et al. Incidence of hepatitis C virus and HIV among new injecting drug users in London: prospective cohort study. *BMJ.* 1 janv 2005;330(7481):24- 5.
40. Buchanan D, Tooze JA, Shaw S, Kinzly M, Heimer R, Singer M. Demographic, HIV risk behavior, and health status characteristics of “crack” cocaine injectors compared to other injection drug users in three New England cities. *Drug Alcohol Depend.* févr 2006;81(3):221- 9.
41. Public Health England. Shooting Up: Infections among people who inject drugs in the United Kingdom 2012. nov 2013;
42. Roux P, Fugon L, Jones JD, Comer SD. Hepatitis C Infection in Non-Treatment-Seeking Heroin Users: The Burden of Cocaine Injection. *Am J Addict Am Acad Psychiatr Alcohol Addict.* 2013;22(6):613- 8.
43. Lloyd-Smith E, Wood E, Li K, Montaner JSG, Kerr T. Incidence and determinants of initiation into cocaine injection and correlates of frequent cocaine injectors. *Drug Alcohol Depend.* 1 janv 2009;99(1):176- 82.
44. Macías J, Palacios RB, Claro E, Vargas J, Vergara S, Mira JA, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack: HCV infection among noninjecting drug users. *Liver Int.* 27 févr 2008;28(6):781- 6.
45. Fuller CM, Ompad DC, Galea S, Wu Y, Koblin B, Vlahov D. Hepatitis C incidence—a comparison between injection and noninjection drug users in New York City. *J Urban Health.* 2004;81(1):20–24.
46. Wilkins L, Bissell P, Meier PS. Risky injecting practices associated with snowballing: A qualitative study: Injecting practices and snowballing. *Drug Alcohol Rev.* 18 janv 2010;29(3):256- 62.

47. Williamson S, Gossop M, Powis B, Griffiths P, Fountain J, Strang J. Adverse effects of stimulant drugs in a community sample of drug users. *Drug Alcohol Depend.* 14 mars 1997;44(2-3):87- 94.
48. Laumon B, Gadegbeku. Stupéfiants et accidents mortels (projet SAM) : Analyse épidémiologique. OFDT. 2011;166.
49. JOUE n°L127 du 20 mai 2005. p. 32- 7.
50. Code de la santé publique - Article L5133-1.
51. Code de la santé publique - Article R5132-112.
52. Code de la santé publique - Article R5132-114.
53. Code de la santé publique - Article L3423-1.
54. Code de la santé publique - Article L3412-2.
55. Code de la santé publique - Article L3323-3-1.
56. Guelfi J-D. Mini DSM-IV-TR: Critères diagnostiques. Elsevier Masson; 2010.
57. American Psychiatric Association. DSM 5: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5. ed. Elsevier Masson; 2015. 1176 p.
58. Code de la santé publique - Article R5132-22.
59. Code de la santé publique - Article R 5132-21.
60. Code de la santé publique - Article R5132-33.
61. Code de la santé publique - Article R5132-30.
62. Dahan M, Sauret J. Sécurisation du circuit du médicament à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). 2010 juillet. Report No.: RM 2010-098P.
63. Cubaynes M-H, Noury D, Dahan M, Falip E, others. Le circuit du médicament à l'hôpital. 2011. Report No.: RM 2011-063P.
64. Calop J, Limat S, Fernandez C. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4^e éd. Elsevier Masson; 2012. 1295 p.
65. American College of Clinical Pharmacy. The definition of clinical pharmacy. *Pharmacotherapy.* juin 2008;28(6):816- 7.
66. Décret n°2005-1023 du 24 août 2005 relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du code de la sécurité sociale (troisième partie : Décrets). 2005-1023 août, 2005.
67. Goris A. Centenaire de l'internat en pharmacie des hopitaux et hospices civils de Paris, histoire documentaire de la pharmacie dans les hopitaux et hospices civils de Paris de la révolution à 1918. Paris: Imprimerie de la cour d'appel; 1920.

68. Pr Grimbert. L'internat en pharmacie. Bull Société Hist Pharm. juin 1920;8(26):195- 9.
69. Tatsuno M. Histoire de la professionnalisation du pharmacien clinique moderne. Rev Hist Pharm. 1996;84(312):144- 6.
70. Calop J. La Pharmacie clinique: pourquoi? Comment? Paris: Éd. Marketing; 1986.
71. Arrêté du 27 mai 2008 pris pour l'application du décret n° 2008-308 du 2 avril 2008 portant dispositions relatives aux personnels enseignants et hospitaliers dans les disciplines pharmaceutiques.
72. ASUD. Résultats de l'enquête PharmAsud | ASUD [Internet]. Disponible sur: <http://www.asud.org/2011/12/04/resultats-de-lenquete-pharmasud/>
73. Ordre National des Pharmaciens. Le CNOP et la MILDECA coopèrent pour lutter contre les conduites addictives - Communications - Ordre National des Pharmaciens. 2014.
74. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives. DSAF; 2016.
75. Montastruc J-L, Arnaud P, Barbier C, Berlin I, Gagnon C, Haramburu F, et al. Critères pharmacologiques d'un médicament pour la substitution de la pharmacodépendance aux opiacés. Thérapie. 1 mars 2003;58(2):123- 5.
76. Pelissier F, Haro L de, Cardona F, Picot C, Puskarczyk E, Saporì J-M, et al. Self-poisoning with baclofen in alcohol-dependent patients: national reports to French Poison Control Centers, 2008–2013. Clin Toxicol. 21 avr 2017;55(4):275- 84.
77. Reynaud M, Aubin H-J, Trinquet F, Zakine B, Dano C, Dematteis M, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Study of High-Dose Baclofen in Alcohol-Dependent Patients—The ALPADIR Study. Alcohol Alcohol. 1 juill 2017;52(4):439- 46.
78. Liu J, Wang L-N. Baclofen for alcohol withdrawal. In: Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley & Sons, Ltd; 2017.
79. Bras P-L, Kiour A. Pharmacies d'officine : rémunération, missions, réseau - IGAS - Inspection générale des affaires sociales. France: IGAS; 2011 Juin p. 208. Report No.: RM2011- 090P.
80. OFDT. Drogues, Chiffres clés. juin 2017;(7):8.
81. OFDT. Drogues, Chiffres clés. juin 2009;(2):6.
82. OFDT. Drogues, Chiffres clés. juin 2015;(6):8.
83. O'Brien MS, Anthony JC. Risk of Becoming Cocaine Dependent: Epidemiological Estimates for the United States, 2000–2001. Neuropsychopharmacology. mai 2005;30(5):1006- 18.
84. Dutra L, Stathopoulou G, Basden SL, Leyro TM, Powers MB, Otto MW. A Meta-Analytic Review of Psychosocial Interventions for Substance Use Disorders. Am J Psychiatry. 1 févr 2008;165(2):179- 87.

85. Martinez D, Greene K, Broft A, Kumar D, Liu F, Narendran R, et al. Lower Level of Endogenous Dopamine in Patients With Cocaine Dependence: Findings From PET Imaging of D 2 /D 3 Receptors Following Acute Dopamine Depletion. *Am J Psychiatry*. 1 oct 2009;166(10):1170- 7.
86. Martinez D, Carpenter KM, Liu F, Slifstein M, Broft A, Friedman AC, et al. Imaging Dopamine Transmission in Cocaine Dependence: Link Between Neurochemistry and Response to Treatment. *Am J Psychiatry*. 1 juin 2011;168(6):634- 41.
87. Mariani JJ, Levin FR. Psychostimulant Treatment of Cocaine Dependence. *Psychiatr Clin North Am*. juin 2012;35(2):425- 39.
88. Czoty PW, Gould RW, Martelle JL, Nader MA. Prolonged attenuation of the reinforcing strength of cocaine by chronic d-amphetamine in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(2):539.
89. Mooney ME, Herin DV, Schmitz JM, Moukaddam N, Green CE, Grabowski J. Effects of oral methamphetamine on cocaine use: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Drug Alcohol Depend*. 1 avr 2009;101(1):34- 41.
90. Greenwald MK, Lundahl LH, Steinmiller CL. Sustained Release d-Amphetamine Reduces Cocaine but not ‘Speedball’-Seeking in Buprenorphine-Maintained Volunteers: A Test of Dual-Agonist Pharmacotherapy for Cocaine/Heroin Polydrug Abusers. *Neuropsychopharmacology*. déc 2010;35(13):2624- 37.
91. Rush CR, Stoops WW. Agonist replacement therapy for cocaine dependence: a translational review. *Future Med Chem*. févr 2012;4(2):245- 65.
92. Karila L, Reynaud M, Aubin H-J, Rolland B, Guardia D, Cottencin O, et al. Pharmacological treatments for cocaine dependence: is there something new? *Curr Pharm Des*. 2011;17(14):1359- 68.
93. Ferris MJ, Calipari ES, Mateo Y, Melchior JR, Roberts DC, Jones SR. Cocaine Self-Administration Produces Pharmacodynamic Tolerance: Differential Effects on the Potency of Dopamine Transporter Blockers, Releasers, and Methylphenidate. *Neuropsychopharmacology*. juin 2012;37(7):1708- 16.
94. Collins SL, Levin FR, Foltin RW, Kleber HD, Evans SM. Response to cocaine, alone and in combination with methylphenidate, in cocaine abusers with ADHD. *Drug Alcohol Depend*. 28 avr 2006;82(2):158- 67.
95. Levin FR, Evans SM, Brooks DJ, Garawi F. Treatment of cocaine dependent treatment seekers with adult ADHD: Double-blind comparison of methylphenidate and placebo. *Drug Alcohol Depend*. 23 févr 2007;87(1):20- 9.
96. Goldstein RZ, Volkow ND. Oral Methylphenidate Normalizes Cingulate Activity and Decreases Impulsivity in Cocaine Addiction During an Emotionally Salient Cognitive Task. *Neuropsychopharmacology*. janv 2011;36(1):366- 7.
97. Volkow ND, Wang G-J, Tomasi D, Telang F, Fowler JS, Pradhan K, et al. Methylphenidate Attenuates Limbic Brain Inhibition after Cocaine-Cues Exposure in Cocaine Abusers. *PLOS ONE*. juil 2010;5(7):e11509.

98. Konova AB, Moeller SJ, Tomasi D, Volkow ND, Goldstein RZ. Effects of Methylphenidate on Resting-State Functional Connectivity of the Mesocorticolimbic Dopamine Pathways in Cocaine Addiction. *JAMA Psychiatry*. 1 août 2013;70(8):857- 68.
99. Winhusen T, Somoza E, Singal BM, Harrer J, Apparaju S, Mezinskis J, et al. Methylphenidate and cocaine: A placebo-controlled drug interaction study. *Pharmacol Biochem Behav*. 1 sept 2006;85(1):29- 38.
100. VIDAL - RITALINE LP 40 mg gél LP - Indications [Internet]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/ritaline_lp-20546-indications.htm
101. VIDAL - TDAH - Traitements [Internet]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/recommandations/1471/tdah/traitements/#d343e180>
102. Code de la santé publique - Article L5126-1.
103. McLellan AT, Luborsky L, Cacciola J, Griffith J, Evans F, Barr HL, et al. New data from the Addiction Severity Index. Reliability and validity in three centers. *J Nerv Ment Dis*. juill 1985;173(7):412- 23.
104. Denis C, Fatséas M, Beltran V, Serre F, Alexandre J-M, Debrabant R, et al. Usefulness and validity of the modified Addiction Severity Index: A focus on alcohol, drugs, tobacco, and gambling. *Subst Abuse*. 2 janv 2016;37(1):168- 75.
105. Fry CL, Lintzeris N. Psychometric properties of the Blood-borne Virus Transmission Risk Assessment Questionnaire (BBV-TRAQ). *Addiction*. 1 févr 2003;98(2):171- 8.
106. Karila L, Seringe E, Reynaud AB and M. The Reliability and Validity of the French Version of the Cocaine Craving Questionnaire- Brief. *Current Pharmaceutical Design*. 2011.
107. Radloff LS. The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas*. juin 1977;1(3):385- 401.
108. The Wender Utah Rating Scale: an aid in the retrospective diagnosis of childhood attention deficit hyperactivity disorder [published erratum appears in *Am J Psychiatry* 1993 Aug;150(8):1280]. *Am J Psychiatry*. 1 juin 1993;150(6):885- 90.
109. Bernaud J-L. Introduction à la psychométrie. Paris: Dunod; 2007.
110. Carrieri MP, Roux P, Cohen J, Ravaux I, Dellamonica P, Protopopescu C, et al. Self-reported side effects in buprenorphine and methadone patients receiving antiretroviral therapy: results from the MANIF 2000 cohort study: Self-reported side effects in methadone and buprenorphine patients. *Addiction*. déc 2010;105(12):2160- 8.
111. Comer SD, Ashworth JB, Foltin RW, Johanson CE, Zacny JP, Walsh SL. The role of human drug self-administration procedures in the development of medications. *Drug Alcohol Depend*. juill 2008;96(1- 2):1- 15.
112. Deery HA, Love AW. The Driving Expectancy Questionnaire: development, psychometric assessment and predictive utility among young drink-drivers. *J Stud Alcohol*. mars 1996;57(2):193- 202.

113. Morean ME, de Wit H, King AC, Sofuoglu M, Rueger SY, O'Malley SS. The drug effects questionnaire: psychometric support across three drug types. *Psychopharmacology (Berl)*. mai 2013;227(1):177- 92.
114. King AC, de Wit H, McNamara PJ, Cao D. Rewarding, Stimulant, and Sedative Alcohol Responses and Relationship to Future Binge Drinking. *Arch Gen Psychiatry*. 4 avr 2011;68(4):389.
115. Reed SC, Levin FR, Evans SM. Alcohol increases impulsivity and abuse liability in heavy drinking women. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2012;20(6):454- 65.
116. Evans SM, Levin FR. The effects of alprazolam and buspirone in light and moderate female social drinkers. *Behav Pharmacol*. 2002;13(5- 6):427-439.
117. Dlugos AM, Hamidovic A, Hodgkinson C, Shen PH, Goldman D, Palmer AA, et al. OPRM1 gene variants modulate amphetamine-induced euphoria in humans. *Genes Brain Behav*. 1 mars 2011;10(2):199- 209.
118. Evans SM, Bisaga A. Acute Interaction of Baclofen in Combination With Alcohol in Heavy Social Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res*. 1 janv 2009;33(1):19- 30.
119. Comer SD, Sullivan MA, Walker EA. Comparison of Intravenous Buprenorphine and Methadone Self-Administration by Recently Detoxified Heroin-Dependent Individuals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 déc 2005;315(3):1320- 30.
120. Comer SD, Walker EA, Collins ED. Buprenorphine/naloxone reduces the reinforcing and subjective effects of heroin in heroin-dependent volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 oct 2005;181(4):664- 75.
121. Johnson BA, Roache JD, Ait-Daoud N, Wallace C, Wells L, Dawes M, et al. Effects of isradipine, a dihydropyridine-class calcium-channel antagonist, on d-methamphetamine's subjective and reinforcing effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1 juin 2005;8(2):203- 13.
122. Harris DS, Baggott M, Mendelson JH, Mendelson JE, Jones RT. Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 août 2002;162(4):396- 405.
123. Webster LR, Johnson FK, Stauffer J, Setnik B, Ciric S. Impact of Intravenous Naltrexone on Intravenous Morphine-Induced High, Drug Liking, and Euphoric Effects in Experienced, Nondependent Male Opioid Users. *Drugs RD*. sept 2011;11(3):259.
124. Sofuoglu M, Herman AI, Li Y, Waters AJ. Galantamine attenuates some of the subjective effects of intravenous nicotine and improves performance on a Go No-Go task in abstinent cigarette smokers: a preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)*. 1 déc 2012;224(3):413- 20.
125. Hamilton CM, Strader LC, Pratt JG, Maiese D, Hendershot T, Kwok RK, et al. The PhenX Toolkit: Get the Most From Your Measures. *Am J Epidemiol*. 1 août 2011;174(3):253- 60.

126. Elkader AK, Brands B, Callaghan R, Sproule BA. Exploring the relationship between perceived inter-dose opioid withdrawal and patient characteristics in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend.* 1 déc 2009;105(3):209- 14.
127. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine. 2012-300 mars 5, 2012.
128. Code de la santé publique - Article L1121-4.
129. Code de la santé publique - Article L1121-1.
130. Commission nationale de l'informatique et des libertés. Délibération n° 2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil du consentement exprès ou écrit de la personne concernée (MR-003).
131. Rubinsky AD, Dawson DA, Williams EC, Kivlahan DR, Bradley KA. AUDIT-C Scores as a Scaled Marker of Mean Daily Drinking, Alcohol Use Disorder Severity, and Probability of Alcohol Dependence in a U.S. General Population Sample of Drinkers. *Alcohol Clin Exp Res.* 1 août 2013;37(8):1380- 90.
132. R. J Mokken. *A Theory and Procedure of Scale Analysis : With Applications in Political Research.* Mouton: De Gruyter; 1971. 364 p.

Annexes

Tableaux de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 telle que modifiée par le Protocole de 1972, au 22 avril 2017

Liste des substances inscrites au Tableau I

Acétorphine	acétyltétrahydro-3- <i>O</i> - (1-hydroxy-1-méthylbutyl)-7 α <i>endo</i> -éthéno-5,14 tétrahydro-orphavine
Acétyl- <i>alpha</i> -méthylfentanyl	<i>N</i> -[(α -méthylphénéthyl)-1 pipéridyl-4] acétanilide
Acétylfentanyl	<i>N</i> -phényl- <i>N</i> -[1-(2-phényléthyl)-4-pipéridinyl]acétamide
Acétylméthadol	acétoxy-3 diméthylamino-6 diphényl-4,4 heptane
AH-7921	3,4-dichloro- <i>N</i> -{[1-(diméthylamino)cyclohexyl]méthyl} benzamide
Alfentanil	<i>N</i> -[(éthyl-4 oxo-5 dihydro-4,5 1 <i>H</i> -tétrazolyl-1)-2 éthyl]-1 (méthoxyméthyl)-4 pipéridyl-4] propionanilide
Allylprodine	allyl-3 méthyl-1 phényl-4 propionoxy-4 pipéridine
Alphacétylméthadol	α -acétoxy-3 diméthylamino-6 diphényl-4,4 heptane
Alphaméprodine	α -éthyl-3 méthyl-1 phényl-4 propionoxy-4 pipéridine
Alphaméthadol	α -diméthylamino-6 diphényl-4,4 heptanol-3
<i>alpha</i> -méthylfentanyl	<i>N</i> -[(α -méthylphénéthyl)-1 pipéridyl-4] propionanilide
<i>alpha</i> -méthylthiofentanyl	<i>N</i> -[[méthyl-1 (thiényl-2)-2 éthyl]-1 pipéridyl-4] propionanilide
Alphaprodine	α -diméthyl-1,3 phényl-4 propionoxy-4 pipéridine
Aniléridine	ester éthylique de l'acide <i>p</i> -aminophénéthyl-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4
Benzéthidine	ester éthylique de l'acide (benzyloxy-2 éthyl)-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4
Benzylmorphine	benzyl-3 morphine
Bétacétylméthadol	β -acétoxy-3 diméthylamino-6 diphényl-4,4 heptane
<i>beta</i> -hydroxyfentanyl	<i>N</i> -[(β -hydroxyphénéthyl)-1 pipéridyl-4] propionanilide
<i>beta</i> -hydroxy méthyl-3 fentanyl	<i>N</i> -[(β -hydroxyphénéthyl)-1 méthyl-3- pipéridyl-4] propionanilide
Bétaméprodine	β -éthyl-3-méthyl-1 phényl-4-propionoxy-4 pipéridine
Bétaméthadol	β -diméthylamino-6-diphényl-4,4 heptanol-3
Bétaprodine	β -diméthyl-1,3 phényl-4 propionoxy-4 pipéridine
Bézitramide	(cyano-3 diphénylpropyl-3,3)-1 (oxo-2 propionyl-3 benzimidazoliny-1)-4 pipéridine
Butyrate de dioxaphétyl	morpholino-4 diphényl-2,2 butyrate d'éthyle
Butyrfentanyl	<i>N</i> -phényl- <i>N</i> -[1-(2-phényléthyl)-4 -pipéridinyl]butanamide

Annexe 1 : Substances inscrites au tableau I, d'après la Convention unique sur les stupéfiants de 1961

Cannabis et résine de cannabis et extraits et teintures de cannabis	
Cétobémidone	<i>m</i> -hydroxyphényl-4 méthyl-1 propionyl-4 pipéridine
Clonitazène	(<i>p</i> -chlorobenzyl)-2 diéthylaminoéthyl-1 nitro-5 benzimidazole
Coca (feuille de)	
Cocaïne	ester méthylique de la benzoylecgonine
Codoxime	dihydrocodéinone carboxyméthylloxime-6
Concentré de paille de pavot (Matière obtenue lorsque la paille de pavot a subi un traitement en vue de la concentration de ses alcaloïdes, lorsque cette matière est mise dans le commerce.) (L'expression "paille de pavot" désigne toutes les parties (à l'exception des graines) du pavot à opium, après fauchage.)	
Désomorphine	dihydrodésosymorphine
Dextromoramide	(+)[méthyl-2 oxo-4 diphenyl-3,3 (pyrrolidiny-1)-4 butyl]-4 morpholine
Diampromide	<i>N</i> -[(méthylphénéthylamino)-2 propyl] propionanilide
Diéthylthiambutène	diéthylamino-3 di-(thiényl-2')-1,1 butène-1
Difénoxine	acide (cyano-3 diphenyl-3,3 propyl)-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4
Dihydroétorphine	dihydro-7,8 α -7 [(<i>R</i>)-hydroxy-1 méthyl-1 butyl] <i>endo</i> -éthéno-6,14 tétrahydro-oripavine
Dihydromorphine	
Diménoxadol	diméthylaminoéthyl-2 éthoxy-1 diphenyl-1,1 acétate
Dimépheptanol	diméthylamino-6 diphenyl-4,4 heptanol-3
Diméthylthiambutène	diméthylamino-3 di-(thiényl-2')-1,1 butène-1
Diphénoxylate	ester éthylique de l'acide (cyano-3 diphenyl-3,3 propyl)-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4
Dipipanone	diphenyl-4,4 pipéridine-6 heptanone-3
Drotébanol	hydroxy-14 dihydro thébainol-6 β éther méthylique-4
Ecgonine, ses esters et dérivés qui sont transformables en ecgonine et cocaïne	
Éthylméthylthiambutène	éthylméthylamino-3 di-(thiényl-2')-1,1 butène-1
Étonitazène	(diéthylaminoéthyl)-1 <i>p</i> -éthoxybenzyl-2 nitro-5 benzimidazole

*Tableaux de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961
telle que modifiée par le Protocole de 1972*

Étorphine	(hydroxy-1 méthyl-1 butyl)-7 α <i>endo</i> -éthéno-6,14 tétrahydrooripavine
Étoxéridine	ester éthylique de l'acide [(hydroxy-2 éthoxy)-2 éthyl]-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4
Fentanyl	phénéthyl-1 <i>N</i> -propionylanilino-4 pipéridine
Furéthidine	ester éthylique de l'acide (tétrahydrofurfiaryloxyéthyl-2)-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4
Héroïne	diacétylmorphine
Hydrocodone	dihydrocodéinone
Hydromorphinol	hydroxy-14 dihydromorphine
Hydromorphone	dihydromorphinone
Hydroxypéthidine	ester éthylique de l'acide <i>m</i> -hydroxyphényl-4 méthyl-1 pipéridine carboxylique-4
Isométhadone	diméthylamino-6 méthyl-5 diphényl-4,4 hexanone-3
Lévométhorphane ^a	(-)-méthoxy-3 <i>N</i> -méthylmorphinane
Lévomoramide	(-)-[méthyl-2 oxo-4 diphényl-3,3 (pyrrolidinyl-1)-4 butyl]-4 morpholine
Lévophénacylmorphane	(-)-hydroxy-3 <i>N</i> -phénacylmorphinane
Lévorphanol ^a	(-)-hydroxy-3 <i>N</i> -méthylmorphinane
Métazocine	hydroxy-2' triméthyl-2,5,9 benzomorphane-6,7
Méthadone	diméthylamino-6 diphényl-4,4 heptanone-3
Méthadone, intermédiaire de la	cyano-4 diméthylamino-2 diphényl-4,4 butane
Méthyl-désorphine	méthyl-6 Δ^6 -désoxymorphine
Méthyl-dihydromorphine	méthyl-6 dihydromorphine
3-méthylfentanyl	<i>N</i> -(3-méthyl-1-phénéthyl-4-pipéridyl)propionanilide
Méthyl-3 thiofentanyl	<i>N</i> -[méthyl-3 [(thiényl-2)-2 éthyl]-1 pipéridyl-4] propionanilide
Métopon	méthyl-5 dihydromorphinone
Moramide, intermédiaire de la	acide méthyl-2 morpholino-3 diphényl-1,1 propane carboxylique-1
Morphéridine	ester éthylique de l'acide (morpholino-2 éthyl)-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4
Morphine	
Morphine méthobromide et autres dérivés morphiniques à azote pentavalent	
MPPP	propionate (ester) de méthyl-1 phényl-4 pipéridinol-4
MT-45	1-cyclohexyl-4-(1,2 diphényléthyl)pipérazine

Liste des substances inscrites au Tableau II

Dénominations communes internationales (DCI)	Autres noms communs ou vulgaires	Désignation chimique
	α -pyrrolidinovalérophénone, α -PVP	1-phényl-2-(pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one
Amfétamine	amphétamine	(=)- α -méthylphénéthylamine
Amineptine		acide 7-[(10,11-dihydro-5H- dibenzo[α,δ]cycloheptène-5-yl)amino] heptanoïque
	N-benzylpipérazine, BZP	1-benzylpipérazine
	2C-B	4-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine
Dexamfétamine	dexamphétamine	(+)- α -méthylphénéthylamine
Dronabinol*	<i>delta</i> / α -9- tétrahydro- cannabinol et ses variantes stéréochimiques	(6 α R,10 α R)-tétrahydro-6 α ,7,8,10 α triméthyl-6,6,9 pentyl-3 δ H- dibenzo[β,δ]pyrane ol-1
	éthylone	1-(2H-1,3-benzodioxol-5-yl)-2- (éthylamino)propan-1-one
	éthylphénidate	éthyl phényl(pipéridin-2-yl)acétate
	5F-APINACA (5F-AKB-48)	N-(adamantan-1-yl)-1-(5-fluoropentyl)- 1H-indazole-3-carboxamide
Fénétylline		[[α -méthylphénéthyl)amino]-2 éthyl-7 théophylline
	GHB	acide γ -hydroxybutyrique
Lévamfétamine	lévamphétamine	(-)-(R)- α -méthylphénéthylamine
	lévométhamphétamine	(-)-diméthyl-N, α -phénéthylamine
	4-méthylethcathinone (4-MEC)	2-(éthylamino)-1- (4-méthylphényl)propan-1-one
Mécloqualone		(<i>o</i> -chlorophényl)-3 méthyl-2 (3H)- quinazolinone-4
	méphédroné, 4-méthylméthcathinone	(RS)-2-(méthylamino)-1- (4-méthylphényl)propan-1-one
Métamfétamine	méthamphétamine	(+)-(S)-N, α -diméthylphénéthylamine
Méthqualone		méthyl-2 <i>o</i> -tolyl-3 3H-quinazolinone-4
	méthoxétamine, MXE	2-(éthylamino)-2-(3-méthoxyphényl) cyclohexanone
	3,4-méthylènedioxypropy- valérone, MDPV	(RS)-1-(benzo[δ][1,3]dioxol-5-yl)-2- (pyrrolidin-1-yl)pentan-1-one

Annexe 2 : Substances inscrites au tableau II, d'après la Convention sur les substances psychotropes de 1971

« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »

**Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste
des substances classées comme stupéfiants**

(Version consolidée du 15 juin 2017)

Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L.626, L.627, R.5149 et suivants,

Article 1

Sont classées comme stupéfiants les substances et préparations mentionnées dans les annexes au présent arrêté.

Article 2

Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal Officiel de la République française.

Fait à Paris, le 22 février 1990.

Pour le ministre et par délégation:
Le directeur de la pharmacie
et du médicament,
M.-T. FUNEL

ANNEXE I

Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;
- leurs isomères, sauf exception expresse, dans tous les cas où ils peuvent exister, conformément à la formule chimique correspondante desdites substances ;
- les esters et éthers desdites substances ou isomères à moins qu'ils ne soient inscrits à une autre annexe, dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- les sels desdites substances, de leurs isomères, de leurs esters et éthers dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- les préparations renfermant les produits ci-dessus mentionnés à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous ;

Acétophène

Acétylalphaméthylfentanyl

Acétylfentanyl (42)

Acétylméthadol

AH-7921 ou 3,4-dichloro-N-[1-(diméthylamino)cyclohexyl]méthyl]benzamide (41)

Alfentanil

Allyprodine

Alphacétylméthadol

Alphaméprodine

Alphaméthadol

Alphaméthylfentanyl

Alpha-méthylthiofentanyl

Alphaprodine

Anilédine

Benzéthidine

Annexe 3 : Liste des substances classées comme stupéfiants, d'après le JORF

« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »

Benzylmorphine
Béta-hydroxyfentanyl
Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl
Bétacétylméthadol
Bétaméprodine
Bétaméthadol
Bétaprodine
Beztramide
Butyrate de dioxaphétyl
Cannabis et résine de cannabis
Cétobémidone
Clonitazène
Coca, feuille de
Cocaïne
Codoxime
Concentré de paille de pavot ou matière obtenue lorsque la paille de pavot a subi un traitement en vue de la concentration de ses alcaloïdes (capsules, tiges)
Désomorphine
Dextromoramide
Diampromide
Diéthylthiambutène
Difénoxine
Dihydroétorphine (13)
Dihydromorphine
Diménoxadol
Dimépheptanol
Diméthylthiambutène
Diphénoxylate, à l'exception des préparations orales en renfermant par dose unitaire, une quantité maximale de 2,5 mg calculés en base en association avec une quantité d'au moins 0,025 mg de sulfate d'atropine
Dipipanone
Drotébanol
Ecgonine, ses esters et ses dérivés transformables en ecgonine et cocaïne
Ethylméthylthiambutène
Etonitazène
Etorphine
Etoxéridine
Fentanyl
Furéthidine
Héroïne
Hydrocodone
Hydromorphinol
Hydromorphone
Hydroxypéthidine
Isométhadone
Lévométhorphan, à l'exception de son isomère dextrogyre ou dextrométhorphan

Lévomoramide
Lévophénacylmorphane
Lévorphanol, à l'exception de son isomère dextrogyre ou dextrorphan
Métazodine
Méthadone et son intermédiaire ou cyano-4 diméthylamino-2 diphenyl-4,4 butane
Méthylidésorphine
Méthylidhydromorphine
Méthyl-3-thiofentanyl
Méthyl-3-fentanyl
Métopon
Moramide (intermédiaire du) ou acide méthyl-2 morpholino-3 diphenyl-1,1 propane carboxylique
Morphéridine
Morphine (y compris les préparations d'opium en renfermant plus de 20 p. 100 exprimé en base anhydre et les dérivés morphiniques à azote pentavalent tel méthobromure, N-oxymorphine, N-oxycodéline), à l'exception des éthers nommément mentionnés à l'annexe II et des préparations relevant d'un autre classement
MPPP ou propionate de méthyl-1 phényl-4 pipéridinyle-4
MT-45 ou 1-cyclohexyl-4-(1,2-diphényléthyl) pipérazine (42)
Myrophine
Nicomorphine
Noracyméthadol
Norlévorphanol
Norméthadone
Normorphine
Norpanone
Opium (y compris les préparations d'opium et de papaver somniferum renfermant jusqu'à 20 p. 100 de morphine calculée en base anhydre, à l'exception des préparations relevant d'un autre classement)
Orpavine (26)
Oxycodone
Oxymorphone
Para-fluorofentanyl
PEPAP ou acétate de phényl-1 phényl-4 pipéridinyle-4
Péthidine et ses intermédiaires A (cyano-4 méthyl-1 phényl-4 pipéridine) B (ester éthylique de l'acide phényl-4 pipéridine carboxylique-4) et C (acide méthyl-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4)
Phénadoxone
Phénampromide
Phénazodine
Phénomorphane
Phénopéridine
Piminodine
Pitramide
Proheptazine
Propéridine
Racéméthorphan
Racémoramide
Racémorphane

ANNEXE III

Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;
- leurs stéréo-isomères, dans tous les cas où ils peuvent exister conformément à la désignation chimique spécifiée, pour les substances précédées d'un astérisque (13) ;
- leurs sels dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- les préparations de ces substances, à l'exception de celle nommément désignées ci-dessous ;

2-CB ou 4-bromo-2,5 diméthoxyphénylamine (8)

25B-NBOMe ou 2C-B-NBOMe ou 2-(4-bromo-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl)éthanamine ou 4- Bromo-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phénylamine (41)

25C-NBOMe ou 2C-C-NBOMe ou 2-(4-chloro-2,5-diméthoxyphényl)-N-(2-méthoxybenzyl)éthanamine ou 4- Chloro-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phénylamine (41)

25I-NBOMe ou 2C-I-NBOMe ou 4-Iodo-2,5-diméthoxy-N-(2-méthoxybenzyl)phénylamine (41)

4,4'-DMAR ou 4,4'-diméthylaminorex ou para-méthyl-4-méthylaminorex ou 4,5-dihydro-4-méthyl-5-(4-méthylphényl)-2-oxazolamine (42)

4-MTA ou γ -méthyl-4-méthylthiophénylamine (8)

α -PVP ou alpha-pyrrolidinovalérophénone ou 1-phényl-2-(1-pyrrolidinyl)-1-pentanone (42)

Amphétamine, à l'exception de la préparation présentée en comprimés et renfermant par comprimé : sulfate d'amphétamine 0,005 g, phénobarbital 0,100 g

« A TITRE INDICATIF – SEUL LE TEXTE DU JOURNAL OFFICIEL FAIT FOI »

Amineptine (21)
Benzphétamine, à l'exception de ses préparations autres qu'injectables
*Briamfétamine
* Cathinone
*DET ou N,N-diéthyltryptamine
Dexamfétamine
*DMA ou di-diméthoxy-2,5 α -méthylphényléthylamine
*DMHP ou hydroxy-1 (diméthyl-1,2 heptyl)-3 tétrahydro-7,8,9,10 triméthyl-6,6,9 6H-dibenzo(b,d) pyranne
*DMT ou N,N-diméthyltryptamine
*DOET ou di-diméthoxy-2,5 éthy-4 α -méthylphényléthylamine
*Étocyclidine ou PCE
Etlamfétamine
*Etryptamine (3)
Fénétylline
GHB ou acide gamma-hydroxybutyrique, à l'exception des préparations injectables (8)
Levamfétamine
Lévométhamphétamine
*Lysergide ou LSD-25
*MDMA ou di N, α -diméthyl (méthylénedoxy)-3,4 phényléthylamine
Mécloqualone
*Mescaline
*MMDA ou méthoxy-2 α -méthyl (méthylénedoxy)-4,5 phényléthylamine
Méfénorex et ses sels, à l'exception des préparations autres qu'injectables
Méthamphétamine et son racémate
Méthaqualone
Méthoxétamine (37) (42)
Méthyphénidate
*Méthy-4 aminorex
*N-hydroxyténamfétamine
*N-éthylténamphétamine (MDEA)
*Parahexyl
Pentazocine
Phencyclidine
Phendimétrazine
Phenmétrazine
Phentermine ou α,α -diméthylphénétylamine (32)
*PMA ou p-méthoxy α -méthylphényléthylamine
PMMA ou para-méthoxyméthamphétamine ou para-méthoxyméthylamphétamine (42)
*Psilocine
*Psilocybine
*Rollcyclidine ou PHP ou PCPY
Sécobarbital
*STP ou DOM ou amino-2(diméthoxy-2,5 méthyl-4)phényl-1 propane
*Tenamfétamine ou MDA

■ Critères de l'abus d'une substance

A. Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement Ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- (1) utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères)
- (2) utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance)
- (3) problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (p. ex., arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance)
- (4) utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres)

B. Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la Dépendance à une substance.

Annexe 4 : Critères de l'abus d'une substance, d'après le DSM-IV-TR

■ Critères de dépendance à une substance

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- (1) tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - (a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - (b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
- (2) sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - (a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique)
 - (b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- (3) la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- (4) il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- (5) beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex., consultation de nombreux médecins ou déplacement sur (de longues distances), à utiliser le produit (p. ex., fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets
- (6) des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- (7) l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool)

Spécifier si :

Avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c.-à-d. des items 1 ou 2)

Sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage (c.-à-d. tant de l'item 1 que de l'item 2)

Stimulant Use Disorder

Diagnostic Criteria

- A. A pattern of amphetamine-type substance, cocaine, or other stimulant use leading to clinically significant impairment or distress, as manifested by at least two of the following, occurring within a 12-month period:
1. The stimulant is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended.
 2. There is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control stimulant use.
 3. A great deal of time is spent in activities necessary to obtain the stimulant, use the stimulant, or recover from its effects.
 4. Craving, or a strong desire or urge to use the stimulant.
 5. Recurrent stimulant use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home.
 6. Continued stimulant use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of the stimulant.
 7. Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of stimulant use.
 8. Recurrent stimulant use in situations in which it is physically hazardous.
 9. Stimulant use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the stimulant.
 10. Tolerance, as defined by either of the following:
 - a. A need for markedly increased amounts of the stimulant to achieve intoxication or desired effect.
 - b. A markedly diminished effect with continued use of the same amount of the stimulant.
- Note:** This criterion is not considered to be met for those taking stimulant medications solely under appropriate medical supervision, such as medications for attention-deficit/hyperactivity disorder or narcolepsy.
11. Withdrawal, as manifested by either of the following:
 - a. The characteristic withdrawal syndrome for the stimulant (refer to Criteria A and B of the criteria set for stimulant withdrawal, p. 569).
 - b. The stimulant (or a closely related substance) is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms.

Annexe 6 : Critères des troubles liés à l'utilisation des stimulants, d'après le DSM-5

Instructions: This questionnaire asks about how you are feeling after taking the substance that was given to you. Please draw a mark on the line to show how strongly you are feeling each of the following effects *right now*. You can mark anywhere on the line, but please draw a vertical line (one that goes straight up and down).

Let's look at an example first.

EXAMPLE: Do you feel dizzy right now?

If you do not feel dizzy, draw a line at NOT AT ALL. If you feel very dizzy, draw a line at EXTREMELY. If you feel somewhere in between, you can draw a mark anywhere along the line between NOT AT ALL and EXTREMELY to indicate how dizzy you are. For example, if you feel a little dizzy, you might draw a line that looks something like the example below.



1. Do you FEEL a drug effect right now?



2. Are you HIGH right now?



3. Do you DISLIKE any of the effects you are feeling right now?



4. Do you LIKE any of the effects you are feeling right now?



5. Would you like MORE of the drug you took, right now?



Questionnaire sur les effets d'une substance (DEQ-5-Fr)

Instructions :

Ce questionnaire vous demande ce que vous ressentez après avoir pris la substance que l'on vous a donné.

Veuillez tracer sur la ligne un trait vertical correspondant à ce que vous ressentez **en ce moment même** pour chacun des effets décrits. Vous pouvez placer cette marque verticale où vous le souhaitez sur la ligne.

Exemple : En ce moment même, avez-vous la tête qui tourne ?

Si vous n'avez pas du tout la tête qui tourne, vous tracerez un trait vertical **sur** la ligne sous PAS DU TOUT.

Si vous avez la tête qui tourne énormément, vous tracerez votre trait **sur** la ligne sous ENORMEMENT.

Si votre état se situe entre ces deux extrêmes, vous choisirez un point entre les deux.

- Par exemple si vous avez la tête qui tourne **un peu**, vous pourrez placer votre trait comme ci-dessous :

PAS DU TOUT _____ ENORMEMENT
|

Questionnaire :

1- En ce moment même, **ressentez-vous** un effet de la substance ?

PAS DU TOUT _____ ENORMEMENT

2- En ce moment même, ressentez-vous **une « montée » / euphorie** ?

PAS DU TOUT _____ ENORMEMENT

3- En ce moment même, **trouvez-vous désagréable** un ou plusieurs effets que vous ressentez ?

PAS DU TOUT _____ ENORMEMENT

4- En ce moment même, **trouvez-vous agréable** un ou plusieurs effets que vous ressentez ?

PAS DU TOUT _____ ENORMEMENT

5- En ce moment même, aimeriez-vous prendre **plus** de cette substance ?

PAS DU TOUT _____ ENORMEMENT

FICHE D'INFORMATION RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Participants

Validation d'un test psychométrique : questionnaire sur les effets d'une substance – Drug Effects Questionnaire

VERSION N°1.0 DU 22/02/2016

N° Gestionnaire	N°CNIL
C15-96	1915961v0

Organisme responsable : Inserm ITMO Santé Publique Pôle Recherche Clinique (PRC) Biopark, Bâtiment A 8 rue de la Croix Jarry 75013 Paris	Responsable de la recherche : Perrine, ROUX, CR1 Fonction : Chercheur Santé Publique Unité Inserm d'affiliation : U912 Omar HANAFIA Fonction : Interne en Pharmacie Adresse : Sesstim - UMR912 Faculté de Médecine 27 bd Jean Moulin 13385 Marseille cedex 5 Tel : 04 91 32 47 62 Fax : 04 96 10 28 99 Email : perrine.roux@inserm.fr
---	--

1. INFORMATION A L'ATTENTION DU PARTICIPANT POUR COLLECTE DE DONNEES ANONYMES

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à la recherche intitulée :

Validation d'un test psychométrique : questionnaire sur les effets d'une substance – Drug Effects Questionnaire

L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) est gestionnaire de cette recherche.

Le chercheur Perrine Roux en charge de la recherche (Unité U912 Inserm - ☎ 0491324762) ou votre médecin prescripteur sont à votre disposition pour vous présenter la recherche, pour répondre à toutes vos questions et pour vous expliquer ce que vous ne comprendriez pas.

1. INFORMATION

Ce document a pour but de vous fournir les informations écrites nécessaires à votre décision. Nous vous remercions de le lire attentivement. N'hésitez pas à poser des questions au chercheur si vous voulez plus d'informations. Vous pouvez prendre le temps pour réfléchir à votre participation à cette recherche.

Votre participation est volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Si vous décidez de ne pas participer à la recherche, vous n'aurez pas à vous justifier.

2. CADRE GENERAL ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

Cette étude vise à valider un questionnaire afin de le rendre utilisable dans des études ou même par des professionnels de santé. Il s'agit d'un questionnaire de mesure des effets ressentis par une personne lorsqu'elle consomme une substance psycho-active (un médicament ou une drogue). À travers 7 séries de questions, ce document vise à comprendre ce que la personne ressent en termes d'effet agréable, désagréable, de désir de consommer à nouveau cette substance.

Ce questionnaire a déjà été validé en anglais et sa validation en français va consister à comparer les réponses que vous apporterez par rapport à d'autres questionnaires déjà validés en français. Toutes les réponses que vous donnez seront complètement anonymes.

3. DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

Dans le cadre de cette étude, le responsable scientifique vous fera remplir un questionnaire constitué de plusieurs sections dont une section faite de ces 5 questions sur les effets ressentis après la prise de votre médicament. Le questionnaire dure environ 15 minutes et est anonyme.

Durée de votre participation : 15 minutes

4. DROIT D'ETRE INFORME DES RESULTATS GLOBAUX

Vous pourrez si vous le souhaitez être informé(e) des résultats globaux de la recherche à l'issue de celle-ci, en contactant votre médecin prescripteur ou le chercheur Perrine Roux au Sesstim - UMR912, Faculté de Médecine, 27 bd Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 5, conformément au dernier alinéa de l'article L.1122-1 du Code de la Santé Publique.

Les résultats de cette recherche peuvent être présentés à des congrès ou dans des publications scientifiques.

Pour des raisons de confidentialité nous ne vous faisons pas signer un consentement. Le fait que vous remplissiez le questionnaire témoigne de votre consentement à cette recherche.

Cette recherche a reçu un avis favorable du comité d'évaluation éthique de l'Inserm/IRB00003888 le 5 avril 2016.

5. CADRE LEGISLATIF DE LA RECHERCHE MEDICALE

Cette recherche est réalisée conformément aux dispositions légales en vigueur régissant les recherches médicales. Ainsi cette recherche est réalisée conformément aux dispositions :

- De la loi relative l'Informatique, aux fichiers et aux libertés
- Du Code de la Santé Publique

Pour pouvoir participer à cette recherche vous ne devez pas être placé sous sauvegarde de la justice, car la participation d'une personne placée sous sauvegarde de justice à une recherche est strictement interdite par la loi.

Questionnaire de validation du DEQ-5-Fr

CODE D'ANONYMAT : /__/_//__/_/

MÉDECIN : _____

Durée du traitement : /__/_/ mois

Posologie du traitement : _____mg

1. Caractéristiques sociales et démographiques - DEM

DEM1. Sexe ?

- 0 Homme
 1 Femme
 2 Transgenre
 NR

DEM2. Quelle est votre âge ? /__/_/ NR

DEM3. Quel est votre niveau d'étude ?

- 0 Inférieur au baccalauréat
 1 Supérieur ou égal au baccalauréat
 NR

DEM4. Avez-vous actuellement un emploi ?

- 0 Non 1 Oui NR

DEM5. Actuellement, vivez-vous en couple ?

- 0 Non 1 Oui NR

DEM6. Êtes-vous propriétaire ou locataire du logement que vous occupez actuellement ?

- 0 Non 1 Oui NR

DEM7. Diriez-vous que votre logement actuel est :

- 0 Pas du tout confortable
 1 Peu confortable
 2 Assez confortable
 3 Très confortable
 NR

OTI. Au cours du dernier mois, quelle a été votre consommation de drogues ?

Liste de produits	Combien de jours par mois ?	Combien de fois/jour, pour un jour moyen?	Par injection ?	Comment ? (Principal mode de consommation) 1= voie orale 2= sniffing 3=voie fumée 4= injection
Héroïne	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Buprénorphine (1)	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Méthadone	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Morphine (2)	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Autres opiacés (3)	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Cocaïne	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Crack ou free base	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Speedball	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Amphétamines (4)	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Méthylphénidate (5)	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Benzodiazépines (6)	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Kétamine	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Hallucinogènes (7) le(s)quel(s) ?	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /
Cannabis (8)	/ _ _ /	/ _ _ /	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui	/ _ /

(1) e.g. Subutex®, Temgésic®, Suboxone®, ...

(2) e.g. Skenan®, Moscontin®, Lamaline®

(3) e.g. péthidine, codéine, Dinacode®, Néo-codion®, Dafalgan® codéine ...

(4) e.g. speed, MDMA, ecstasy

(5) e.g. Ritaline®, Concerta®, Quasym®

(6) e.g. Lexomil®, Lysanxia®, Rivotril®, Seresta®, Tranxene®, Valium®, Xanax®

(7) e.g. Artane®, LSD/acide, champignons

(8) e.g. herbe, shit, joints, ...

3. Addiction à l'alcool - Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT-C)

ADA 1. Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?

- 0 jamais **aller à la question E1**
- 1 une fois par mois ou moins
- 2 2 à 4 fois par mois
- 3 2 à 3 fois par semaine
- 4 au moins 4 fois par semaine
- NR

ADA 2. Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez?

- 1 1 ou 2
- 2 3 ou 4
- 3 5 ou 6
- 4 7 ou 8
- 5 10 ou plus
- NR

ADA 3. Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus lors d'une occasion particulière ?

- 0 jamais
- 1 moins d'une fois par mois
- 2 une fois par mois
- 3 une fois par semaine
- 4 tous les jours ou presque
- NR

4. Effet indésirables, symptômes (EI)

Les questions qui suivent concernent votre santé. Je vais vous lire une liste de problèmes de santé. Veuillez répondre « OUI » si vous avez rencontré ce problème pendant le mois dernier.

Au cours des **4 dernières semaines**, concernant votre état de santé général avez-vous ressenti ces effets ?

- | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EI1. Fatigue/Perte d'énergie | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI2. Perte d'appétit | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI3. Amaigrissement | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI4. Troubles du sommeil | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI5. Fièvre | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI6. Sueurs Nocturnes | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI7. Inflammation de ganglions | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI8. Problèmes dentaires | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI9. Problèmes de vision/aux yeux | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI10. Problèmes d'ouïe/aux oreilles | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |

Au cours des **4 dernières semaines**, sur le plan cardio-respiratoire, avez-vous eu ?

- | | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EI11. Toux | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI12. Sifflements | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI13. Mal de gorge | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI14. Essoufflement (Respiration courte) | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI15. Douleurs du thorax | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI16. Palpitations cardiaques (tachycardie) | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI17. Chevilles gonflées | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |

Au cours des **4 dernières semaines**, sur le plan génito-urinaire, avez-vous eu ?

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EI18. Douleurs quand vous urinez | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI19. Manque de libido | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |

Au cours des **4 dernières semaines**, concernant votre appareil musculo-squelettique (muscles et squelette), avez-vous ressenti ?

- | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EI20. Douleurs articulaires/raideurs | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI21. Fractures osseuses | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI22. Douleurs musculaires | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |

Au cours des **4 dernières semaines**, sur le plan neurologique, avez-vous eu ?

- | | | | |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EI23. Maux de tête | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI24. Moment d'absence | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI25. Tremblements | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI26. Léthargie | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI27. Engourdissement/Fourmillement | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI28. Vertiges | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI29. Difficultés à marcher | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI30. Perte de mémoire | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |

Au cours des **4 dernières semaines**, sur le plan gastro-intestinal, avez-vous eu ?

- | | | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EI31. Nausées | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI32. Vomissements | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI33. Douleurs abdominales/d'estomac | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI34. Constipation | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI35. Diarrhées | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |

Au cours des **4 dernières semaines**, sur le plan psychiatrique, avez-vous eu ?

- | | | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EI36. Nervosité | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI37. Labilité émotionnelle | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI38. Agressivité | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI39. Agitation | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI40. Anxiété | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI41. Dépression | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI42. Irritabilité | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI43. Sautes d'humeur | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI44. Tics | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI45. Bruxisme | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI46. Attaque de panique | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI47. Hallucinations auditives/visuelles/tactiles | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI48. Colère | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |

Au cours des **4 dernières semaines**, sur le plan cutané/allergique, avez-vous eu ?

- | | | | |
|----------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EI49. Œdèmes | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI50. Réactions bulleuses | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI51. Réactions anaphylactiques | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI52. Réactions exfoliatrices | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI53. Éruptions cutanées/Boutons | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI54. Prurit | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI55. Rashes | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI56. Urticaire | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |
| EI57. Alopécie | <input type="checkbox"/> 0 Non | <input type="checkbox"/> 1 Oui | <input type="checkbox"/> 99 NR |

5. Questionnaire sur les effets d'une substance (DEQ-5-Fr)

Heure du remplissage du questionnaire :hmin

Heure de la dernière prise du médicament :hmin

Instructions :

Ce questionnaire vous demande ce que vous ressentez après avoir pris la substance que l'on vous a donné.

Veuillez tracer sur la ligne un trait vertical correspondant à ce que vous ressentez **en ce moment même** pour chacun des effets décrits. Vous pouvez placer cette marque verticale où vous le souhaitez sur la ligne.

Exemple : En ce moment même, avez-vous la tête qui tourne ?

Si vous n'avez pas du tout la tête qui tourne, vous tracerez un trait vertical **sur** la ligne sous PAS DU TOUT.

Si vous avez la tête qui tourne énormément, vous tracerez votre trait **sur** la ligne sous ENORMEMENT.

Si votre état se situe entre ces deux extrêmes, vous choisirez un point entre les deux.

- Par exemple si vous avez la tête qui tourne **un peu**, vous pourrez placer votre trait comme ci-dessous :

PAS DU TOUT ENORMEMENT

Questionnaire :

1- En ce moment même, **ressentez-vous** un effet de la substance ?

PAS DU TOUT ENORMEMENT

2- En ce moment même, ressentez-vous **une « montée » / euphorie** ?

PAS DU TOUT ENORMEMENT

3- En ce moment même, **trouvez-vous désagréable** un ou plusieurs effets que vous ressentez ?

PAS DU TOUT ENORMEMENT

4- En ce moment même, **trouvez-vous agréable** un ou plusieurs effets que vous ressentez ?

PAS DU TOUT ENORMEMENT

5- En ce moment même, aimeriez-vous prendre **plus** de cette substance ?

PAS DU TOUT ENORMEMENT

6. Cocaïne Craving Questionnaire (CCQ 10-item)

Indiquez si vous êtes d'accord ou non avec chacune des propositions suivantes en plaçant une croix (X) sur chaque ligne entre « pas du tout d'accord et entièrement d'accord ».

Plus vous mettrez votre croix près d'une des deux réponses, plus votre accord ou désaccord sera important.

Merci de répondre à chaque item.

Nous nous intéressons à ce que vous ressentez ou pensez en ce moment au fur et à mesure que vous remplissez ce questionnaire.

1) J'ai tellement envie de cocaïne que je peux presque en sentir le goût

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

2) J'ai une forte envie de cocaïne

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

3) Je vais prendre de la cocaïne dès que je peux

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

4) Je pense que, maintenant, je pourrais résister à prendre de la « coke »

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

5) J'ai une envie irrésistible de « coke » tout de suite

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

6) La seule chose que je veux prendre maintenant, c'est de la cocaïne

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

7) Je n'ai aucun désir de consommer de la cocaïne tout de suite

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

8) Tout serait parfait si je consommais de la cocaïne maintenant

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

9) Je consommerai de la cocaïne dès que j'en aurai l'occasion

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

10) Rien ne serait mieux que de prendre de la « coke » tout de suite

Pas du tout d'accord Entièrement d'accord

7. Évaluation globale du traitement (OTE)

Essayez de vous souvenir de comment vous vous sentiez **avant** le début du traitement de l'étude.

Depuis le début du traitement de l'étude, y a-t-il eu du changement dans VOTRE ETAT DE SANTE ?

Veillez indiquer s'il y a eu du changement en choisissant **UN** des énoncés suivants :

MIEUX



PAS DE CHANGEMENT



Si vous avez fait une croix dans la case **PAS DE CHANGEMENT** **ARRÊTEZ-VOUS LÀ.**

PIRE



Si vous avez coché **MIEUX**, jusqu'à quel point diriez-vous que VOTRE ETAT DE SANTE s'est amélioré depuis le début du traitement ?

Veillez choisir **UNE** des options suivantes :

- Légèrement amélioré
- Modérément amélioré
- Beaucoup amélioré
- Énormément amélioré

Si vous avez coché **PIRE**, jusqu'à quel point diriez-vous que VOTRE ETAT DE SANTE a empiré depuis le début du traitement ?

Veillez choisir **UNE** des options suivantes :

- Légèrement empiré
- Modérément empiré
- Beaucoup empiré
- Énormément empiré

Pôle Recherche Clinique
Biopark, bâtiment A, 8 rue de la Croix Jary
75013 Paris

Docteur Sophie Soria GUEGUEN
Tél : 01 44 23 61 05 / Fax : 01 44 23 61 26
soria.gueguen@inserm.fr

N°a. n°t : IS/PRC/SGDDG/2015-258
Réf CPS_CQ : n°38_23/2015

Madame Perrine ROUX
Inserm US12
Sesstim - UMR912
Faculté de Médecine
27 bd Jean Moulin
13385 MARSEILLE cedex 5

Paris, le 10 décembre 2015

Objet : Accord de l'Inserm pour se porter responsable de la recherche

N° Inserm : 015-06

Intitulé : Validation d'un test psychométrique : questionnaire sur les effets ressentis vis-à-vis d'une substance – Drug Effects Questionnaire

Madame,

Vous avez demandé à l'Inserm de se porter responsable du projet de recherche cité en objet. Après examen, je vous informe que l'Inserm porte un grand intérêt à votre recherche dans sa version n°0.1 en date du 4 décembre 2015 et accepte d'en assurer la prise en charge.

Votre projet est transmis à Carole PIERRART (01 44 23 67 26), chargée d'affaires réglementaires au sein de notre Pôle (PRC) qui prendra contact avec vous sous quinze jours pour vous accompagner dans les démarches d'obtention des autorisations. Des échanges rapides entre le PRC et vous-même ou vos collaborateurs sont nécessaires afin de vous permettre de débiter votre recherche dans les meilleurs délais. L'état d'avancement des démarches réglementaires vous sera communiqué régulièrement. Votre recherche ne pourra débiter qu'après obtention des avis et autorisations (CCTIRS, CNIL...).

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Par délégitation du Président Directeur Général de l'Inserm,



Soria GUEGUEN
Responsable Adjointe du Pôle Recherche Clinique

Copies : Carole PIERRART, Chef de projet PRC
Dominique NOBILE, DR de PACA

RÉCÉPISSÉ

DÉCLARATION NORMALE			
<table border="1"> <tr> <td style="background-color: #0056b3; color: white;">Numéro de déclaration</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1915961 v 0</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">du 24 décembre 2015</td> </tr> </table>	Numéro de déclaration	1915961 v 0	du 24 décembre 2015
Numéro de déclaration			
1915961 v 0			
du 24 décembre 2015			

Madame LEVY-MARCHAL Claire
INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA
RECHERCHE MEDICALE
POLE RECHERCHE CLINIQUE
8 RUE DE LA CROIX JARRY
75013 PARIS CEDEX 13

A LIRE IMPERATIVEMENT

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis à la CNIL un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement de données à caractère personnel.

La CNIL peut à tout moment vérifier, par courrier, par la voie d'un contrôle sur place ou en ligne, que ce traitement respecte l'ensemble des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Afin d'être conforme à la loi, vous êtes tenu de respecter tout au long de votre traitement les obligations prévues et notamment :

- 1) La définition et le respect de la finalité du traitement,
- 2) La pertinence des données traitées,
- 3) La conservation pendant une durée limitée des données,
- 4) La sécurité et la confidentialité des données,
- 5) Le respect des droits des intéressés : information sur leur droit d'accès, de rectification et d'opposition.

Pour plus de détails sur les obligations prévues par la loi « Informatique et Libertés », consultez le site Internet de la CNIL : www.cnil.fr

Organisme déclarant

Nom : INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE
MEDICALE

N° SIREN ou SIRET :
180008604 00015

Service :

Code NAF ou APE :
7219Z

Adresse : 8 RUE DE LA CROIX JARRY

TÉL : 01.44.23.60.55

Code postal : 75013

Fax : 01.44.23.61.26

Ville : PARIS CEDEX 13

Traitement déclaré

Finalité : VALIDATION D'UN TEST PSYCHOMETRIQUE : QUESTIONNAIRE SUR LES EFFETS RESSENTIS VIS-A-VIS D'UNE SUBSTANCE - DRUG EFFECTS QUESTIONNAIRE L'OBJECTIF PRINCIPAL EST DE VALIDER QUALITATIVEMENT ET QUANTITATIVEMENT UNE ECHELLE PSYCHOMETRIQUE, LE DEQ-5 TRADUITE DE L'ANGLAIS AU FRANCAIS. TOUTES LES DONNEES RECUEILLIES SERONT ANONYMES DE FACON IRREVERSIBLE, SANS POSSIBILITE DE REVENIR A L'IDENTITE DE L'USAGER.

Fait à Paris, le 24 décembre 2015

Par délégation de la commission



Isabelle FALQUE PIERROTIN
Présidente

Annexe 12 : Récépissé de la déclaration normale à la CNIL de notre étude

CEEI - IRB

Comité d'Evaluation Ethique
de l'Inserm

IRB00003888



Nos réf: CD/KM 16 - 24
Dossier suivi par :
Christine DOSQUET -CEEI
@ : ceei@inserm.fr

Mr Laurent KARILA
Hôpital Paul Brousse
Service d'Addictologie
Equipe du Pr Amine Benyamina
12 Avenue Paul Vaillant Couturier
94800 Villejuif

Paris, le 5 avril 2016

Pour faire valoir à qui de droit
Avis N°16-289

Monsieur,

Le Comité d'Evaluation Ethique de l'Inserm, Institutional Review Board (IRB00003888) de l'Inserm (IORG0003254, FWA00005831) a donné un avis favorable pour votre projet intitulé :

"Validation d'un test psychométrique : questionnaire sur les effets d'une substance – Drug Effects Questionnaire",

Le CEEI rappelle que l'investigateur s'engage à respecter le protocole déposé et à suivre ses recommandations.

Avec mes salutations distinguées,

Christine DOSQUET
Présidente du CEEI/IRB

Annexe 13 : Avis favorable du CEEI/IRB sur le projet du DEQ-5-Fr

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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

Mise en place d'un nouvel outil de pharmacie clinique dans la prise en charge des patients en addictologie : questionnaire sur les effets d'une substance - Drug Effects Questionnaire-5 - Fr

RÉSUMÉ :

Le pharmacien a la possibilité de mettre en place et de suivre des essais thérapeutiques et depuis 2016 il peut aussi, suivant la catégorie de recherche clinique concernée, en être l'investigateur principal. La recherche en pharmacie clinique est une des conditions du développement de cette discipline pharmaceutique. Par ailleurs, de par sa qualité de professionnel de santé il a aussi un devoir de prévention et de participation à la Réduction Des Risques (RDR) tant économiques que sanitaires.

La prise en charge des addictions et des dépendances s'inscrit dans cette politique de RDR et est une des priorités de santé publique car elles sont sources de nombreux effets délétères sanitaires, sociaux et économiques, tant pour les consommateurs que pour l'ensemble de la société. La cocaïne est une substance stimulante fortement addictogène et sa consommation est en constante expansion depuis une vingtaine d'années. Les stimulants sont des substances pour lesquelles il n'y a pas de traitement de substitution dans l'arsenal thérapeutique actuel.

Le travail contenu dans ce mémoire permet de valider un instrument de mesure de l'effet ressenti induit par les substances psychoactives, le DEQ-5-Fr, qui se présente sous la forme d'un questionnaire psychométrique court. Ce test permettra une évaluation et une adaptation posologique des molécules candidates à la substitution des psychoactifs. Ce test d'évaluation psychométrique une fois validé pourra, par sa simplicité et rapidité, être utilisé dans différentes études scientifiques, cliniques et essais thérapeutiques ou même dans l'exercice clinique quotidien par des professionnels de santé.

MOTS CLÉS : Pharmacie clinique, Addictologie, Projet de recherche clinique, Drug Effects Questionnaire, DEQ-5, Test psychométrique, Ressenti, Drogues,