



HAL
open science

Le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre la dépendance aux opiacés

Esteban Lopez

► **To cite this version:**

Esteban Lopez. Le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre la dépendance aux opiacés. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02883915

HAL Id: dumas-02883915

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02883915>

Submitted on 29 Jun 2020

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 juin 2020

PAR

Mr LOPEZ Esteban

Né(e) le 4 juin 1992 à Luxeuil-les-Bains

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Le rôle du pharmacien d'officine dans la lutte contre la dépendance aux
opiacés**

JURY :

Président : Mr LACARELLE Bruno, maitre de conférences, Pr/Dr en Pharmacie

Membres : Mme SOLAS Caroline, maitre de conférences, Pr/Dr en Pharmacie
Mme Chaussende Marie-Noelle, Dr en Pharmacie

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. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<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. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, 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 Danièle 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 Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

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.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

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-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

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 Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
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	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	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

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
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. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

Remerciements

A Monsieur le Professeur Bruno Lacarelle pour me faire l'honneur de présider ma thèse.

A Madame Le Professeur Caroline Solas d'avoir accepté de diriger cette thèse et pour l'aide apportée à la rédaction de celle-ci.

A Madame le Docteur Marie-Noelle Chaussende d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'avoir fait progresser dans ma pratique officinale.

A Clément et Claire, pour le soutien et les bons moments partagés depuis quelques années maintenant.

A Mme et Mr Genty de Beauvezet, pour le fait que votre porte soit toujours ouverte.

A Anselme, pour l'aide que tu m'as apporté à l'écriture de cette thèse, pour les cours de ski et surtout pour ces raccourcis de randonnées.

A Clément et Fabien, qui furent mes colocataires pendant ces années étudiantes, pour tous les moments et souvenirs partagés dans cet appartement à la décoration unique.

A Benoit, Isis, Syrielle, Lisa, Puaka d'avoir permis de faire passer ces années étudiantes plus rapidement.

A mes parents, pour tout.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Liste des tableaux	13
Liste des figures	14
Liste des annexes.....	15
Abréviations.	16
I- Introduction générale.	18
1- Historique	18
1.1- L’Opium : histoire et pratiques.	18
1.2- Les alcaloïdes de l’opium.	21
1.3- Histoire de la prise en charge des toxicomanies en France.....	22
2- Rappels pharmacologiques sur les opiacés	23
2.1- Pharmacodynamie des opioïdes.....	24
2.2- Pharmacocinétique des opioïdes.....	27
3- Législations pharmaceutiques.	28
4- Epidémiologie	31
4.1- Consommation d’opioïdes illicites	31
4.2- Consommation d’opioïdes licites.	33
4.2.1- Consommation d’opioïdes antalgiques.	33
4.2.2- Décès liés à la consommation d’antalgique opioïde	36
4.2.3- Abus et mésusage des antalgiques opioïdes.....	38
4.3- Les traitements de substitution aux opiacés.....	41
4.3.1- Estimation de la population de patients sous MSO	41
4.3.2- Le mésusage des MSO.....	42
4.3.3- Conséquence du mésusage des MSO.....	43
4.3.4- L’impact des MSO sur la santé publique.....	44
II- La dépendance aux opiacés.	46
1- Définition de la dépendance.....	46

2-	La dépendance aux opiacés	47
2.1-	Description de la dépendance.	47
2.2	Mécanismes de la dépendance aux opiacés	49
2.2-	Syndrome de sevrage.....	52
3-	Profils des usagers dépendants.....	54
3.1-	Héroïne	54
3.2-	Usage abusifs des opioïdes.	55
3.3-	Patients sous prescription d'opioïdes antalgiques au long cours.....	56
3.4-	Patients dépendants aux opioïdes nécessitant un traitement antalgique.....	58
3.5-	Patients sous TSO.....	59
III-	Prise en charge de la dépendance.....	60
1-	Les objectifs de la prise en charge de la dépendance.....	60
2-	La prise en charge globale de la dépendance.....	61
3-	Les traitements de substitution.....	62
3.1-	La méthadone.....	62
3.2-	la BHD.....	64
3.3-	Suboxone® : association BHD + Naloxone	66
3.4-	Le sulfate de morphine	66
3.5-	Traitements en attente de mise sur le marché.....	67
4-	La prévention.....	68
4.1-	Les moyens de prévention.....	68
4.1.1-	La prévention de la dépendance, du mésusage	68
4.1.2-	Prévention des comorbidités.....	70
4.2-	Le rôle du pharmacien lors de ses interventions.....	70
4.2.1-	La délivrance du traitement par le pharmacien.....	70
4.2.2-	Le suivi des patients.....	72
4.2.3-	Les outils à la disposition du pharmacien	73

a- l'analyse du dossier pharmaceutique	73
b- L'entretien pharmaceutique.	73
c- Le bilan de médication	73
d- L'entretien motivationnel.....	74
e- Questionnaire de dépistage	75
f- les missions futures du pharmacien.	75
Conclusion.....	76
Bibliographie.....	77
Annexes	83

Liste des tableaux

Tableau 1: Effets pharmacologiques des opioïdes liés aux différents sous-types de récepteurs	25
Tableau 2: Profils pharmacologiques des principaux opioïdes	26
Tableau 3: Conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes au 1e septembre 2018	30
Tableau 4: Règles de prescription des MSO	31
Tableau 5: Variation du cout social de la consommation de drogues en 1997 (calculée en faisant l'hypothèse que 50% des sujets dépendants des opiacés étaient substitués (en millions d'euros)).....	45
Tableau 6: complications liées à la dépendance aux opiacés	48

Liste des figures

Figure 1: Structure chimique de la morphine, la codéine et la pholcodine	24
Figure 2: Les principaux antalgiques opioïdes consommés	35
Figure 3: Evolution de la prévalence d'utilisation des antalgiques faibles.....	35
Figure 4: Evolution de la prévalence d'utilisation des antalgiques forts	36
Figure 5: Répartition des principaux antalgiques opioïdes dans les décès directs	37
Figure 6: Evolution des notifications d'intoxications aux antalgiques opioïdes dans la BNPV	39
Figure 7: Evolution de la part des opioïdes dans les NotS de cas d'usage problématique	39
Figure 8: Facteurs influençant l'apparition d'une dépendance aux opioïdes	52
Figure 9: Impact de la morphine au niveau sociétal.....	54
Figure 10: Echelle de probabilité de survenue d'une addiction.....	57

Liste des annexes

Annexe 1:Opioides référencés dans la base du médicament française	83
Annexe 2: Critères du DSM V	84
Annexe 3: Symptômes d'un syndrome de sevrage	85
Annexe 4 : questionnaire dépistage patient.....	86

Abréviations.

ALD : Affection de Longue Durée

ANESM : Agence Nationale de l'Evaluation et de la Qualité des Etablissements et services Sociaux et Médico-sociaux

ASOS : Antalgique Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

BNPV : Banque Nationale de PharmacoVigilance

CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la réduction des Risques chez les Usagers de drogues

CEIP-A : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et l'Addictovigilance

CMU : Couverture Maladie Universelle

CRPV : Centre Régionale de PharmacoVigilance

CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement, de Prévention en Addictologie

DDJ : Dose Définie Journalière

HAS : Haute Autorité de Santé

IV : IntraVeineuse

LP : Libération Prolongée

MOP : Mésusage des Opiacés de Prescriptions

MSO : Médicaments de Substitution aux Opiacés

NotS : Notification Spontanée

OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

SNC : Système Nerveux Central

SPA : Substance PsychoActive

TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostique

TSO : Traitements de Substitutions aux Opiacés

I- Introduction générale.

1- Historique

1.1- L'Opium : histoire et pratiques.

Les premières sources historiques faisant état d'utilisation d'opioïdes sont les sumériens, 3000 ans avant JC. Ils utilisaient le pavot pour ses propriétés antalgiques et relaxantes.

Les égyptiens en font mention dans le papyrus d'Ebers (traité de médecine rédigé en 1552 av JC), et mentionnent ces propriétés antalgiques et psychotropes.

Le monde grec fait état de l'utilisation de lait de pavot sous le mot opion (dont dérivera son nom latin actuel, opium), pour ses propriétés antalgiques. Les médecins grecs mettaient déjà en garde contre une utilisation excessive de celui-ci, sous peine de voir se développer une dépendance.

Au I^{er} siècle av JC, l'herboriste grec Dioscoride en fit la description et mis en avant ses propriétés hypnotiques et antitussives à la suite de quoi il inventa le premier sirop antitussif, le diacode. L'opium est le principal composant de la thériaque (40% environ), médicament comprenant une cinquantaine de composants, inventée par le célèbre médecin grec, Gallien.

Dans le monde romain, la consommation d'opium s'est démocratisée, en sortant largement du cadre de la simple utilisation thérapeutique.

En Europe occidentale, après la chute de l'empire romain, la consommation d'opium est un peu tombée en désuétude jusqu'aux croisades et l'invasion maures en Espagne et en Sicile.

Entre 800 et 1100 après JC, ce sont surtout les médecins arabes qui ont fait connaître et ainsi permis l'expansion de la consommation d'opium dans l'ancien monde, et plus particulièrement en Inde.

De l'Inde, la consommation d'opium se diffusa à travers l'Asie, que ce soit vers le nord et la Chine, ou vers le sud, l'Indonésie et l'île de Java, où elle s'appareilla avec l'habitude de fumer.

Les premières mentions de l'utilisation thérapeutique du pavot blanc en Chine sont faites dans le traité de botanique de Cheu Tsang Chi, lors de la première partie du VII^e siècle après JC. Au

XVe siècle, le médecin Lin Hung utilisa le véritable opium, c'est à dire l'extrait du suc de la capsule, contre toutes sortes de douleurs. En 1578, un autre médecin Li Shi Chang écrit une étude approfondie dans sa *Matière médicale sur le pavot et l'opium*. Il distingue ainsi trois périodes : la première, allant du VIIe au XIe siècle où l'on utilise les graines ; la seconde, du XIIe au XVe siècle où on utilise la décoction de la plante entière et de la capsule et la troisième où apparaît le véritable opium, importé par les Arabes. Celui-ci sera mentionné dans la pharmacopée chinoise pour traiter dysenteries et diarrhées rebelles, rhumatismes, asthme et douleurs en général. Il convient d'ajouter une quatrième période, correspondant avec l'import du tabac, où l'usage de fumer l'opium fut prépondérant.

A partir du XVe siècle après JC, débuta le commerce de l'opium entre l'Europe occidentale et l'Asie. L'expansion de l'occident vers l'Asie développa les routes de l'opium. Les espagnols et les hollandais importèrent la culture du tabac et l'usage de la pipe. Sous leur influence va se développer un nouveau mode de consommation de l'opium qui était jusque-là, en Chine, principalement ingéré. L'opium était fumé soit pur, soit mélangé, au départ à des feuilles de chanvre puis avec du tabac.

Afin de répondre à une demande croissante de consommation d'opium, que ce soit en Chine ou en Europe occidentale, une culture intensive du pavot est mise en place en Asie du Sud-Est, s'étendant de l'Indonésie jusqu'à la Chine.

Au début du 18^e siècle, à la suite de la création de la compagnie anglaise des Indes orientales, le commerce de l'opium va s'intensifier et ce principalement avec la Chine. Celle-ci va tenter de résister au développement envahissant de l'opium sur son territoire, en prohibant son usage.

Au 19^e siècle, l'usage de l'opium est devenu une véritable problématique sanitaire, on estime en effet que près de 120 millions de chinois, soit un cinquième de la population, étaient opiomanes. Il s'agit donc de la première toxicomanie de masse, et une des plus importantes de l'histoire de l'humanité.

De cette époque va naître les premières représentations sociales de l'usager de drogues : l'archétype de l'usager de drogues, absent du monde, en marge de la société, affalé dans des coussins.

En Europe, l'usage de l'opium est peu développé jusqu'au développement de l'imprimerie et aux rééditions des écrits des médecins grecs et romains, tel que Hippocrate, Dioscoride ou Galien, et à la traduction des écrits arabes comme ceux d'Avicenne. C'est réellement vers la fin

du 17^e siècle, qu'une consommation importante de l'opium va apparaître, à la suite des importations d'opium provenant d'Asie du Sud Est, ainsi qu'au développement de « médicament » à base d'opium.

Un des plus connus fut le Laudanum, une teinture alcoolique d'opium safrané et parfumé à la cannelle. Sa consommation sera excessive, dans les différentes classes de la population. On donnait même cette teinture aux nourrissons afin de les calmer et de stopper leur diarrhée. De ces usages va émerger une consommation chronique d'opium, et donc une toxicomanie.

En France, la consommation excessive d'opium apparaît au début du 19^e siècle dû à la tradition de l'opium littéraire. Au cours du 19^e siècle l'opium est massivement consommé en Europe occidentale. Cette surconsommation entraîne la création des premiers centres de désintoxication. En plus de cette consommation massive d'opium fumé, de nombreux remèdes à base d'opium vont être créés et leur consommation va connaître un essor considérable jusque dans les 1920-1930. En effet, ces remèdes qui existent sous toutes les formes galéniques, seront vendus comme hypnotiques, antalgiques, sédatifs, antitussif, anti-diarrhéiques.

De nombreux sirops opiacés pour les enfants verront le jour, et ils seront responsables, au début du 20^e siècle, d'un grand nombre de décès par intoxication.

Les états européens occidentaux, principalement la France et l'Angleterre, vont prendre conscience de l'impact sanitaire de l'opium et instaurer des mesures législatives afin de réguler la consommation d'opium.

En 1845, la France définit le statut des médicaments et donc de l'opium, qui y est répertorié comme un poison. Cette loi interdit aussi la vente de substance vénéneuse par le pharmacien sans une ordonnance. En 1908, la circulation de l'opium est réglementée en France, les fumeries d'opium sont fermées (Paris en comptait plus de 1200).

A Londres, l'opium est classé comme poison dans le « pharmacy and poison act ».

En 1912, à la conférence de La Haye, est signée la convention internationale de l'opium. Son objectif est de réduire les mouvements d'opium entre les états occidentaux et la Chine.

En 1916, lors de la 1^e guerre mondiale, plusieurs scandales de l'opium secouent la France. En réaction, une loi fut votée concernant l'importation, la détention et l'usage des substances vénéneuses.

Dès lors, les stupéfiants pourront être délivrés uniquement sur une ordonnance rédigée par un médecin, pour un patient donné, sur une période donnée. Leur délivrance quant à elle sera réservée aux pharmaciens.

1.2- Les alcaloïdes de l'opium.

Le premier alcaloïde de l'opium découvert fut la morphine et représente donc le premier alcaloïde végétal mis au jour. Sa découverte est attribuée au jeune pharmacien allemand Friedrich Sertürner en 1805.

En 1819, il est fait pour la première fois mention de l'utilisation de la morphine par les hôpitaux de Paris, sous forme d'une solution d'acétate de morphine.

En 1822, la parution de son formulaire fait connaître la morphine à l'ensemble du monde médical.

En 1831, un procédé est mis au point afin de permettre la synthèse de chlorhydrate de morphine, permettant ainsi de faire baisser les prix de production de la morphine.

En 1832 est découvert la codéine par Robiquet.

La morphine fut ainsi le premier médicament puissant et inaugura l'ère moderne de la pharmacologie et de la médecine.

En 1855, le Dr Wood réalisera les premières injections sous dermiques de morphine.

L'apparition de la forme injectable révolutionne la prise en charge de la douleur ainsi que de la chirurgie, particulièrement lors des guerres et donc sur les champs de batailles, en permettant aux patients de mieux tolérer les douleurs. C'est dans ce contexte d'utilisation en médecine militaire qu'apparut ce que l'on appelle alors la « maladie du soldat » puis morphinisme ou morphinomanie.

Pendant la guerre de 1870, la morphine est délivrée sans retenue aux blessés, de plus elle est également administrée aux soldats montant aux fronts pour leur donner du courage. Les premières descriptions de morphinomanie datent de 1871.

En 1877, la notion de toxicomanie est introduite par le Dr Levinstein et le pharmacologue Louis Lewin.

A la fin du 19^e siècle, la morphine est l'un des médicaments les plus répandus, dû à son efficacité et à sa popularité. En effet, de nombreux notables de la fin du 19^e et du début du 20^e siècle sont morphinomanes, on peut citer notamment Baudelaire, Hermann Göring, Alphonse Daudet, Jules Verne.

En 1874, Alder Wright découvre la diacétylmorphine, aussi appelée héroïne. Elle suscite beaucoup d'espoir, permettant un remplacement de la morphine et de son pouvoir addictogène. Outre son usage antalgique, elle est aussi utilisée comme sirop antitussif.

En 1952, un procédé de synthèse chimique de la morphine est mis au point, permettant la synthèse de nouveaux composés possédant une structure proche comme le dextrophan.

En 1973, les récepteurs opioïdes endogènes sont découverts.

1.3- Histoire de la prise en charge des toxicomanies en France.

La première loi visant à contrôler la consommation d'opioïdes en France fut établie au cours de la première guerre mondiale. Il faudra attendre plus de 50 ans avant de voir une nouvelle législation apparaître. Il s'agit de la loi n° 70-1320 du 31 décembre 1970¹ relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et la répression du trafic et de l'usage de substances vénéneuses. Elle sera mise en place suite aux problèmes engendrés par l'augmentation de la consommation d'héroïne dans les années 1970 puis régulièrement mise à jour par les lois n° 86-76 du 17 janvier 1986² et n° 87-1157 du 31 décembre 1987³, la circulaire DACG-DAP-DPJJ du 17 juin 1999⁴ puis la Circulaire CRIM 05/1/G4 du 8 avril⁵.

La politique de gestion de la prise en charge des toxicomanies induites par les opiacés se voit totalement modifiée par l'arrêté du 7 mars 1994 autorisant la mise sur le marché du médicament de traitement de la dépendance aux opiacés, la méthadone et la buprénorphine haut dosage (BHD). Les premières prescriptions et délivrances auront lieu en 1995.

En 2002, la méthadone voit son cadre de prescription élargi par la circulaire DGS/DHOS n° 2002-57 du 30 janvier⁵. Sa prescription était jusqu'alors réservée au médecin exerçant dans les centres spécialisés dans la dépendance. Elle peut maintenant être prescrite par tous médecins exerçant en établissement de santé, à l'exception de ceux exerçant dans les services d'urgences.

En 2004, la conférence de consensus sur les TSO⁶, établit les axes principaux des traitements de substitution. Les objectifs de ceux-ci pour le patient, le ou les professionnels de santé le suivant et en termes de santé publique.

Le marché des MSO va évoluer à partir de 2006 avec l'introduction des génériques de la BHD. En 2008, la méthadone est disponible sous forme de gélule. En 2012, un nouveau médicament fait son apparition, il s'agit de la Suboxone® qui est une association de BHD et de naloxone.

Le système d'évaluation de la pharmacodépendance existe depuis 1990, il est officialisé en 1999 par le décret n°99-249 du 31 mars 1999⁷. Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT). Il repose sur le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

A partir de l'année 2006, l'ANSM (anciennement Afssaps) et le ministère de la santé vont mettre en place des plans gouvernementaux permettant le suivi de la consommation des drogues et la gestion des risques engendrés par leur consommation.

Le plan gouvernemental 2013-2017 élabore la mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives (MILDECA)⁸. Ce plan prévoit d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients sous TSO et de développer leur accessibilité.

2- Rappels pharmacologiques sur les opiacés

L'opium est un suc extrait du pavot blanc (*papaver somniferum*), par scarification des bulbes de pavots.

Les opiacés sont des alcaloïdes extraits de l'opium. Le terme "opiacé" regroupe une famille de produits dérivés de l'opium. La morphine ou sulfate de morphine est le produit de référence de cette famille, elle est aussi utilisée comme référence dans les tables d'équianalgésie. Les opiacés sont des substances d'origine naturelle pouvant être obtenues par hémisynthèse à partir de produits extraits de l'opium.

Les principaux utilisés en thérapeutique sont la morphine, la codéine et la pholcodine, qui présentent tous la même structure chimique, à savoir une structure pentacyclique comportant un noyau pipéridinique et un noyau isoquinoléique.

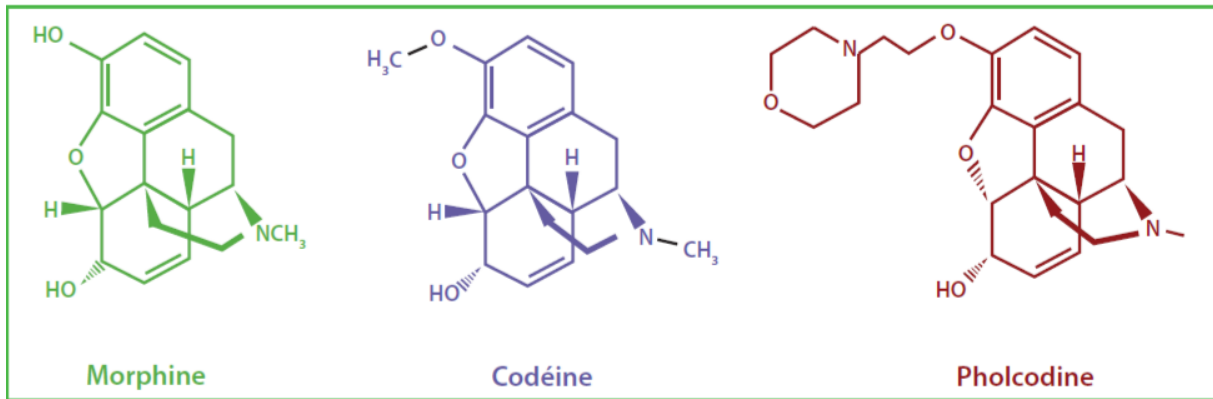


Figure 1: Structure chimique de la morphine, la codéine et la pholcodine

Le terme “opioïde” désigne quant à lui l’ensemble des substances ayant un effet morphinique, qu’elles soient d’origine naturelle, semi-synthétique ou synthétique.

2.1- Pharmacodynamie des opioïdes

Les opioïdes miment les effets des opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines). Plusieurs récepteurs aux opioïdes, périphériques et centraux, ont été identifiés. Chaque opioïde peut interférer différemment sur ces récepteurs avec des propriétés soit d’agonistes complets ou partiels soit d’antagonistes.

Les opioïdes vont agir sur les récepteurs opioïdes au niveau du système nerveux central (SNC). Les récepteurs opioïdes sont classés en 3 types : μ , κ , δ . Ces récepteurs sont couplés à des protéines G transmembranaires. L’action pharmacologique des opioïdes sur chaque récepteur est assez mal définie. Les effets induits par la fixation des opioïdes sur chaque récepteur sont répertoriés dans le tableau 1.

Récepteurs opioïdes	μ_1	μ_2	κ	δ
Effet pharmacologiques	Analgésie (supraspinale et spinale)	Analgésie (spinale)	Analgésie (supraspinale et spinale)	Analgésie (supraspinale et spinale)
	Euphorie		Dysphorie, sédation	
	Faible potentiel d'abus	Dépendance physique	Faible dépendance physique	Dépendance physique
	Myosis		Myosis	
		Dépression ventilatoire		Dépression ventilatoire
		Constipation importante		Constipation faible
	Bradycardie			
	Hypothermie			
	Rétention urinaire		Augmentation de la diurèse	Rétention urinaire

Tableau 1: Effets pharmacologiques des opioïdes liés aux différents sous-types de récepteurs

Les agonistes miment les effets des endorphines sur les 3 sous-types de récepteurs aux opiacés et élèvent ainsi le seuil de perception de la douleur. L'action anti-nociceptive se caractérise expérimentalement par une augmentation des seuils nociceptifs quel que soit le test utilisé : thermique, chimique, électrique, à la pression.

La morphine est un antalgique dit « central » possédant une action supra-spinale et spinale. L'action supra-spinale participe à la modification de la perception de la sensation douloureuse et au renforcement des contrôles inhibiteurs descendants. Au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, la morphine a une action pré- et post- synaptique du fait de son effet agoniste préférentiel pour les récepteurs μ qui sont nombreux dans cette structure. Ce site d'action inhibe directement la transmission des messages nociceptifs entrants.

- Action sur les centres respiratoires :

Les opioïdes diminuent de façon dose dépendante les réponses des centres respiratoires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Ils dépriment également les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire, ce qui induit une bradypnée (associée à une augmentation compensatrice du volume courant insuffisante toutefois pour éviter une hypercapnie), une respiration irrégulière et périodique, voire une apnée.

- Action antitussive :

Cette action est peu utilisée dans le cas de la morphine en raison de ses nombreux autres effets (mais c'est le plus puissant antitussif connu). Cette propriété est mise à profit pour la codéine qui est métabolisée en morphine. Cette action antitussive est liée à la dépression des centres bulbaires de la toux.

- Action sur le muscle lisse :

La morphine diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires ce qui provoque un spasme des sphincters. Cela engendre généralement une constipation chez les patients. Cette action est également responsable d'une hypotension par vasodilatation périphérique.

Les opioïdes présentent quatre grands profils pharmacologiques (cf. tableau 2) :

- Agonistes purs : stimulent tous les types de récepteurs.
- Agonistes partiels : stimulent seulement certains types de récepteurs.
- Agonistes/antagonistes : stimulent un ou plusieurs types de récepteurs et inhibent l'action d'un ou de plusieurs types de récepteurs.
- Antagonistes purs : bloquent l'action des autres opioïdes sur tous les types de récepteurs.

Molécules	Action pharmacologique		
	Récepteur μ	Récepteur κ	Récepteur δ
Morphine	Agoniste	Agoniste	Agoniste
Fentanyl et dérivés	Agoniste	Agoniste	Agoniste
Hydromorphone	Agoniste	Pas d'action	Indéterminée
Oxycodone	Agoniste	Agoniste	Agoniste
Pentazocine	Agoniste partiel	Agoniste	Indéterminée
Nalbuphine	Agoniste	Agoniste	Indéterminée
Buprénorphine	Agoniste partiel	Antagoniste	Indéterminée
Naloxone	Antagoniste	Antagoniste	Antagoniste
Méthadone	Agoniste	Pas d'action	Pas d'action

Tableau 2: Profils pharmacologiques des principaux opioïdes

Les MSO possèdent des profils pharmacologiques différents :

- La méthadone est un mélange racémique de 2 énantiomères. Le L-isomère antagonise le récepteur au NMDA, le D-isomère est un agoniste pur des récepteurs opioïdes μ .

- La buprénorphine présente un profil agoniste μ / antagoniste κ . Sa liaison au récepteur μ est lentement réversible, ce qui permettrait de diminuer le phénomène de craving chez les toxicomanes.

2.2- Pharmacocinétique des opioïdes.

La pharmacocinétique des opioïdes diffère entre chaque molécule, en lien avec les différences structurales et par conséquent physico-chimiques.

Cependant, la majorité des opioïdes vont présenter un effet de premier passage hépatique important avec une biodisponibilité généralement faible et très variable lors d'une administration par voie orale. La voie parentérale permet une résorption bonne et rapide. Ils présentent une forte métabolisation hépatique, et une élimination principalement rénale. Ceci aura pour conséquence une adaptation posologique chez les patients insuffisants hépatiques et rénaux, ainsi que chez les personnes âgées, du fait d'une baisse de la clairance rénale.

Dans l'organisme, la codéine, la pholcodine, la codéthyline et l'héroïne sont transformées en morphine.

On prendra ici pour exemple la pharmacocinétique de la morphine, qui est l'opioïde de référence.

Absorption :

L'effet de premier passage hépatique est supérieur à 50 %.

La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie sous-cutanée est de 50 %. La biodisponibilité des formes orales par rapport à celles administrées par voie intraveineuse est de 30 %.

Distribution :

Après absorption, la morphine est liée à 30 % aux protéines plasmatiques. Elle présente une diffusion rapide dans les différents organes et passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) et hémato-placentaire.

Métabolisme :

La morphine est métabolisée de façon importante en dérivés glucuroconjugués (morphine-3-glucuronide à environ 60% et morphine-6-glucuronide à environ 5-10%) qui subissent un cycle entéro-hépatique. Le 6-glucuronide est un métabolite environ 50 fois plus actif que la substance mère. La morphine est également déméthylée par les cytochromes P450 3A4 et 2C8, en un autre métabolite actif, la normorphine qui sera par la suite conjuguée.

Élimination :

L'élimination des dérivés glucuroconjugués se fait essentiellement par voie urinaire, à la fois par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Sa demi-vie d'élimination plasmatique varie de 1.5 à 6h. L'élimination fécale est faible (< 10 %).

Les MSO présentent des demi-vies assez longues, afin de limiter la réapparition des phénomènes de craving et de diminuer la fréquence de consommation des opioïdes.

3- Législations pharmaceutiques.

L'héroïne est un produit classé stupéfiant, dont l'usage est interdit. En acheter, en consommer, en détenir, en donner, en revendre, en produire, en transporter ou conduire après en avoir consommé sont autant d'infractions à la loi, passibles de sanctions lourdes devant les tribunaux, quelle que soit la quantité de produit incriminée.

Concernant les opioïdes présents sur le marché du médicament en France, le cadre législatif français, restreignant les prescriptions et la délivrance d'opioïdes, permet de limiter l'apparition d'une épidémie de mésusage et de dépendance liée à une surconsommation d'opioïdes comme cela peut-être le cas aux USA, responsable de plus de 17 000 décès en 2016.

Les règles de prescription, établies en France, orientent plutôt vers la prescription d'un antalgique de palier 1 et/ou d'un AINS en première intention.

Les antalgiques de palier 2 et 3, dont la majorité sont des opioïdes, sont réservés à des douleurs ne cédant pas aux traitements de première intention.

La liste des antalgiques opioïdes disponibles en ville en France en 2017 est répertoriée en Annexe 1 (cf. p82)

Les conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes au 1^e septembre 2018 sont répertoriées dans le tableau 3 ci-dessous.

Type d'ordonnance	Règles de prescription	Médicaments	Durée de prescription
Ordonnance	Prescription médicale obligatoire	<ul style="list-style-type: none"> - Codéine en association - Dihydrocodéine - Nalbuphine - Opium (poudre) - Tramadol seul et en association, VO - Nalbuphine 	Prescription maximale de 1 an – délivrance pour 28 jours
	Prescription médicale obligatoire (liste 1)	<ul style="list-style-type: none"> - Tramadol VI 	Prescription initiale hospitalière semestrielle – réservé à l'usage en situation d'urgence selon l'article R-5121-96 du code de la santé publique
Ordonnance sécurisée	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (Liste I soumise en partie à la réglementation des stupéfiants)	<ul style="list-style-type: none"> - Buprénorphine (hors cas BHD) 	Prescription maximale de 1 an – délivrance pour 28 jours
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiants)	<ul style="list-style-type: none"> - Hydromorphone - Morphine (sulfate) VO - Oxycodone orale - Tapentadol 	Prescription maximale de 28 jours – renouvellement interdit
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant) et prescription restreinte	<ul style="list-style-type: none"> - Morphine (sulfate, chlorhydrate) VI - Oxycodone VI 	Prescription limitée à 7 jours ou 28 jours en cas d'administration à l'aide de système actifs pour perfusions – renouvellement interdit
	Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée (stupéfiant) et délivrance restreinte	<ul style="list-style-type: none"> - Péthidine 	Prescription limitée à 7 jours – renouvellement interdits
		<ul style="list-style-type: none"> - Fentanyl à action prolongé (voie transdermique) - Fentanyl à action rapide (voie transmuqueuse) 	Délivrance fractionnée de 14 jours Délivrance fractionnée de 7 jours

Tableau 3: Conditions de prescription et de délivrance des antalgiques opioïdes au 1e septembre 2018

Les règles de prescriptions des MSO sont résumées dans le tableau 4 ci-dessous.

Molécules	Ordonnances	Règles de prescription et de délivrance.
Méthadone	Ordonnance sécurisée (Stupéfiant)	Prescription initiale réalisée par un médecin de CSAPA ou spécialisé en addictologie ou d'un service hospitalier (hors urgence) Prescription maximale de 14 jours pour la forme sirop , 28 jours pour la forme gélule . Délivrance fractionnée de 7 jours sauf mention expresse Chevauchement interdit sauf mention du prescripteur
Buprénorphine haut dosage	Ordonnance sécurisée (liste I, assimilé stupéfiant)	Prescription maximale de 28 jours Délivrance fractionnée de 7 jours sauf mention expresse Chevauchement interdit sauf mention du prescripteur
Suboxone© (BHD + naloxone)	Ordonnance sécurisée (Liste I, assimilé stupéfiant)	Prescription maximale de 28 jours Délivrance fractionnée de 7 jours sauf mention expresse Chevauchement interdit sauf mention du prescripteur.

Tableau 4: Règles de prescription des MSO

4- Epidémiologie

4.1- Consommation d'opioïdes illicites

Concernant la consommation des opioïdes illicites, il va être intéressant de prendre en compte les données des autres pays européens car l'espace européen inclut une libre circulation des biens.

En Europe, les opioïdes illicites sont majoritairement représentés par l'héroïne, même si l'émergence de nouveaux opioïdes de synthèse, la plupart dérivés du fentanyl ont fait leur apparition ces dernières années dans les consommations européennes et donc françaises.

Depuis 2009, 49 nouveaux opioïdes de synthèse ont été détectés sur le marché européen des drogues et 11 de ces substances ont été signalées pour la première fois en 2018. Ce total comprend 34 dérivés du fentanyl, dont six ont été signalés pour la première fois en 2018⁹. Bien que de nombreux nouveaux opioïdes (en particulier ceux de la famille du fentanyl) ne soient encore guère présents sur le marché européen des drogues, ils affichent une forte teneur en

principe actif et constituent une grave menace pour la santé individuelle comme pour la santé publique en général¹⁰.

En France, la majorité de l'héroïne distribuée provient des Pays-Bas et de la Belgique qui sont les principaux pays de stockage en Europe. Cela engendre un gradient croissant Nord-Sud en termes de tarif, et décroissant concernant la pureté de l'héroïne. Cela engendre une forte disparité en termes de consommation d'héroïne, entre les différentes régions et villes françaises.^{11,12} Le prix moyen de l'héroïne en France est de 40€ le gramme pour l'héroïne brune, forme la plus consommée en France.¹³

Les modes de consommation de l'héroïne sont variés. Elle peut être injectée par voie intraveineuse, inhalée, sniffée voir mangée. La voie intraveineuse reste majoritaire pour l'héroïne. Ce mode de consommation présente de hauts risques sanitaires. En revanche, chez les jeunes générations de consommateurs, la tendance s'oriente vers une consommation inhalée de l'héroïne. Cela est dû à l'image du « junkie » s'injectant l'héroïne, et aux campagnes de prévention sur l'usage intraveineux menées par les associations.

L'héroïne s'inscrit majoritairement dans une polyconsommation de drogues^{11,12}. Par exemple, chez les usagers se présentant en CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la réduction des Risques chez les Usagers de drogues), seulement un cinquième des usagers d'héroïne en consomment quotidiennement.

Les risques liés aux modes de consommation, ainsi que l'image de personnes marginalisées la consommant, induisent une vision négative de l'héroïne par rapport aux autres drogues.

En France, 9 personnes sur 10 pensent que l'héroïne est une drogue dangereuse et 87% des français estiment que les héroïnomanes sont dangereux pour leur entourage, ce qui contribue à majorer un peu plus la marginalisation des usagers de drogues, mais aussi des patients anciens usagers de drogues, traités par un MSO.

Cependant une majorité des français sont pour une aide à la réduction des risques liés à l'usage de drogues, par une diffusion de l'information sur les risques liés à l'usage de drogues, et sur les méthodes de consommation permettant une réduction des risques. Ainsi, 58% des français sont favorables à l'ouverture des salles de consommation à moindre risques (communément appelées salles de shoot).

Les chiffres de la consommation d'héroïne ont fortement diminué depuis 1995 et l'instauration des médicaments de substitutions aux opiacés (MSO). Cette baisse de la consommation d'héroïne a permis une baisse de la mortalité liée aux overdoses.

Cependant, depuis les années 2000, en plus de la population traditionnelle consommatrice d'opiacés, on voit apparaître une consommation d'héroïne à usage récréatif consommée principalement par inhalation. Ces nouveaux usagers ont une meilleure perception du produit et associent, à tort, le risque de surdosage à une utilisation intraveineuse. De plus, pour certains utilisateurs, la présence de produits de substitution représente, indûment, un filet de sécurité. Ainsi, une augmentation des consommateurs d'héroïne a été observée au cours des dix dernières années. En 2009, le nombre de consommateur d'héroïne était estimé à 79 000 personnes et en 2015, on estime que 2,7% des 18-65 ans, soit 107 000 personnes, sont des usagers chroniques de l'héroïne, 86 000 sont des hommes, 21 000 sont des femmes. En 2015, 74% des personnes recueillies dans les CAARUD ont consommé au moins une fois de l'héroïne.

Selon le rapport de l'OFDT¹³ en 2019, 600 000 français disent avoir expérimenté l'héroïne au moins une fois dans leur vie soit 1,5% des adultes (>18 ans) français. Chez les jeunes de 17 ans, 1% de cette population aurait expérimenté l'héroïne. Le nombre de consommateurs chroniques se serait stabilisé depuis 1994.

L'héroïne est mise en cause dans 26% des décès liés à une surdose de drogues ou de médicaments. Cependant, sa part a tendance à diminuer au profit du mésusage des MSO.

4.2- Consommation d'opioïdes licites.

Les chiffres concernant la consommation d'antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques provient de l'étude menée par l'ANSM, datant de février 2019.¹⁴

4.2.1- Consommation d'opioïdes antalgiques.

Concernant la consommation d'opioïdes licites, nous resteront centrés sur la consommation française, le cadre légal différant d'un pays à l'autre. Lors de la dernière décennie, la consommation d'antalgiques opioïdes a fortement augmenté en France.

Pour évaluer la consommation de ces médicaments, nous utiliserons la dose définie journalière (DDJ), qui est une unité de mesure internationale. Elle représente la dose moyenne journalière d'un médicament, pour un individu de 70 kg, dans son indication principale. Il ne s'agit ni de dose recommandée, ni de dose prescrite, ni de dose réellement consommée.

En 2015, en France, près de 10 millions de patients ont eu recours à un opioïde antalgique sur prescription. La majorité des consommateurs d'opioïdes antalgiques sont des femmes, respectivement 57,7% pour les opioïdes faibles et 60,5% pour les opioïdes forts. L'âge médian de consommation est plus élevé pour les opioïdes forts (64 ans) que pour les opioïdes faibles (52 ans).

La majorité des initiations de traitement par opioïdes et des renouvellements de prescription est réalisée par des médecins généralistes, respectivement à 59,1% et 86,3% pour les opioïdes faibles, et respectivement à 62,9% et 88,7% pour les opioïdes forts.

Les antalgiques sont prescrits à 71,1% dans le cadre d'une douleur aiguë, et à 13,4% dans le cadre d'une douleur chronique.

La proportion d'utilisateurs chroniques d'antalgiques, définis par plus de 9 délivrances d'opioïdes faibles ou 11 délivrances d'opioïdes forts dans l'année, est plus élevée pour les opioïdes forts (14,3 %) que pour les opioïdes faibles (6,6 %).

Du point de vue du médicament, la consommation est assez disparate d'une molécule à l'autre. Ces différences sont dues aux profils pharmacologiques de chaque molécule, de leurs indications mais aussi de leur règles de prescription.

LES PRINCIPAUX
ANTALGIQUES OPIOÏDES
CONSOMMÉS
(DDJ/1000 Hab./Jour)

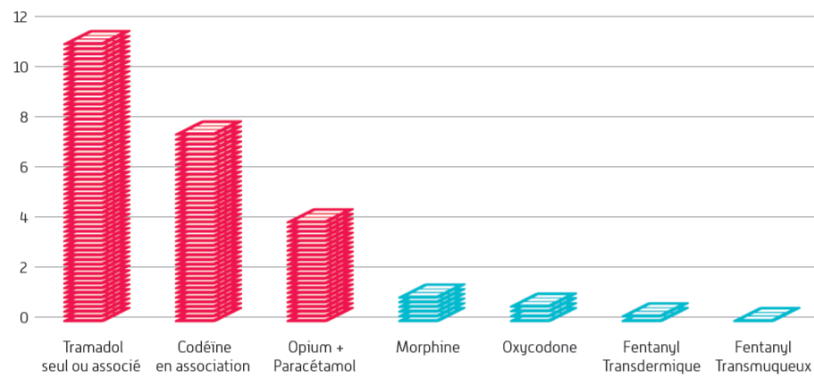


Figure 2: Les principaux antalgiques opioïdes consommés

Les opioïdes faibles sont les plus consommés, le ratio de prescription opioïdes forts/opioïdes faibles est de 1/10.

- L'opioïde le plus consommé est le tramadol. Il est commercialisé sous 2 formes, seul ou en association avec le paracétamol. La consommation du tramadol seul a tendance à augmenter ces dernières années, ce qui va engendrer une augmentation des doses administrées et donc prises par les patients. La DDJ est passée de 7,51 à 11,22 DDJ/1000 hab./jour, soit une augmentation de 68% entre 2006 et 2017. Inversement, le tramadol en association a tendance à baisser.
- La codéine est le second opioïde antalgique le plus consommée. Sa consommation avait fortement augmenté en 2012 suite à l'arrêt de la commercialisation du dextropropoxyphène, ainsi que sa disponibilité sans prescription médicale. Sa consommation est en recul depuis 2017 et sa délivrance uniquement sur prescription médicale.
- Les spécialités à base d'opium associés au paracétamol, ont quant à elle vu leur délivrance doublée au cours des dix dernières années.

ÉVOLUTION DE LA PRÉVALENCE D'UTILISATION
DES ANTALGIQUES FAIBLES, DE 2006 À 2015
DANS LA POPULATION DE L'ÉTUDE
(source : étude DANTE)

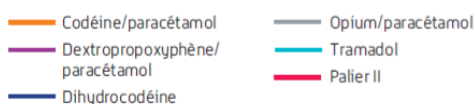


Figure 3: Evolution de la prévalence d'utilisation des antalgiques faibles.

Concernant les opioïdes forts :

- Le sulfate de morphine est la molécule la plus consommée. Sa consommation a diminué au cours des dix dernières années. Sa consommation est de 1,202 DDJ/100 hab./jour.
- L'oxycodone, quant à elle, est l'opioïde fort présentant la plus forte augmentation de consommation, passant de 0,1 à 1 DDJ/1000 hab./jour, entre 2006 et 2017.
- Le troisième opioïde fort consommé en France, est le fentanyl. La consommation des 2 formes disponibles, transcutanée et transmuqueuse, a augmenté pour s'établir respectivement 0,507 DDJ/1000 hab./jours pour la forme transcutanée et à 0,171 DDJ/1000 hab./jours.

ÉVOLUTION DE LA PRÉVALENCE D'UTILISATION
DES ANTALGIQUES FORTS, DE 2006 À 2015 DANS
LA POPULATION DE L'ÉTUDE
(source : étude DANTE)

— Buprénorphine
— Fentanyl
— Hydromorphone
— Morphine
— Oxycodone
— Total palier III

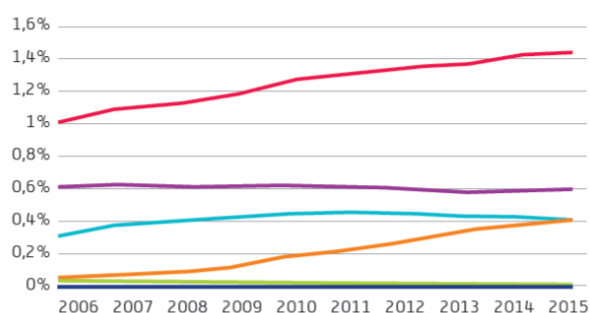


Figure 4: Evolution de la prévalence d'utilisation des antalgiques forts

4.2.2- Décès liés à la consommation d'antalgique opioïde

Lors des 10 dernières années, il a été observé une augmentation des cas d'intoxications et des décès liés à l'utilisation des antalgiques opioïdes.

Cette problématique touche principalement des patients consommant initialement un antalgique opioïde pour soulager une douleur, et développant une dépendance primaire à leur traitement.

Le nombre d'hospitalisations lié à la consommation d'antalgiques opioïdes sur prescription a augmenté sur la période 2000-2017, passant de 15 à 40 hospitalisations par millions d'habitants et par an.

On peut aussi relier le nombre d'intoxication au taux de notification d'intoxication aux antalgiques, auprès de la banque nationale de pharmacovigilance, a augmenté, passant de 44/10000 à 87/10000 entre 2005 et 2016.

Le nombre de décès lié à la consommation d'opioïdes a augmenté de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine. Les décès liés à la consommation d'un opioïde interviennent majoritairement chez des hommes présentant une pathologie psychiatrique préexistante et ayant dans plus de la moitié des cas des antécédents de troubles d'usages de la substance. L'âge médian des décès liés à un antalgique est de 37,4 ans.

Il faut faire la distinction entre les décès liés directement à l'effet toxique des opioïdes des décès indirects, dus à une interaction avec un autre médicament ou produit. Dans la grande majorité des cas, le décès survient sans qu'il n'y ait de preuve d'une tentative volontaire d'intoxication par le patient. Les tentatives d'autolyse ne représentent qu'un quart des décès directs liés aux opioïdes.

Les décès liés aux opiacés sont répertoriés par plusieurs enquêtes :

- En 2017, l'enquête DTA¹⁵ a répertorié 121 dossiers de décès en lien avec un antalgique, dont 105 concernaient un décès en lien direct avec l'antalgique. Quatre molécules sont principalement impliquées : le **tramadol**, la **morphine**, la **codéine** et l'**oxycodone**.

Les faits marquants sont les suivants : très forte augmentation des décès par oxycodone (18 %) qui rejoint les 3 autres molécules habituellement loin devant ; le tramadol reste le plus fréquent (46 %), suivi de la morphine (29 %) et de la codéine (18 %) (cf. Figure 5).

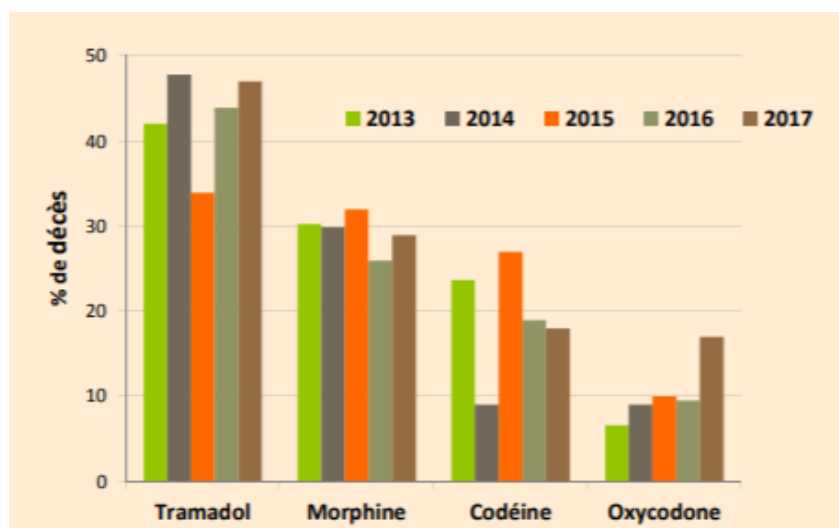


Figure 5: Répartition des principaux antalgiques opioïdes dans les décès directs

- En 2017, d'après l'enquête DRAMES¹⁶, les opioïdes sont responsables de 432 décès directs et de 42 décès indirects. Les 3 molécules les plus impliquées dans ces décès sont la **morphine, le tramadol et la pholcodine**.

4.2.3- Abus et mésusage des antalgiques opioïdes.

Les troubles d'usages sont définis comme les cas d'abus ou de mésusage d'un médicament et peuvent exposer le patient à, dans le cas des opioïdes, un surdosage, une dépendance, la survenue de risque infectieux en cas de prise intraveineuse.

L'**abus** et le **mésusage** sont respectivement définis dans le code de santé publique¹⁷ comme :

- Un **usage excessif** intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.
- Une **utilisation intentionnelle et inappropriée** d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques.

Les cas d'abus sont répertoriés par les **centres d'addictovigilance** (CEIP-A), par l'intermédiaire de **notifications spontanées** (NotS) qui leurs sont transmises par les différents professionnels de santé. Ces NotS répertorient les cas d'abus et de pharmacodépendance grave.

Depuis quelques années, le nombre de notifications spontanées de cas d'addictovigilance et/ou d'usage abusifs d'opioïdes rapportées au réseau des CEIP-A augmente régulièrement.

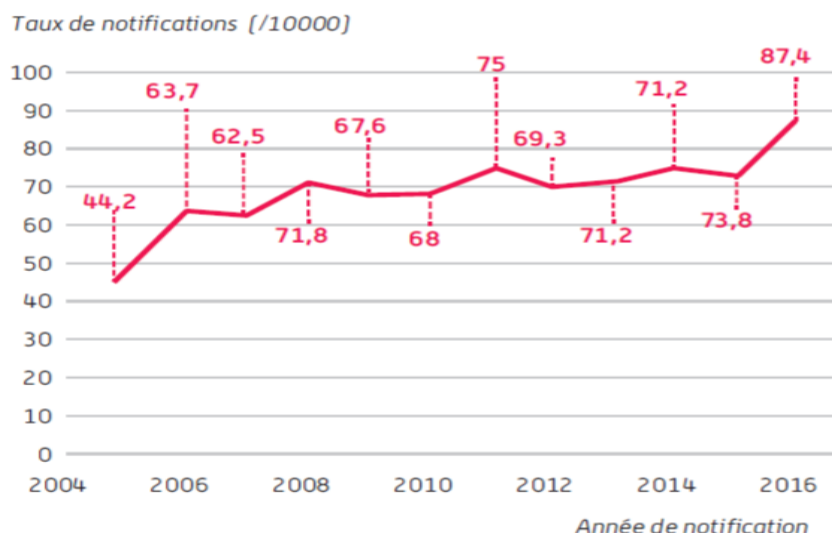


Figure 6: Evolution des notifications d'intoxications aux antalgiques opioïdes dans la BNPV

En raison de la sous-notification importante des cas, ces données ne sont pas exhaustives mais leur analyse sur plusieurs années permet de mettre en évidence des tendances, des risques ou des signalements, reproductibles ou émergents, et sont à croiser avec les autres sources de données.

L'abus et le mésusage peuvent avoir différentes causes. Les principaux motifs de survenue d'un usage abusif sont la prise d'un traitement opioïde à visée antalgique, un usage récréatif, la présence de troubles anxiodépressifs, une dépendance préexistante à un opioïde ou une autre molécule. Les principaux motifs de signalements de mésusage sont l'utilisation du médicament par une voie non conforme au RCP du produit, une augmentation des doses prises en dehors de l'avis d'un médecin, un usage à visée récréative. Les durées de consommations de ces opioïdes sont très variables : elle peut être ponctuelle ou être consommée sur plusieurs décennies.

Il existe de fortes disparités entre les molécules concernant les cas d'abus et de mésusage.

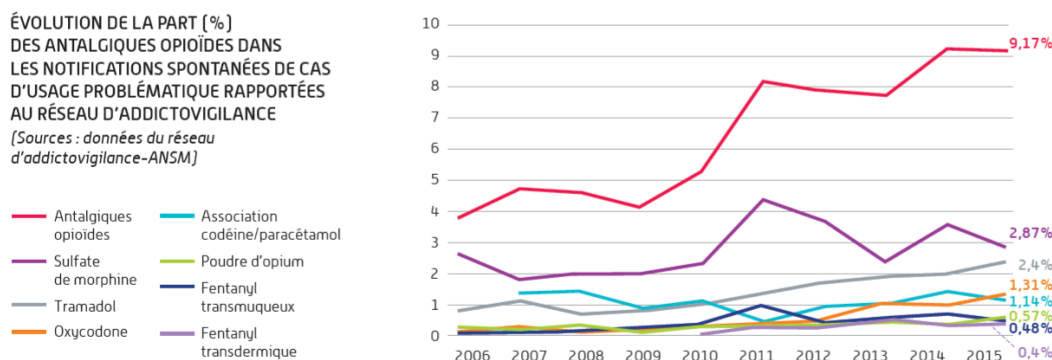


Figure 7: Evolution de la part des opioïdes dans les NotS de cas d'usage problématique

Les substances étudiées dans ces notifications sont la morphine, le fentanyl, l'oxycodone, la codéine, le tramadol, la buprénorphine à faible dose, hydromorphone, la poudre d'opium, la dihydrocodéine, le dextrométhorphan et la pholcodine

Quatre molécules sont majoritairement citées dans les différentes études relatant les notifications de cas d'abus et de mésusage. Il s'agit de **la morphine, du tramadol, de la codéine et l'oxycodone**. Ces quatre molécules présentent des profils d'abus et de mésusage, ainsi qu'une évolution de leur taux de notifications différents.

La morphine présente un taux de notifications en hausse. Les cas d'abus et de mésusage sont représentés principalement par deux profils d'utilisateurs : dans le cadre d'un traitement à visée antalgique initiale et des utilisateurs de drogues. La morphine est le premier opioïde cité dans les enquêtes DRAMES^{16,18} et OPPIDUM⁹. A travers ces deux études, les cas de mésusage de la morphine répertoriés représentent majoritairement le profil des utilisateurs de drogues. L'oxycodone présente un profil de mésusage et d'abus similaire à celui de la morphine. Elle est la molécule présentant la plus forte augmentation de notifications.

La part des notifications impliquant le tramadol a doublé sur la période 2006-2016. Le tramadol est principalement impliqué dans des cas d'abus et de mésusage à la suite d'un traitement antalgique ayant induit une dépendance. Il est le premier opioïde cité dans les enquêtes DTA¹⁵. Il apparaît aussi comme un des opioïdes apparaissant le plus fréquemment sur des ordonnances illégales.

La poudre d'opium présente le même profil que le tramadol. Ces notifications ont fortement augmenté à la suite d'une forte augmentation de sa consommation.

La codéine a présenté une hausse de ces notifications jusqu'en juillet 2017. La majorité de ces notifications concernait des cas d'abus et de mésusage faisant suite à un traitement antalgique et un usage récréatif de la codéine. A partir de juillet 2017, la prescription médicale de la codéine est devenue obligatoire pour sa délivrance. La part des notifications concernant l'usage récréatif a diminué, alors que la part de notification pour l'usage d'ordonnances illégales a fortement augmenté d'après l'enquête OSIAP¹⁹, où la codéine est représentée comme le médicament le plus présent sur des ordonnances illégales²⁰.

Le dextrométhorphan présente un profil similaire à la codéine.

L'augmentation de ces notifications a eu pour conséquence une modification des réglementations. On peut citer le cas de la codéine et du dextrométhorphan, qui à la suite du décès d'une mineure et de l'augmentation des notifications concernant un usage abusif de la codéine à visée récréative a vu la rédaction d'un arrêté, introduisant une **prescription médicale obligatoire** pour les spécialités à base **de codéine, de dextrométhorphan, de noscapine et d'éthylmorphine**. D'après les derniers chiffres, cette mesure aurait permis de réduire le nombre de cas d'abus et de mésusage de la codéine. Elle aurait en revanche induit une augmentation des notifications liée à l'usage d'ordonnances illégales.

En 2020, un arrêté a été créé afin de modifier les modalités de prescription et de délivrance du tramadol pour donner suite à une augmentation du nombre de cas d'abus et de mésusage, ainsi qu'à une augmentation des cas de dépendance induit par le tramadol.

4.3- Les traitements de substitution aux opiacés

4.3.1- Estimation de la population de patients sous MSO

D'après les chiffres de la sécurité sociale, en France, environ 180000 personnes bénéficieraient d'un TSO, dont 65000 personnes sont prises en charge par des CSAPA (Centre de Soins, d'accompagnement, de prévention en Addictologie) chaque année, liée à leur consommation d'opiacés et 151 000 personnes se seraient vu rembourser un MSO d'après le tableau de bord des TSO²¹, émit par l'OFDT, en France, en 2015. Le remboursement des MSO par l'assurance maladie représente 88 M€ de budget.

Les études basées sur les données de l'assurance maladie⁶ mettent clairement en évidence l'existence d'une sous-population de patients substitués désignée comme les « irréguliers » ou les « intermittents » de la substitution. Il s'agit d'une population composite pouvant représenter dans les grandes agglomérations jusqu'à 20 % des patients. La nature et l'ampleur de ce phénomène font débat. Selon ces études, entre 40 et 70 % des patients substitués avaient déjà expérimenté la méthadone ou la BHD avant de commencer un traitement médicalisé.

La France se distingue des autres pays européens par la proportion très majoritaire de prescriptions de BHD. Dans l'union européenne, les trois-quarts des prescriptions de MSO concernent la méthadone.

La BHD (hors Suboxone©) a été le médicament le plus remboursé, 64% des bénéficiaires soit 97 000 personnes tandis que la méthadone a concerné 35% des bénéficiaires soit 53 000 personnes. Cependant la part de consommateurs de BHD est sur une courbe décroissante depuis 2013, alors que la consommation de méthadone progresse chaque année. La méthadone est délivrée à 78% en officine de ville, le reste étant délivré par des CSAPA. La BHD est quant à elle pratiquement exclusivement délivrée en officine.

Le Suboxone©, association de BHD et de naloxone, mis sur le marché en 2012, n'a été remboursé que pour 5% des bénéficiaires, soit 7 000 patients. Sur ces 7000 patients, 3250 prenaient de façon simultanée un traitement par BHD.

Enfin le sulfate de morphine est utilisé comme MSO par environ 1% des patients traités par MSO²². Ces patients consomment des posologies journalières élevées, en moyenne 540mg/jour. Il s'agit principalement de patient ayant commencé une thérapie de substitution avant la mise sur le marché des MSO.

4.3.2- Le mésusage des MSO

Au sein du public reçu dans les CSAPA, pour 2,7% des usagers (pour l'ensemble des drogues, y compris l'alcool), le produit engendrant le plus de problème ou motivant une prise en charge est un MSO, cela représente environ 8000 personnes par an.

Parmi les produits consommés au cours des 30 derniers jours posant le plus de problèmes aux usagers des CAARUD en 2012, centres qui accueillent principalement des usagers de drogues illicites (telles que les opiacés ou la cocaïne), la BHD et la méthadone sont citées, respectivement, par 16,3 % et 3,9 % des usagers. La prévalence de la consommation de BHD a diminué dans les CAARUD entre 2008 et 2015, tandis qu'elle a augmenté pour la méthadone et les sulfates de morphine.

Entre 20 % et 25 % des usagers des CAARUD en 2015 ayant consommé dans le mois précédent de la BHD ou de la méthadone prenaient ce MSO hors suivi médical, pourcentage en hausse par rapport à 2012 pour la BHD et stable pour la méthadone.

Les mésusages peuvent survenir pour différentes raisons : en remplacement de l'héroïne, plus difficile à obtenir que les MSO ou d'autres opioïdes antalgiques, liés à des rechutes sous

traitement de substitution, dans un but récréatif, ou à but lucratif, en établissant un trafic de stupéfiants.

Ces mésusages peuvent prendre différentes formes : prise par une autre voie d'administration que celle définie dans la RCP, posologie différente de celle de la prescription.

En CSAPA, en 2014, , la voie orale reste le mode de consommation habituel de la BHD suivi par l'injection et le sniff. Ces modalités de prise sont en hausse pour la voie orale, stable pour le sniff et en diminution pour l'injection.

Parmi les usagers des CAARUD, la voie orale est la voie d'administration de la BHD la plus fréquente en 2015, devant l'injection qui était la voie la plus répandue jusqu'en 2012. Cette baisse de la voie injectable peut-être à un travail de prévention réalisé par les professionnels de santé travaillant dans les structures d'addictologie, ainsi que dans une moindre à l'introduction de la Suboxone® sur le marché du médicament. L'utilisation de la voie orale est en augmentation, à l'opposé de la voie injectable qui recule entre 2012 et 2015. Le sniff, moins fréquent, après une nette augmentation entre 2008 et 2012, est orienté à la baisse en 2015. La voie inhalée ou fumée, bien que minoritaire, est en progression depuis 2008.

4.3.3- Conséquence du mésusage des MSO.

Le risque principal des MSO est celui de décès par surdose, risque majoré par la consommation de benzodiazépines ou d'alcool.

En 2017, 45 % des décès imputables à la prise de drogues sont au moins en partie dus aux MSO. La méthadone est impliquée dans 37 % d'entre eux, tandis que la BHD l'est dans 8 % selon les résultats de l'enquête DRAMES qui a dénombré 432 décès directs provoqués par l'abus de substances. De 2010 à 2017, la part des décès impliquant la méthadone a fluctué entre 30 % (en 2015) et 45 % (en 2012). Cette évolution est à mettre en parallèle avec l'augmentation de son obtention illégale (tant sous forme sirop que gélule) et de la consommation associée d'héroïne surtout chez les consommateurs de méthadone sous forme gélule entre 2011 et 2014 selon l'enquête OPPIDUM²³ (ANSM).

Cependant, ces décès impliquant les MSO sont contrebalancés par les décès évités en lien avec la prise d'héroïne (substance au taux de pureté variables et imprévisibles pour l'utilisateur), grâce à l'utilisation des TSO.

L'usage du sulfate de morphine comme MSO nous montre la sécurité apporté par les MSO conventionnels dans la prise en charge de la dépendance. Les patients utilisant le sulfate de morphine comme MSO présentent des risques majorés par rapport aux MSO conventionnels concernant les overdoses (2,0 fois plus élevée par rapport à la méthadone et 3,8 fois plus élevée par rapport à la BHD) et les hospitalisations (2,8 fois plus élevées par rapport à la BHD et 3,6 fois plus élevées par rapport à la méthadone)²².

4.3.4- L'impact des MSO sur la santé publique.

Sur la mortalité et morbidité⁶ :

- Réduction de la mortalité : elle est particulièrement nette quant au nombre de décès par surdoses liées à l'héroïne, divisé par plus de cinq entre 1994 et 2002.
- Réduction de la morbidité :
 - o Baisse de l'infection par le VIH : la réduction du nombre de contaminations par le VIH a été très importante, même si elle n'est qu'en partie liée aux MSO.
 - o Amélioration des issues des grossesses : le taux de prématurité est passé de 30% avant les TSO à 12 % aujourd'hui ; par ailleurs, la meilleure qualité du lien mère-enfant n'est plus à démontrer.
 - o Effondrement des pratiques d'injection IV : de 70 % à 80 % en 1995, avant les TSO, la proportion d'injecteurs est estimée de 14 % à 20 % en 2003 (source : OPPIDUM).
- Meilleur accès au traitement de l'hépatite.
- Maintien plus élevé dans le système de soins.

Point de vue des usagers⁶ :

Selon l'enquête AIDES/Inserm sur les attentes des usagers de drogues, 77 % déclarent « s'en être sortis » par rapport à l'héroïne ; 79 % apprécient un médicament qui « enlève l'envie de prendre d'autres substances » ; 70 % déclarent prendre le traitement conformément à la prescription et plus de 60 % estiment que leur qualité de vie s'est améliorée.

Bénéfice en termes de coûts⁶ :

Le tableau 6 montre le résultat du calcul à posteriori des coûts épargnés en 1997 par la politique de substitution de la dépendance aux opiacés. Ils sont fondés sur l'hypothèse basse selon laquelle la moitié des sujets dépendants de l'héroïne en France était alors substituée.

	1997	Variation traitements	due	aux
1. Coûts directs des soins dont :	231,00	+ 383,00		
. substitution	91,00	+ 243,00		
. sida	140,00	+ 140,00		
2. Coûts directs de prévention et de recherche	143,70	0,00		
3. Coûts directs de l'application de la loi dont :	498,19	- 328,92		
. justice (incarcérations)	236,01	- 156,63		
. police + gendarmerie	262,18	- 172,29		
4. Coûts directs de pertes de prélèvements obligatoires dont :	178,12	- 83,17		
. sida et surdoses	62,93	- 5,32		
. incarcérations, ILS*	115,19	- 77,85		
5. Coûts indirects des pertes de revenu et des pertes de production dont :	1175,48	- 566,20		
. perte de revenu des agents privés dont :	366,63	- 170,40		
- sida et surdoses	128,93	- 10,90		
- incarcérations, ILS	237,70	- 159,50		
. perte de revenu sur le lieu de travail dont :	808,85	- 395,80		
- sida et surdoses	251,65	- 22,04		
- incarcérations, ILS	557,20	- 373,76		
Coût social	2 226,49	- 595,28		

* ILS = infractions à la législation des stupéfiants

Tableau 5: Variation du coût social de la consommation de drogues en 1997 (calculée en faisant l'hypothèse que 50% des sujets dépendants des opiacés étaient substitués (en millions d'euros)).

En 8 ans (1996-2003), on peut estimer que près de 3 500 vies ont été sauvées⁶. En termes économiques, c'est 595 millions d'euros, soit un peu plus du quart (26,75 %) du coût social de la consommation de drogues, qui ont été épargnés. Cent mille personnes environ reçoivent actuellement un TSO.

II- La dépendance aux opiacés.

1- Définition de la dépendance.

L'OMS²⁴ définit la dépendance comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de consommer la substance responsable de la dépendance (y compris un médicament prescrit), ce comportement est défini sous le terme de craving. Au cours des rechutes, c'est-à-dire après une période d'abstinence, le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement.

En 1964, un Comité d'experts de l'OMS a introduit le terme de « dépendance » en remplacement des termes d'« addiction » et d'« accoutumance ». Il peut être généralement employé en rapport avec l'ensemble des substances psychoactives (pharmacodépendance, dépendance aux substances chimiques, dépendance aux substances psychoactives), en lien avec une substance particulière ou une catégorie de substances (par exemple l'alcool ou les opiacés).

La notion de dépendance est applicable à l'ensemble des substances psychoactives, cependant les symptômes de la dépendance varient d'une substance à l'autre.

Le terme générique de « dépendance » se rapporte à des éléments aussi bien physiques que psychologiques. La notion de dépendance psychologique ou psychique fait référence à la consommation de substances psychoactives, tandis que la dépendance physiologique ou physique concerne la tolérance et les symptômes de sevrage. Dans le cadre des discussions orientées vers la biologie, le terme de dépendance se rapporte souvent exclusivement à la dépendance physique.

Le contexte psychopharmacologique utilise les concepts de dépendance ou de dépendance physique de manière encore plus restreinte; en effet, ils concernent uniquement l'apparition de symptômes de sevrage d'une substance psychoactive. Dans ce cadre réduit, la dépendance croisée est considérée comme étant complémentaire avec la tolérance croisée, ces deux notions se rapportant à la symptomatologie physique (neuroadaptation).

En France le diagnostic de dépendance aux opiacés se fait sur les critères présents dans le de DSM-V. Il est important pour les professionnels de santé prescrivant ou délivrant des opioïdes, surtout pour des traitements de longue durée, de surveiller l'apparition de ces critères afin de surveiller l'apparition d'un trouble d'usages. Le DSM-V combine en un seul diagnostic de troubles d'utilisation de la substance, les diagnostics d'abus de substance et de dépendance à une substance du DSM-IV, un mode d'utilisation inadapté d'opioïdes conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois.

Critères du DSM-V référencé en Annexe 2 (cf. p83)

2- La dépendance aux opiacés

2.1- Description de la dépendance.

La dépendance aux opiacés se définit sur plusieurs critères :

- Un désir puissant et irréprensible de consommer l'opioïde : craving
- Une difficulté à contrôler l'utilisation de l'opioïde
- La présence d'un syndrome de sevrage lors des tentatives d'arrêt ou de réduction des doses consommées par le patient.
- L'apparition d'une tolérance aux effets de la substance nécessitant la consommation de doses plus importantes.
- Centralisation de la vie du patient autour de la consommation de l'opioïde. Augmentation du temps nécessaire pour se procurer la substance et/ou nécessaire à récupérer des effets.
- Poursuite de la consommation de l'opioïde malgré les complications que cela peut entraîner sur la santé du patient.

Synthèse des principales complications liées à la dépendance aux opiacés	
Types de complications	Description
Somatiques	<ul style="list-style-type: none"> - Infectieuses : VHC, VHB, VIH - Infection au point d'injection liées aux conditions d'hygiène, aux produits de coupes, thrombophlébites ... - Systémiques : endocardites, tuberculose, complications ostéoarticulaires ou dentaires, gales, IST ... - Neurologiques : convulsions - Respiratoires : dépression, aggravation d'un asthme ... - Digestives : nausées, vomissements, constipations, hépatites cytolytiques ... - Cardiovasculaires et rénales : hypotension orthostatique, syndromes néphrotiques - Etat général altéré : malnutrition, déshydratation, altérations organiques diverses, état dentaire ... - Endocriniennes : aménorrhée ...
Psychiques	<ul style="list-style-type: none"> - Craving - Troubles de l'humeur (cinq fois plus fréquent que dans la population générale) - Troubles anxieux (trois fois plus fréquents que dans la population générale) - Comportement impulsif, agressivité - Troubles du sommeil
Obstétricales	<ul style="list-style-type: none"> - Prématurité - Retard de croissance in utero - Mort fœtal in utero - Syndrome de sevrage survenant quelques jours après l'accouchement (trémulations, insomnie, fièvre, hyperreflexivité, diarrhée, insomnie, rhinorrhée et détresse respiratoire) nécessitant une prise en charge du nouveau-né par un service de néonatalogie
Sociales	<ul style="list-style-type: none"> - Désinsertion socioprofessionnelle : perte de travail, absence de qualification ... - Désinsertion sociale : absence de toit, logement précaire ... - Eclatement familiale : enfant placé, personne seule - Délinquance : trafic, vol prison ...

Tableau 6: complications liées à la dépendance aux opiacés

Lors d'une consommation répétée d'opioïdes un risque de dépendance apparaît. Deux phénomènes vont se mettre en place :

- Un phénomène de dépendance physique. En effet les opiacés induisent un syndrome de sevrage lors d'un arrêt brutal d'un traitement prolongé. Cet arrêt du traitement va induire un état de manque.
- Un phénomène de dépendance psychique, traduit par un désir compulsif de consommation du produit, une difficulté pour contrôler sa consommation, et la place centrale prise par la substance dans la vie du sujet.

Bien que les dépendances physiques et psychiques soient deux syndromes distincts, les mécanismes et facteurs impliqués dans leur installation vont être similaires et vont avoir un impact sur les deux dépendances. La compréhension de ces facteurs permettrait de comprendre pourquoi certaines personnes seraient plus sujettes que d'autres à développer une dépendance aux opioïdes, permettant ainsi de prévenir cette dépendance par une surveillance plus étroite du patient et de son traitement²⁵

2.2 Mécanismes de la dépendance aux opiacés

- Facteurs neurobiologiques :

Un centre de la récompense a été identifié dans le cerveau, ouvrant la voie à une meilleure compréhension de la dépendance. La dépendance était alors définie comme une pathologie, engendrant une recherche compulsive d'une récompense. Anatomiquement, ce centre est le système méso-cortico-limbique, comprenant l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens, l'amygdale, et l'hippocampe. Alors que les voies finales communes sont les voies dopaminergiques, ces centres sont aussi traversés par des systèmes opioïdiques.

Cette hypothèse, assimilant la dépendance à une recherche de récompense, n'est toutefois pas universellement acceptée.

Les opioïdes endogènes sont des médiateurs importants de la dépendance à une drogue. Les opioïdes exogènes produisent une dépendance directe par un effet sur le récepteur opioïde dans le nucleus accumbens, et indirectement en diminuant l'inhibition Gabaergique de la dopamine. Les opioïdes exogènes sont hautement addictifs, mais ils ne produisent pas systématiquement

de dépendance, surtout s'ils sont pris dans des conditions attentivement contrôlées pour le traitement de douleur. Lorsqu'un médicament addictif est pris pour la première fois, cela produit une euphorie par l'intermédiaire d'une poussée de dopamine dans les voies mésolimbiques. Les opioïdes sont capables de produire un effet euphorique spectaculaire, particulièrement lorsqu'ils sont injectés. Les individus hautement susceptibles peuvent succomber immédiatement à l'addiction, particulièrement lorsque l'effet euphorique est intense. Les autres ne développent pas d'addictions ou seulement après une durée de traitement longue ; certains n'expérimentent même pas d'euphorie, d'autres encore n'aiment simplement pas l'effet euphorisant. Il existe des preuves pré-cliniques et des preuves cliniques provenant de l'utilisation des opioïdes pour la douleur cancéreuse que dans ces conditions, l'effet euphorisant des opioïdes est réellement émoussé²⁶.

- Facteurs pharmacologiques :

Les opioïdes sont responsables de l'apparition d'une tolérance (le besoin de prendre plus de médicament pour obtenir le même effet) après une utilisation prolongée et continue. Les caractéristiques pharmacocinétiques (demi-vie, biodisponibilité, taux de passage de la barrière hémato-encéphalique) et pharmacologiques, ainsi que la voie d'administration vont influencer l'apparition plus ou moins rapidement de cette tolérance. Une tolérance non satisfaite par l'augmentation de la dose se manifestera par un manque.

La tolérance possède des origines psychologiques (associatives) aussi bien que pharmacologiques (non-associatives), le changement d'humeur ou de situation peuvent produire un état de manque²⁷. Ce qui est observé avec la prise continue de médicament est que la tolérance et la dépendance déterminent ensemble le besoin en médicament et deviennent des forces motrices importantes pour les comportements de toxicomanie²⁸. Il est possible que la dépendance survienne sans l'apparition d'une tolérance à l'opioïde, cependant cela est assez rare.

Plus le médicament est lipophile, plus il atteint et traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique, plus la poussée euphorique est forte.

Par exemple, dans le cas de l'héroïne, qui est très lipophile, on observe un fort pouvoir euphorisant dû à un passage rapide et important de la BHE.

L'oxycodone, quant à elle, présenterait un pouvoir euphorisant supérieur à celui de la morphine¹³. Sa prise entraînerait une augmentation de la dopamine supérieure à celle consécutive à une dose équianalgésique de morphine²⁹.

La prescription et la délivrance d'antalgiques opioïdes de palier II ne présenterait pas de bénéfice sur la dépendance par rapport à celle d'un antalgique de palier III, à dose analgésique équivalente³⁰. La prescription d'antalgiques de palier II, à des posologies élevées, serait même contre-productive du fait d'une mauvaise tolérance et d'une moindre efficacité qu'à leurs posologies moyennes.

- Facteurs liés au patient : Certains critères ont été définis comme des facteurs de risque de développer une dépendance aux opiacés.
 - L'âge : patient jeune (18-25 ans)
 - Le sexe : masculin
 - Présence ou antécédent de pathologie psychiatrique
 - Antécédents de dépendance, de mésusage et/ou d'abus à une SPA
 - Antécédents familiaux de dépendance, de mésusage et/ou d'abus à une SPA
 - Tabagisme actifs
 - Alcoolisme
 - Une prescription d'opioïdes faibles supérieure à 1 DDJ antérieure à une prescription d'opioïdes forts.
 - Une situation socio-économique précaire et instable.

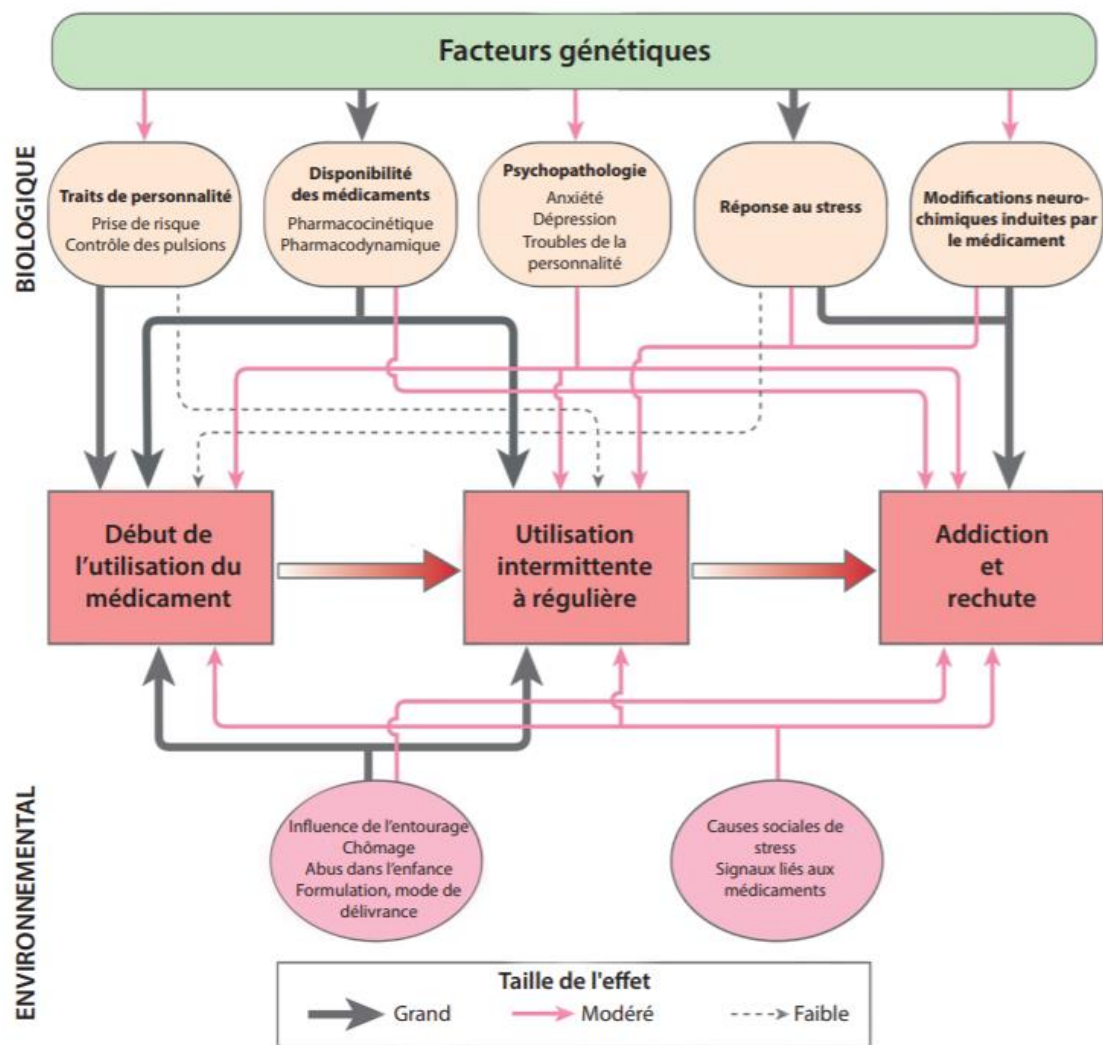


Figure 8: Facteurs influençant l'apparition d'une dépendance aux opioïdes

Le délai d'apparition d'une dépendance est extrêmement variable d'un sujet à l'autre. En effet, il peut apparaître après seulement quelques jours de traitement, ou ne se déclarer que seulement après des années d'utilisation. Les facteurs influençant le délai d'apparition vont être similaires à ceux agissant sur les conditions d'installation d'une dépendance.

2.2- Syndrome de sevrage.

▪ Définition

L'OMS³¹ définit le syndrome de sevrage comme l'ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet

ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes d'un désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la «dépendance», sous son acception psychopharmacologique plus limitée.

L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la nature et de la dose de la substance consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. En règle générale, les caractéristiques d'un syndrome de sevrage sont à l'opposé de celles d'une intoxication aiguë.

▪ Description

Le délai d'apparition pour les opiacés est variable et fonction de la demi-vie d'élimination de la substance consommée :

- Pour l'héroïne dont l'élimination est rapide, les symptômes apparaissent généralement après 6 à 12 heures, s'accroissent progressivement jusqu'au troisième jour, et régressent habituellement en moins de 8 jours ;
- Pour les produits de substitution dont l'élimination est longue (méthadone ou la buprénorphine), les symptômes sont souvent décalés et persistent de manière plus prolongée, il s'agit alors de manifestations psychiques (anxiété, insomnie, asthénie) qui pourraient contribuer à une reprise ultérieure de la consommation.

Le syndrome de sevrage aux opiacés s'accompagne de rhinorrhée (écoulements nasals), de larmoiements (formation excessive de larmes), de douleurs musculaires, de frissons, d'une piloérection et, sous 24 à 48 heures, de crampes musculaires et abdominales. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste après la diminution des symptômes physiques.

L'ensemble des symptômes sont répertoriés en Annexe 3 (cf. p84)

▪ Diagnostic différentiel

De nombreux symptômes du syndrome de sevrage peuvent être dus à d'autres affections psychiatriques, par exemple les états anxieux et les troubles dépressifs. On ne doit pas faire un diagnostic de syndrome de sevrage chez un sujet qui a simplement une « gueule de bois » ou qui présente un tremblement dû à une autre affection.

3- Profils des usagers dépendants.

La définition retenue d'usagers problématiques d'opiacés renvoie à celle de l'Observatoire européen des drogues et des toxicomanies (OEDT), c'est-à-dire tout individu âgé de 15 à 64 ans déclarant un usage d'opiacés au cours des trente derniers jours. Il s'agit essentiellement d'usagers d'héroïne et de MSO, y compris de patients stabilisés par leur TSO. L'estimation de leur nombre s'appuie sur une extrapolation du nombre de personnes vues en CSAPA (dispositif RECAP, OFDT). Cependant de plus en plus de personnes consomment des opioïdes faibles dans une visée festive. La codéine est en effet plus présente chez les sujets jeunes que l'héroïne ou les MSO.

3.1- Héroïne

L'héroïne est classée comme la drogue présentant le plus de risque pour l'individu et pour la société³².

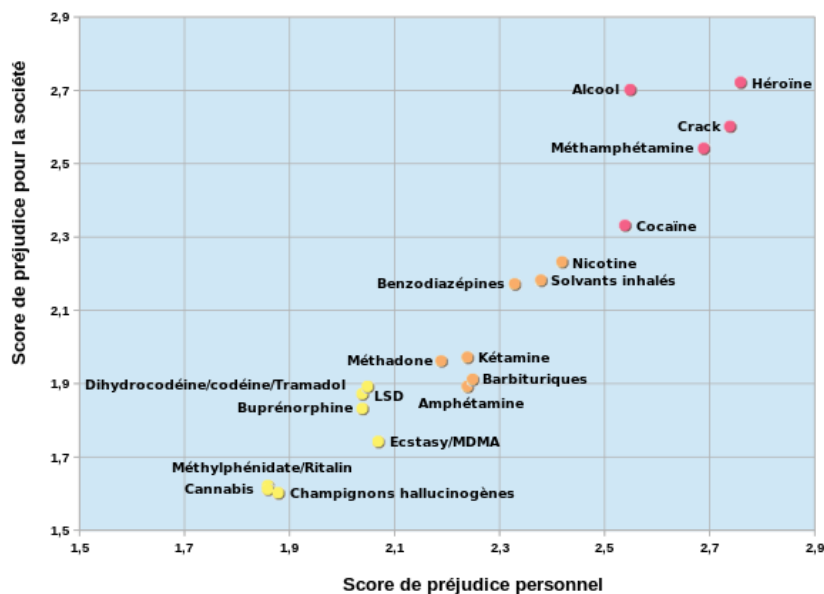


Figure 9: Impact de la morphine au niveau sociétal

Le patient consommateur d'héroïne recherche principalement, lors de ses premières utilisations, un effet récréatif lié aux effets euphorisants. De plus, l'héroïne s'inscrit régulièrement dans des situations de polyconsommation, ce qui augmente le risque de dépendance.^{12,13}

L'usager d'héroïne associe régulièrement des excitants (cocaïne, amphétamines ...) afin de limiter les effets de descente, des drogues potentialisant les effets de l'héroïne (autres opioïdes, benzodiazépines ...) ou limitant les effets de manque (benzodiazépines).

Chez un sujet héroïnomane, il est important de surveiller la prise régulière de benzodiazépines, en effet, elles majorent le risque de dépression respiratoire, et en masquant les effets de manque, faire augmenter sa consommation d'héroïne au sujet.

3.2- Usage abusifs des opioïdes.

Un accroissement des pratiques de détournement des médicaments codéinés (Néo-Codion®, Co Doliprane®, etc.), des opioïdes forts (fentanyl, oxycodone...) ou plus faibles (tramadol) par des personnes a priori non-usagères de drogues (en dehors du cannabis dont l'usage peut être présent) et n'ayant jamais consommé d'héroïne ou de MSO est observé depuis quelques années.

Tout professionnel de santé doit être sensibilisé aux problèmes de mésusage et d'addiction aux opioïdes. En effet, il n'existe pas de profils types de patient mésusant les opioïdes à visée antalgique. Un certain nombre d'attitudes du patient permettent d'orienter vers ce diagnostic :

- De multiples prescripteurs ;
- Des consultations fréquentes aux urgences ;
- Des intolérances multiples aux analgésiques non opioïdes et refus de poursuivre les autres analgésiques ;
- Augmentation des doses fréquentes ;
- Augmentation des doses en dehors d'une prescription médicale ;
- Appels fréquents pour demande de prise de rendez-vous fréquents et plus précoces que prévu ;
- Fréquente insuffisance de médicaments.

Les principaux cas de détournement vont concerner :

- Le détournement à visée festive. Cela va principalement concerner un public jeune, se tournant principalement vers des opioïdes faibles comme la codéine ou le dextrométhorphan.
- Une population déjà usagère d'opioïdes forts illicites, principalement de l'héroïne, qui se tournera vers des opioïdes antalgiques sous prescription médicale, pour diverses raisons : coûts, difficulté de s'approvisionner en héroïne. Cette population aura tendance à favoriser une consommation d'opioïdes forts comme la morphine (Skénan®), l'oxycodone ou la BHD.

3.3- Patients sous prescription d'opioïdes antalgiques au long cours.

Il s'agit d'une population sous traitement antalgique chronique, dont la dépendance n'a pas été diagnostiquée. Ces personnes ne répondent pas à un profil unique mais sont souvent des adultes de 30 à 70 ans, avec une part plus importante de femmes que chez les usagers de drogues fréquentant ces structures d'accueil. Elles diversifient les pharmacies fréquentées pour limiter leur repérage ou ont recours à des pratiques de polyprescription.

L'évaluation de la douleur étant subjective, et autoévaluée par le patient, il est difficile de définir si elle est réelle ou non. Cela rend donc difficile le diagnostic d'une consommation problématique et/ou une dépendance/addiction à son traitement antalgique. Il existe plusieurs raisons qui poussent les patients à rechercher les opioïdes, dont leur mémorisation d'une douleur non-traitée, le soulagement de symptômes de manque, et le soulagement d'une détresse.

Chez le patient sous traitement antalgique, il est discuté du fait que l'on puisse être dépendant à son traitement, sans présenter d'addiction à celui-ci²⁸.

Dans tous les cas, il est important de rappeler que les patients, qu'ils soient dépendants ou non aux opioïdes, doivent être pris en charge pour leurs douleurs. L'installation de la dépendance leur est donc imposée par leur pathologie. Une absence de soins liée à une crainte d'un risque d'abus ou d'addictions, une tentative de sevrage brutal associée à une prise en charge non empathique, ne correspond pas à l'éthique des professionnels de santé. Cela pourrait avoir un

effet antagoniste en poussant les patients vers un doctor shopping, ou une acquisition illégale des opioïdes, une rupture du suivi médical lié à une anxiété due à une douleur qui semble évitable majorant le risque de surdose ou d'aggravation de la dépendance³³. Il est alors important d'orienter le patient vers une prise en charge spécialisée de l'addiction, ou vers un spécialiste de la douleur chronique.

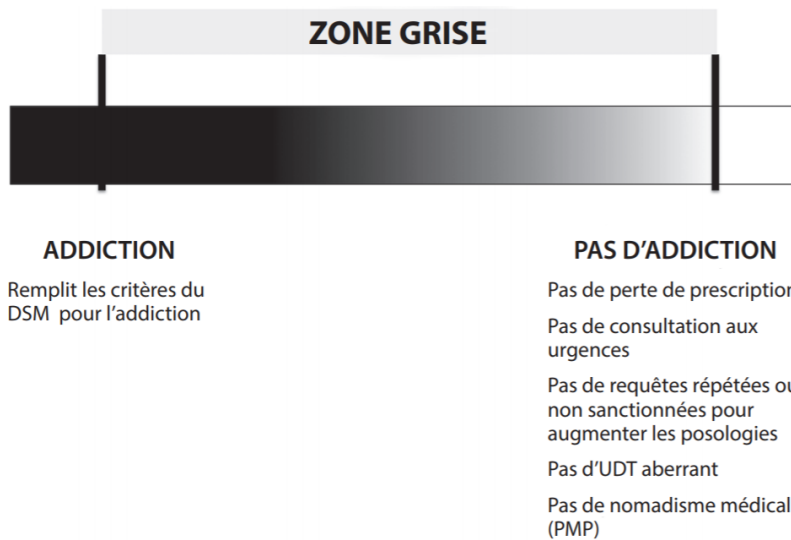


Figure 10: Echelle de probabilité de survenue d'une addiction

Le phénomène de tolérance et de dépendance chez les patients suivant un traitement antalgique est plutôt du fait d'un renforcement négatif, qui est une conséquence du manque, par lequel des symptômes déplaisants, comme l'anhédonie, l'hyperalgésie, et une constellation d'effets noradrénergiques, commencent à entraîner le toxicomane à la recherche d'un soulagement de ces symptômes de manque.

Le patient douloureux traité par opioïdes évite généralement le stade de renforcement positif, et il ne se présente pas nécessairement avec un profil de risque d'addiction au début de sa propre utilisation.

Chez les patients présentant des douleurs cancéreuses, et ce malgré les augmentations nécessaires de posologies liées à la progression du cancer, le risque de dépendance est faible.

On peut aussi énumérer le cas des personnes âgées, chez qui la prise du traitement ne semble plus être pharmacologiquement nécessaire, du point de vue de la douleur, mais chez qui le switch vers une autre molécule analgésique, non opioïde, pourrait engendrer un stress et ainsi une sensation d'inefficacité, lié à une modification des habitudes de prises des médicaments.

En résumé, les opioïdes sont des molécules adaptées à la gestion des douleurs modérées à sévères. Toutefois, une utilisation prolongée expose à un risque de mésusage ou d'addiction. Leur utilisation implique un contrôle étroit lors de la prescription et de la délivrance par les professionnels de santé.

3.4- Patients dépendants aux opioïdes nécessitant un traitement antalgique

Une demande de traitement antalgique par opioïde peut être perçue comme un moyen d'augmenter les doses consommées, que la douleur est déjà couverte par le traitement ou la drogue consommée, un risque de majoration de la dépendance, ou d'engendrer une suspicion entre professionnel, médecins de la douleur = médecins dealers.

Trois profils de patients peuvent être rencontrés :

- Patient toxicomane actif. Majoration du risque de surdosage, d'accoutumance et de dépendance aux opioïdes.
- Patient suivant un traitement de substitution. Risque lié au profil pharmacodynamique.
 - Majoration du risque de syndrome de sevrage en cas d'association à la BHD. Lié au profil agoniste μ / antagoniste κ .
 - Risque de surdosage en cas d'association avec la méthadone.
- Patient sevré. Possible risque de rechute dans une toxicomanie. Surveillance importante.

Il est important de lutter contre notre propre réticence à prendre en charge ces patients.

Afin de limiter cette réticence, et de limiter le risque de survenue de surdosage, ou d'une addiction selon le type de patients, il est intéressant de fractionner et de rapprocher les délivrances, permettant un meilleur suivi du patient, et de favoriser une meilleure observance de son traitement.

3.5- Patients sous TSO.

Il s'agit souvent de patients en situation précaire, qui, même s'ils sont relativement bien insérés socialement (50%), et présentent un logement stable (90%), restent dans un niveau social bas. Les patients traités par la méthadone et la BHD présentent le même profil sociodémographique. Il s'agit majoritairement d'homme (70%) âgés de 35 à 40 ans.

La BHD est souvent plus mésusée (>10% des cas) que la méthadone (<1%) liée à ces caractéristiques galéniques et pharmacologiques.

Les patients traités par MSO sont des patients dépendants à une substance, présentant pour une forte majorité des cas, un profil « addictologique ». Ces patients sont entrés dans un processus de soin, afin de limiter l'impact de la dépendance sur leur mode de vie, et si possible se soustraire à cette addiction.

La moitié des patients va présenter des troubles dépressifs et/ou anxieux³⁴. Ils sont, dans une proportion supérieure à la population générale, atteints de troubles somatiques (atteintes hépatiques, respiratoires), de douleurs chroniques, ainsi que des pathologies infectieuses (VIH, VHB, VHC).

40% de ces patients sont suivis pour une ALD, pouvant être mis en lien à cette addiction : pathologie psychiatrique, atteinte hépatique, pathologie infectieuse.

Une part conséquente des patients présente une ou plusieurs coaddictions :

- Tabac : 87% des patients sous BHD, 89% des patients sous méthadone
- Alcool : 19% pour la BHD, 16% pour la méthadone
- Benzodiazépines : 24% pour la BHD, 18% pour la méthadone. Cette consommation peut s'inscrire dans un processus thérapeutique et/ou à visée récréative, d'abus et de pharmacodépendance.
- Autres SPA : Un tiers des patients sous MSO en consomment. Il s'agit principalement de cannabis et dans une proportion moindre d'héroïne.

III- Prise en charge de la dépendance.

1- Les objectifs de la prise en charge de la dépendance.

Les MSO doivent permettre :

- Une diminution de la mortalité et de la morbidité liées aux usages de drogues notamment :
 - o Par une réduction du nombre de surdoses
 - o Une réduction de la consommation
 - o Une baisse de la consommation des drogues par voie intraveineuse, par snif et/ou fumées.
 - o L'amélioration de la prévention et du traitement des comorbidités infectieuses (hépatites, VIH, tuberculose, endocardites ...) et la diminution du nombre de décès qui leur sont associés.
 - o Une meilleure prise en charge des comorbidités psychiatriques (états dépressifs, anxieux ...)
- Une meilleure insertion sociale des patients.

Le vieillissement de la population participe à l'augmentation du nombre de patients présentant des douleurs chroniques, cancéreuses et non cancéreuses, ne cédant pas aux antalgiques de palier I.

Le pharmacien aura donc un rôle majeur à jouer dans la surveillance de l'apparition de dépendance à ces traitements, mais surtout sur le risque de surdosage que ces médicaments peuvent engendrer. En effet, la personne âgée peut de plus présenter des modifications des caractéristiques pharmacocinétiques de ces médicaments de part une clairance rénale et un métabolisme hépatique diminué, pouvant majorer le risque de surdosage.

Enfin le pharmacien d'officine doit aussi permettre de mettre à jour les nouvelles modalités de mésusage et d'abus des opioïdes.

2- La prise en charge globale de la dépendance.

Dans la prise en charge de la dépendance, il est important de prendre en compte le point de vue du patient mais aussi des professionnels de santé aidant le patient à sortir de cette dépendance.

Le patient souhaite généralement se soustraire au comportement addictif et impulsif que lui « impose » la drogue. Sa vie quotidienne ne doit plus être centralisée autour de la drogue. Il ne recherche donc pas forcément un sevrage total.

L'objectif initial du professionnel de santé reste, à terme, de parvenir à libérer définitivement la personne de sa conduite toxicomaniaque. Il existe cependant un consensus admettant que cet objectif ne sera atteignable qu'après une longue période. Ce processus sera généralement émaillé de rechutes. Ces rechutes font parties intégrantes de la prise en charge, les professionnels de santé sont là pour limiter leurs impacts sur la santé du patient. La bonne gestion de ces périodes de rechutes est importante car il s'agit de période à risque où les risques de morbidité et de mortalité sont multipliés par trois³⁵. Le TSO peut être caractérisé par des cycles de traitements définis par les périodes où le patient suit son traitement, et des périodes où le patient ne prend plus son traitement, supérieures à une durée définie (généralement égale au délai de prescription maximale du médicament). En moyenne, le délai de réengagement dans un nouveau cycle de traitement est inférieur à trois mois pour la moitié des patients³⁶.

Les TSO permettent de déplacer la dépendance sur d'autres objets ou produits (MSO) présentant un risque sanitaire moindre, et permettant de rompre le cycle de recherche du produit. Cela permet de sortir le patient du centrage de sa vie autour du produit. Les MSO seront maintenus aussi longtemps que nécessaire, voir indéfiniment⁶.

Les objectifs thérapeutiques du TSO doivent permettre de répondre aux différents problèmes posés par la dépendance aux patients.

A court terme, ils doivent permettre de répondre à la souffrance physique et morale, de soulager les douleurs liées à l'état de manque, cela par un accès facilité aux soins. Les TSO doivent permettre de rompre le cycle manque/recherche et prise de produit, et ainsi limiter la prise de drogues parfois multiples dans des situations souvent précaires et favorisant les risques infectieux, limiter la survenue de surdosage, ou de limiter des pratiques d'abus et de mésusages des opioïdes antalgiques. Les MSO ont montré, dans la phase précoce de leur utilisation, un bénéfice sur l'apparition des symptômes de sevrage³⁷.

A plus long terme, les TSO doivent permettre de soutenir les objectifs énoncés par le patient à l'égard de sa dépendance. Ces objectifs peuvent être d'aboutir à une abstinence complète aux opiacés. Mais il peut aussi s'agir simplement d'une diminution de sa consommation, de l'arrêt d'usage de la voie IV, ou d'une diminution des risques pour sa santé.

Il est nécessaire que le pharmacien d'officine recherche la présence de co-addictions, pouvant interagir avec les MSO, qu'il oriente le patient vers la réalisation de dépistages d'autres pathologies, qu'elles soient somatiques, psychiatriques ou infectieuses.

Les TSO répondent aussi à un impératif de santé publique. En effet la réduction des patients dépendants aux opiacés réduit aussi les coûts engendrés par les comportements à risque liés à une consommation abusive, voir addictive des patients.

3- Les traitements de substitution.

La mise en place d'un MSO est un acte thérapeutique. Les MSO nécessitent souvent eux-mêmes un temps de sevrage long.

Il n'est plus absolument recherché l'abstinence du patient. La mise en place d'un MSO va permettre de limiter une polytoxicomanie, ainsi que les comportements à risques liés à une consommation impulsive liés aux symptômes de manques et à des envies compulsives.

Administrés par voie orale (méthadone) ou sublinguale (BHD), les MSO présentent une longue durée d'action associée à l'absence d'effet pic. De ce fait, elles suppriment ou préviennent les signes de manque et sont dénuées d'effets renforçateurs. Ces caractéristiques en font des outils pharmacologiques de substitution utilisables dans les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés illicites.

3.1- La méthadone.

La méthadone est disponible sous 2 formes, sirop et gélule. Les dosages disponibles sont :

- Pour la forme sirop : 5mg/3,75ml ; 10mg/7,5ml ; 20mg/15ml ; 40mg/15ml ; 60mg/15ml

- Pour la forme gélule : 1, 5, 10, 20, 40 mg.

Comme tous les opioïdes possédant un profil d'agoniste pur, la méthadone ne présente pas de doses plafond. Il est donc possible de voir des patients se présenter avec des doses quotidiennes supérieures à 200mg.

Sa primo-prescription ne peut être réalisée que par un médecin spécialiste en addictologie, en psychiatrie ou par un médecin exerçant en CSAPA. Son renouvellement peut être réalisé par tous les médecins, à l'exception des services des urgences.

Lors de l'instauration du traitement, la méthadone sera délivrée sous la forme sirop. Le switch vers la forme gélule sera réalisé si le patient est stable depuis au moins un an et s'il en fait la demande. Il faudra alors préciser au patient de continuer la prise de son traitement, à la même posologie et aux mêmes horaires que sous la forme sirop.

Sa délivrance peut avoir lieu en CSAPA, ou en officine. Sa prescription est limitée à 14 jours, et sa délivrance à 7 jours, sauf mention contraire du prescripteur.

Cependant, la primosprescription en ville de la méthadone est évoquée²⁰.

La méthadone est à privilégier chez certains profils de patients :

- Les femmes présentant un désir de grossesse.
- Les patients polytoxicomaniaques⁶. Son association avec d'autres opioïdes n'entraînant pas l'apparition d'un syndrome de sevrage, contrairement à la BHD.
- Les patients présentant des troubles psychiatriques sévères.
- Les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique sévère.³⁸

Cependant, la méthadone présente certains inconvénients :

- Une image stigmatisante du patient supérieur à celle de la buprénorphine.
- Un risque d'overdose supérieur à la BHD¹⁶.
- Une primosprescription nécessairement réalisé par un spécialiste, ce qui va restreindre le nombre de patient orienté vers cette molécule
- La nécessité de dosage urinaire régulier afin de suivre les consommations du patient.

Ces deux derniers arguments vont souvent être vu comme des inconvénients par le patient car ils sont contraignants, mais du point de vue du professionnel de santé, cela va permettre une meilleure orientation et un meilleur suivi du patient et de son traitement.

Si aucune des 2 molécules ne présentent un profil bénéfice/risque supérieur à l'autre, il est préférable d'orienter le patient vers la méthadone.

3.2- la BHD

La BHD est disponible sous 2 formes, comprimé sublingual et lyophilisat oral. Les dosages disponibles sont :

- Comprimé sublingual : 0,4 ; 2 ; 4 ; 6 ; 8 mg
- Lyophilisat oral : 2 et 8 mg

Concernant la forme sublinguale, la posologie maximale est de 24 mg/jour³⁹, même si des posologies supérieures, allant jusqu'à 32 mg/jour, peuvent être utilisées.

Il est alors important d'expliquer et de rappeler régulièrement au patient, que le comprimé doit être placé sous la langue, pendant 8 à 10 minutes, sans sucer. Prévenir le patient que les comprimés présentent un goût amer.

Pour la forme lyophilisat oral (Orobupré®)⁴⁰, il doit être placé sur la langue. La dissolution se fait en 15 secondes. L'absorption du principe actif se réalise au niveau de la muqueuse orale.

L'avantage du lyophilisat oral est de présenter une utilisation plus simple pour l'utilisateur par rapport à la forme sublinguale.

Les 2 formes, sublinguales et lyophilisat oral, ne présentent pas de bioéquivalence, due à des différences de biodisponibilité.

La prise des spécialités de buprénorphine se fait en une prise unique quotidienne. Il est préférable de prendre le comprimé le matin, afin de limiter au maximum les envies de consommation au cours de la journée.

Lors de l'instauration du traitement, celui-ci peut être prescrit pour des durées très courtes, 1 à 2 jours, et il peut-être requis que la prise soit faite sous le contrôle du pharmacien. Lors de cette période il est important d'avoir un contact régulier avec le prescripteur.

La BHD est à privilégier chez certains profils de patients :

- Les patients présentant une dépendance à la codéine⁴¹
- Les patients présentant un allongement du segment QT⁴²

La BHD présente certains avantages vis-à-vis de la méthadone :

- Sa primoprescription peut être réalisé par tous les médecins (à l'exception de ceux exerçant dans les services des urgences). Cela permet de traiter un spectre plus large de patient, en limitant la stigmatisation du patient. Cela est aussi un inconvénient, car cela peut majorer le risque de doctor shopping, ainsi qu'à un suivi moins complet que celui réalisé par un addictologue.
- Un risque d'overdose inférieur à celui de la méthadone lié à son profil agoniste/antagoniste.
- D'autres avantages potentiels de la BHD par rapport à la méthadone ont été avancés mais ne sont à ce jour pas confirmés par les études cliniques : sevrage plus aisé, administration bi- ou tri hebdomadaire possible, interactions médicamenteuses moins fréquentes et moins importantes, syndrome d'abstinence du nouveau-né moins fréquent et plus court.

Les inconvénients d'un traitement par BHD :

- Un risque de mésusage plus élevé. Lié à ses règles de prescription. L'hydrosolubilité de la buprénorphine majore le risque d'utilisation par voie IV, ce qui majore le risque de complications infectieuses.
- Ses contre-indications d'utilisations chez les patients insuffisant rénaux et/ou hépatiques sévères.⁴³

3.3- Suboxone® : association BHD + Naloxone

L'association BHD + naloxone est disponible sous la forme de comprimé sublinguaux, à 3 dosages différents : 2/0,5mg ; 4/1mg et 8/2mg.

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des récepteurs μ , bloquant les effets des morphinomimétiques.

Lors d'une prise per os de naloxone, celle-ci est presque totalement métabolisée par l'effet de premier passage hépatique ce qui implique qu'elle ait peu d'effet pharmacologique. Son adjonction à la BHD permet de prévenir une injection par voie intraveineuse. Lors d'une injection intraveineuse de Suboxone®, la naloxone provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage.

La primoprescription peut être réalisée par tous médecins, à l'exception de ceux exerçant dans un service d'urgences hospitalières.

En plus des avantages et des inconvénients précédemment cités pour la BHD. L'ajout de la naloxone permettrait de limiter le risque de mésusage par voie IV. Cependant, aucune n'a encore démontré une efficacité clinique réelle. De plus le faible recul sur l'utilisation de la naloxone sur un traitement au long cours ne permet pas encore de garantir de son innocuité.

3.4- Le sulfate de morphine

Ce sont généralement des patients complexes, ne répondant pas aux MSO classiques, ayant souvent recours à la consommation de la substance par voie intraveineuse. Il s'agit régulièrement de patients ayant développés une dépendance secondaire à la morphine. La morphine ayant remplacé l'héroïne comme SPA. Les posologies de morphine de ces patients sont souvent très élevées, en moyenne de 540 mg/jour et pouvant dépasser les 1000mg/jour.

Ces patients nécessitent une prise en charge incluant un plan de réduction des risques sanitaires. Ce type de patient doit nécessairement être orienté vers une structure de soins spécialisée dans l'addictologie.

Lors de sa venue à l'officine, il est nécessaire de lui rappeler les risques liés à l'injection intraveineuse, avec une augmentation du risque infectieux, les risques liés à un surdosage, en reconnaître les symptômes et la conduite à tenir.

3.5- Traitements en attente de mise sur le marché.

Zubsolv® : possède une AMM depuis novembre 2017. Non disponible sur le marché français.

Il s'agit d'une association de BHD et de naloxone, se présentant sous la forme d'un comprimé sublingual.

Buvidal®⁴⁴ : injection sous cutanée (SC) de buprénorphine à libération prolongée (LP), hebdomadaire ou mensuelle.

Implants de BHD : une AMM européenne est en cours d'étude. Autorisé par le FDA en 2016. La durée d'efficacité de l'implant serait de 6 mois.

Ces 2 formes galéniques marqueraient une rupture dans la prise en charge de la dépendance.

Plusieurs problématiques se posent avec ce type de traitement :

La prise régulière d'un MSO permet de remplacer la prise régulière de drogue dans le cadre d'une toxicomanie, limitant ainsi les phénomènes de craving. Cela réduirait aussi l'autonomie du patient vis-à-vis de son traitement. La bonne gestion du traitement par le patient marque une adhésion du patient à son traitement, ce qui est une condition importante de réussite des TSO. Afin de palier au risque de craving, entre chaque administration de la forme à libération prolongée, il pourrait être envisagée d'utiliser un système d'interdoses, comme dans le cadre des traitements antalgiques, avec des MSO par voie orale.

Le risque lié à la forme galénique, solution lipidique à libération retardée pour une administration sous-cutanée et pouvant engendré des risques thrombo-emboliques en cas d'injection intraveineuse, fait qu'elle ne pourrait pas être délivrée directement au patient.

Dans le cadre d'un patient présentant une toxicomanie par voie IV, l'aspect injectable du médicament ne romprait pas complètement le schéma de prise de la drogue.

Ces traitements semblent indiqués pour des patients dont le traitement est stabilisé, présentant peu de risques de rechutes et de mésusages, n'ayant pas fait état d'une consommation par voie intraveineuse depuis une période qui serait à définir et voyageant beaucoup.

4- La prévention.

Le pharmacien va avoir un rôle double dans la prévention de la survenue de la dépendance, de mésusage, d'abus ou des comorbidités que cela peut entraîner:

- D'un point de vue individuel, en prenant en charge le patient se présentant à l'officine, qu'il soit dépendant ou non, en évitant la survenue d'une dépendance ou en limitant la survenue de complications.
- D'un point de vue de santé publique. En limitant la survenue d'une épidémie de dépendance aux opioïdes, limitant aussi l'impact des complications que peut présenter une consommation non maîtrisée d'opioïdes.

Différents moyens de prévention vont être à la disposition du pharmacien pour lutter contre la dépendance et ses comorbidités.

4.1- Les moyens de prévention.

4.1.1- La prévention de la dépendance, du mésusage .

D'un point de vue individuel :

Lors de la délivrance du traitement par le contrôle de l'ordonnance et la transmissions des informations au patient, et du suivi du patient par la surveillance de l'apparition de la survenue d'une tolérance ou de symptômes de dépendance.

Il est important d'établir une relation efficace entre le pharmacien dispensateur et le médecin prescripteur. Cela permet de limiter le phénomène de doctor shopping qui est la source principale d'acquisition illégale de la méthadone et de la BHD⁴⁵

Il était aussi nécessaire de rappeler que le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament, devant tout comportement déviant et lorsque la santé du patient lui paraît l'exiger (article R.4235-61 du code de la Santé publique)⁴⁶.

En termes de santé publique :

Les pharmaciens d'officine, du fait de leur proximité avec les patients et leur rôle dans la délivrance des spécialités médicamenteuses psychoactives, sont en première ligne pour repérer des comportements déviants à visée abusive ou addictive. Le pharmacien a un rôle à jouer en décelant les conduites de consommation pouvant entraîner un risque pour la santé du patient et en les déclarant au CEIP de sa région, de façon similaire à ce qui est fait dans le domaine de la pharmacovigilance. Il existe cependant des différences avec le contexte habituel de la pharmacovigilance, l'aggravation de la sous notification (qui est importante dans le cadre des traitements stupéfiants), la difficulté à déceler les cas de dépendance, les différents profils de patients.

Cela permet d'informer l'ensemble des professionnels sur les conduites à risques ayant cours sur la période donnée. Cela permet aussi d'établir une législation permettant de réduire le risque de survenue de cas de dépendance, de mésusage et/ou d'abus.

Ce qui a par exemple été le cas pour la codéine, le dextrométhorphan ou la pholcodine, où la multiplication des signalements par les pharmaciens a conduit à une modification des règles de délivrance de ces médicaments^{47, 48}.

Les pharmaciens participent à différents systèmes de surveillance mis en place par le réseau d'addictovigilance :

- Système OSIAP qui est un système de recueil. Il permet la découverte de détournement de médicaments à partir d'ordonnances suspectes présentées en officine et de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national.
- Système ASOS (antalgiques, stupéfiants et ordonnances sécurisées) qui est un système de recueil annuel de l'opinion des pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants. Il permet notamment de décrire la population traitée par ces

médicaments, leurs modalités d'utilisation, d'évaluer le respect des règles de prescription et de comparer les données recueillies.

4.1.2- Prévention des comorbidités.

Les comorbidités induites par la dépendance peuvent prendre différentes formes et sont souvent dépendantes de l'origine de la dépendance.

Ces comorbidités peuvent être directes (pathologies somatiques, psychiatriques, traumatiques) ou indirectes (majoration du risque d'accident lié à l'effet sédatif des médicaments).

Dans le cadre d'une toxicomanie, le pharmacien devra tenter de limiter la survenue de pathologies infectieuses ou de favoriser leurs dépistages afin de limiter leur dissémination. Cela peut être réalisé par la délivrance de matériel d'injection à usage unique, de la réalisation de TROD à l'officine.

En cas de surdosage, le pharmacien, professionnel de santé formé au geste de premier secours, doit être capable de prendre en charge le patient en attendant l'arrivée d'un médecin. S'il en possède dans son officine, le pharmacien doit administrer de la naloxone. La forme de naloxone disponible en officine est une injection intramusculaire (Prenoxad®⁴⁹). Cette forme peut aussi être délivrée avec ou sans ordonnances aux usagers de drogues à risque. Il pourrait être intéressant d'ajouter aux kits d'injections à usage unique (Stéribox®), à destination des usagers de drogues, une fiche de prévention surdose et information sur la naloxone.

Il est discuté de la mise à disposition, en officine, de la forme intranasale (Nalscue®) qui n'est pour l'instant disponible que dans les établissements spécialisés en addictologie (CSAPA, CAARUD). Nalscue®⁵⁰ se présente sous la forme d'une pulvérisation nasale en récipient unidose.

4.2- Le rôle du pharmacien lors de ses interventions

4.2.1- La délivrance du traitement par le pharmacien

Comme pour la délivrance de tout traitement, le pharmacien doit prendre en compte les caractéristiques du patient, afin d'assurer un moindre risque d'effets iatrogéniques au patient. Il doit rechercher la survenue d'effets indésirables, grader leur dangerosité, proposer des

solutions, si possible, afin de limiter leur impact sur le patient. Il faut rechercher les interactions médicamenteuses pouvant engendrer des risques. Dans le cas de la BHD et de la méthadone, il est important de contrôler la prise ou non de benzodiazépine. La coprescription de benzodiazépines et d'opioïdes augmente la morbidité et la mortalité des patients traités par les MSO⁵¹. Celles-ci pouvant majorer le risque de dépression respiratoire. Leur association développe aussi le risque de survenue d'un surdosage.

Il est important de s'assurer de la compréhension du traitement par le patient. Dans le cas des MSO, il est important que le patient adhère à son traitement, ce qui est un facteur majeur de la réussite de celui-ci. Il faut, avec le patient, définir le cadre de sa prise en charge de façon claire et concise et établir une alliance thérapeutique.

Le secret professionnel doit être formellement réaffirmé au patient. Il est éventuellement partagé avec d'autres professionnels de santé dans l'intérêt du patient et avec son accord. Le travail en réseau est un élément important du succès du traitement, mais la confidentialité doit être préservée.

Lors de l'instauration du traitement, il peut être intéressant de discuter avec le médecin d'une délivrance rapprochée du traitement, quotidienne par exemple, afin de limiter les risques de mésusages et de surveiller la survenue d'effets indésirables.

Il doit aussi être précisé au patient, qu'au cours de son traitement des rechutes peuvent avoir lieu, qu'elles font parties du processus de guérison. Ces rechutes, c'est-à-dire consommation d'un autre opioïde (hors prescription médicale), doivent être signalés aux professionnels de santé le suivant, afin que ceux-ci puissent en limiter l'impact sur sa santé.

Il faut expliquer au patient que l'arrêt brusque de son traitement peut engendrer un syndrome de sevrage. Informer le patient sur les risques encourus en cas de persistance de pratiques à risques, comme l'injection de substance par voie intraveineuse, de partage de seringues avec d'autres usagers, de la persistance d'une prise d'autres opioïdes, majorant ainsi le risque de surdose ou d'apparition d'un syndrome de sevrage dans le cas de la BHD.

Délivrer au patient l'ensemble des informations concernant les différentes structures spécialisées dans l'addiction (CSAPA, CAARUD), ou les différents centres d'informations (drogues-info-service, psychoactif.org, rdr-a-distance.info) et si possible l'orienter vers un spécialiste en addictologie, lui assurant ainsi une meilleure prise en charge.

Le risque d'ingestion d'opioïdes par les enfants doit être rappelé aux patients parents. Ce risque est particulièrement élevé pour les patients traités par méthadone.

La conduite automobile est autorisée pour les patients sous TSO. Le risque lié à l'effet sédatif du traitement doit tout de même leur être rappelé régulièrement. En cas de contrôle, leur ordonnance justifiera de la positivité du test aux opioïdes.

Le patient se doit aussi de conserver une ordonnance de son traitement, lors de déplacement afin de justifier la possession de stupéfiant.

4.2.2- Le suivi des patients.

Pendant le traitement, il est indispensable de surveiller l'apparition des signes de dépendance psychique et/ou physique, de mésusage et/ou d'abus qui peuvent se présenter sous la forme d'une augmentation inhabituelle des doses sans aggravation de la pathologie, une majoration de la plainte douloureuse, une prescription du traitement par de multiples praticiens, une absence de présentation des ordonnances, une prescription ou des traitements perdus, une résistance au changement de traitement, un refus des génériques, une détérioration des activités sociales, familiales, professionnelles, des troubles du caractère (irritabilité, anxiété) et des modifications du sommeil. Si le patient le souhaite, un partage de connaissance sur les MSO et de leurs effets indésirables doit être réalisé, afin de favoriser une meilleure compréhension du traitement, limitant aussi les risques de mésusage. Cela permettra au patient de noter tous les signes de sous et de surdosage et de les signaler aux professionnels de santé qui le suivent.

Les signes d'un sous dosage du TSO sont une adynamie, un état anxieux, dépressif, une irritabilité, des troubles du sommeil, une sensation de manque, le raccourcissement du délai entre deux prises. Ces symptômes sont généralement discrets.

Les signes d'un surdosage se manifeste principalement par des effets proches de ceux d'une sédation, tel qu'un ralentissement idéomoteur, d'une somnolence. Ces effets peuvent aussi survenir en cas de prise concomitante d'autres médicaments psychotropes, en particulier de benzodiazépines, mais aussi en cas d'abus d'alcool ou de prise de cannabis.

Les femmes présentant un désir de grossesse, ou enceinte, sous TSO, doivent être orientées vers un médecin addictologue. Il est important de leur rappeler qu'elles doivent faire mention de leur traitement à leur gynécologue, ainsi que de toute éventuelle autre prise d'opioïde. En effet,

une réévaluation de la posologie doit être faite due aux modifications pharmacocinétiques induites par la grossesse.

4.2.3- Les outils à la disposition du pharmacien

a- l'analyse du dossier pharmaceutique

La mise en place d'un dossier pharmaceutique chez le patient dépendant va permettre un suivi qualitatif du traitement. Cela permet de voir si l'observance du traitement du patient est bonne, de déceler des modifications irrationnelles des doses, une simplification de la découverte d'interaction médicamenteuse.

b- L'entretien pharmaceutique.

L'entretien pharmaceutique est un des moyens mis à la disposition des pharmaciens pour assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient. Il permet :

- de renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention du pharmacien auprès des patients,
- de valoriser l'expertise du pharmacien sur le médicament,
- d'évaluer la connaissance par le patient de son traitement,
- de rechercher l'adhésion thérapeutique du patient et l'aider à s'approprier son traitement,
- d'évaluer, à terme, l'appropriation par le patient de son traitement.

L'entretien pharmaceutique est indiqué pour toutes les pathologies chroniques, quel que soit l'âge du patient, le stade de sévérité de sa pathologie. Il pourrait donc être utilisé que ce soit pour les patients dépendants traités par un MSO, ou chez les patients sous traitement antalgiques au long cours, afin de les éduquer sur les risques induits par la prise de ces médicaments et la conduite à tenir en cas d'apparition de symptômes.

c- Le bilan de médication

Le bilan de médication permet de favoriser une meilleure observance du patient vis-à-vis de son traitement. Il permet aussi d'éviter la survenue d'interactions médicamenteuses, par une

étude approfondie de l'historique médicamenteux du patient. Il facilite aussi une meilleure coordination des soins entre les différents professionnels de santé. La réalisation des bilans de médication s'accompagnant de la création des dossiers médicaux partagés, cela permettrait un meilleur suivi du patient lié à un meilleur partage des informations concernant le patient (modifications de posologie, mise à jour de nouveaux symptômes, analyses ...).

L'intérêt du bilan de médication serait orienté vers la prise en charge des patients âgés avec un traitement antalgiques au long cours.

d- L'entretien motivationnel

La mise en place d'entretien motivationnel, lors de la primo-délivrance d'un traitement de substitution permettrait de limiter le risque de rechute, en favorisant une meilleure adhésion du patient au traitement.

L'entretien motivationnel est défini comme un style d'entretien collaboratif aidant le patient à explorer et résoudre son ambivalence, à renforcer sa motivation intrinsèque et à soutenir son engagement vers le changement. Il doit être centré sur le patient. Bien que le patient ait une place centrale dans le processus de changement, le professionnel réalisant l'entretien présente aussi un rôle fondamental dans la relation de collaboration qui va être mise en place.

L'entretien motivationnel se développe autour de quatre grands principes :

- L'adoption d'une posture empathique par une écoute attentive et bienveillante, afin d'établir un climat de confiance et de favoriser le dialogue ;
- Faire émerger les dissonances entre le comportement actuel du patient et ses valeurs ;
- Diminuer la résistance du patient au changement ;
- Renforcer le sentiment d'efficacité personnelle.

De nombreuses techniques peuvent être utilisées : l'écoute réflexive, l'utilisation de questions ouvertes, résumer et susciter un discours de changement, explorer les objectifs et les valeurs du patient, mesurer son degré de motivation, féliciter et commenter positivement les verbalisations et toutes les avancées du patient, apporter des informations, déculpabiliser et traduire ses échecs en tentatives ou gains d'expériences, revenir sur ses succès passés ...

e- Questionnaire de dépistage

La réalisation de questionnaire de dépistage lors de la délivrance du traitement par le pharmacien d'officine, chez les patients sous traitement antalgique au long cours ou lors d'une suspicion de dépendance, peut permettre la mise à jour de patients dépendants à leurs traitements. Il est alors nécessaire de le mentionner au médecin traitant.

Un exemple de questionnaire est référencé en annexe 4 (cf. p85)

f- les missions futures du pharmacien.

L'apparition de nouvelles formes galéniques pour la BHD dans la prise en charge de la dépendance pose le soucis de nouvelles modalités de délivrance pour ces traitements. L'apparition de nouvelles missions pour le pharmacien, comme la vaccination, peut faire envisager, qu'après une formation, la délivrance et l'administration du produit soit confiée au pharmacien. Cette nouvelle mission permettrait de réintégrer fortement les pharmaciens officinaux dans le processus de suivi et de prise en charge des patients dépendants.²⁰

Conclusion

La dépendance aux opioïdes est une pathologie qui fut identifiée pour la première fois dans l'antiquité. Elle peut être d'origine toxicomaniaque ou iatrogénique. En France, sa prise en charge a subi une révolution en 1994 induite par la mise sur le marché des premiers traitements de substitution que sont la BHD sous la spécialité Subutex® et la méthadone sous forme sirop.

Depuis la mise en place des traitements de substitution, la dépendance aux opiacés s'est déplacée d'une patientèle quasi-exclusivement composée de sujets héroïnomanes, à une population plus hétéroclite, composée d'héroïnomanes mais aussi de patients sous traitement antalgique chronique et de patients détournant les médicaments antalgiques à des fins récréatives. Ce qui a eu un impact positif sur la santé publique en diminuant les comorbidités liés à l'héroïnomanie intraveineuse mais aussi en diminuant le nombre d'overdoses.

Cependant l'augmentation de la consommation des opioïdes antalgiques au cours des dix dernières années incitent à une grande prudence. Les populations consommant des opioïdes sont très variées. Il est donc difficile de déceler les patients présentant des risques d'abus, de mésusage ou de dépendance à leur traitement.

Les incidents et les risques induits par ces traitements démontrent la nécessité de relations interprofessionnelles entre le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur. Ces communications sont indispensables à une bonne prise en charge du patient, afin de limiter les risques d'abus des traitements, que ce soit dans le cadre d'un traitement de substitution ou d'une prise en charge antalgique.

Au cours des années à venir, le rôle du pharmacien dans la gestion et la prise en charge des patients dépendants pourrait se voir élargir, avec la réalisation de consultations pharmaceutiques (entretien pharmaceutique, bilan partagé de médication, entretien motivationnel), voir même de l'administration des formes sous cutanées de buprénorphine.

La législation française concernant la prescription des opioïdes en France, a permis et doit continuer à permettre d'empêcher une crise sanitaire comme celle ayant cours aux Etats-Unis. Cependant, les risques liés aux opiacés restent réels en France, comme cela a été mis en évidence par les problèmes liés à la codéine et récemment pour le tramadol.

Bibliographie

1. Fac-similé JO du 03/01/1971, page 00065 | Legifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000321402&pageCourante=00065. Accessed November 8, 2019.
2. Fac-similé JO du 18/01/1986, page 00888 | Legifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000317532&pageCourante=00888. Accessed November 8, 2019.
3. Fac-similé JO numéro 0003 du 05/01/1988, page 00159 | Legifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000000512241&pageCourante=00159. Accessed November 8, 2019.
4. cir_1890.pdf. http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2009/04/cir_1890.pdf. Accessed November 8, 2019.
5. Bulletin Officiel n°2002-8. <https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2002/02-08/a0080670.htm>. Accessed November 8, 2019.
6. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. *La Presse Médicale*. 2004;33(18):41-47. doi:10.1016/S0755-4982(04)72381-7
7. *Décret No 99-249 Du 31 Mars 1999 Relatif Aux Substances Vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de La Pharmacodépendance, Modifiant Le Code de La Santé Publique (Deuxième Partie : Décrets En Conseil d'Etat).*; 1999.
8. (RO) Plan gouvernemental de lutte contre les drogues IV.indd. :121.
9. Seeman P. OPPIDUM 2018. *Transl Psychiatry*. 2016;6(10):e920-e920. doi:10.1038/tp.2016.195
10. Rapport européen sur les drogues: Tendances et évolutions. :100.
11. Nordmann S, Nefau T, Micallef J, Duplessy C, Catusse J-C, Frauger E. Analyse des seringues usagées : un reflet de la consommation de substances psychoactives par les

- usagers de drogues par voie intraveineuse ? *Thérapie*. October 2016:S004059571630049X. doi:10.2515/therapie/2015054
12. Néfau T, Charpentier E, Elyasmino N, Duplessy-Garson C, Levi Y, Karolak S. Drug analysis of residual content of used syringes: A new approach for improving knowledge of injected drugs and drug user practices. *International Journal of Drug Policy*. 2015;26(4):412-419. doi:10.1016/j.drugpo.2014.09.010
 13. Michot I. Drogues, Chiffres clés - 8ème édition - 2019 - OFDT. 2019:8.
 14. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. :52.
 15. resultats_dta_2017.pdf. http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/resultats_dta_2017.pdf. Accessed January 14, 2020.
 16. DRAMES 2017. http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_drames_2017.pdf. Accessed November 29, 2019.
 17. *Code de La Santé Publique - Article R5121-152*. Vol R5121-152.
 18. DRAMES - addictovigilance. <http://www.addictovigilance.fr/drames>. Accessed August 26, 2019.
 19. OSIAP 2018. http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2018_finale.pdf. Accessed October 30, 2019.
 20. Authier N, Bonnet M, Haro LD, et al. Commission des stupéfiants et psychotropes. Validé le 11 septembre 2019. :17.
 21. Brisacier A-C. L'objectif du tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opiacés » réalisé par l'OFDT est de rassembler sur ce sujet les chiffres les plus récents émanant de différentes sources et de les présenter de manière synthétique. :17.
 22. RESPADD. Médicaments antalgiques opioïdes. <http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/livret-opioides-1.pdf>. Accessed December 12, 2019.

23. ANSM Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) OPPIDUM.
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/45436a0d0205379043b0e3de2be48648.pdf. Accessed October 15, 2019.
24. OMS | Syndrome de dépendance. WHO.
https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/. Accessed November 13, 2019.
25. Muller' A, Koch B, Rerk F, Boutillier AL, See V, Loeffler JP. Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes. :30.
26. Pain_Clinical_Update_Decembre_2013.pdf. https://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/Content/ContentFolders/Publications2/PainClinicalUpdates/Archives/Pain_Clinical_Update_Decembre_2013.pdf. Accessed November 27, 2019.
27. Mitchell JM, Basbaum AI, Fields HL. A locus and mechanism of action for associative morphine tolerance. *Nat Neurosci*. 2000;3(1):47-53. doi:10.1038/71120
28. Ballantyne JC, Sullivan MD, Kolodny A. Opioid Dependence vs Addiction: A Distinction Without a Difference? *Arch Intern Med*. 2012;172(17):1342. doi:10.1001/archinternmed.2012.3212
29. Vander Weele CM, Porter-Stransky KA, Mabrouk OS, et al. RAPID DOPAMINE TRANSMISSION WITHIN THE NUCLEUS ACCUMBENS DRAMATICALLY DIFFERS FOLLOWING MORPHINE AND OXYCODONE DELIVERY. *Eur J Neurosci*. 2014;40(7):3041-3054. doi:10.1111/ejn.12709
30. Douleur : les opioïdes faibles pas plus sûrs que la morphine à faible dose.
<https://www.prescrire.org/Fr/3/31/51416/0/2015/ArchiveNewsDetails.aspx>. Accessed November 27, 2019.
31. OMS | Syndrome de sevrage. WHO.
https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/. Accessed November 13, 2019.

32. Taylor M, Mackay K, Murphy J, 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*. 2012;2(4):e000774. doi:10.1136/bmjopen-2011-000774
33. Opioides_et_risques_addictifs_mythes_et_realites.pdf. http://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Opioides_et_risques_addictifs_mythes_et_realites.pdf. Accessed November 27, 2019.
34. Gentile G, Frauger E, Giocanti A, et al. Caractéristiques des sujets sous traitement de substitution vus en médecine générale d'après l'enquête nationale OPEMA 2013. *Therapies*. 2016;71(3):307-313. doi:10.1016/j.therap.2016.02.001
35. Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ*. 2010;341. doi:10.1136/bmj.c5475
36. Dupouy J, Bez J, Barsony J, Oustric S, Lapeyre-Mestre M. Cycles de traitement par médicament de substitution aux opiacés dans une cohorte de patients suivis 5 ans en médecine ambulatoire. *Therapies*. 2013;68(3):155-161. doi:10.2515/therapie/2013022
37. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. In: The Cochrane Collaboration, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009:CD002025.pub4. doi:10.1002/14651858.CD002025.pub4
38. Résumé des Caractéristiques du Produit - Méthadone. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249836.htm>. Accessed December 3, 2019.
39. SUBUTEX (buprénorphine) : nouvelles posologies pour optimiser l'efficacité du traitement. VIDAL. https://www.vidal.fr/actualites/22887/subutex_buprenorphine_nouvelles_posologies_pour_optimiser_l_efficacite_du_traitement/. Accessed November 26, 2019.
40. Résumé des Caractéristiques du Produit - Orobupré. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0310519.htm>. Accessed December 5, 2019.
41. Drug misuse and dependence. :317.

42. Wedam EF. QT-Interval Effects of Methadone, Levomethadyl, and Buprenorphine in a Randomized Trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2469.
doi:10.1001/archinte.167.22.2469
43. Buprénorphine RCP. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223085.htm>. Accessed December 5, 2019.
44. Weekly-Buvidal-SmPC.pdf. <https://www.buvidal.eu/wp-content/uploads/2019/06/Weekly-Buvidal-SmPC.pdf>. Accessed December 4, 2019.
45. Kernisant M, Delorme J, Kabore J-L, et al. Diminution de la prévalence du docteur shopping de la buprénorphine entre 2004 et 2014 en France. *La Presse Médicale.* 2016;45(12):e369-e375. doi:10.1016/j.lpm.2016.10.011
46. Meddispar - Mise en garde sur l'usage détourné des spécialités à base de dextrométhorphanes chez les adolescents. <http://www.meddispar.fr/Actualites/2012/Mise-en-garde-sur-l-usage-detourne-des-specialites-a-base-de-dextromethorphanes-chez-les-adolescents#nav-buttons>. Accessed November 25, 2019.
47. Mise en garde contre l'usage détourné des médicaments à base de dextrométhorphanes. VIDAL.
https://www.vidal.fr/actualites/14523/mise_en_garde_contre_l_usage_detourne_des_medicaments_a_base_de_dextromethorphanes/. Accessed November 29, 2019.
48. Version électronique authentifiée publiée au JO n° 0165 du 16/07/2017 | Legifrance.
https://www.legifrance.gouv.fr/jo_pdf.do?id=JORFTEXT000035187458. Accessed November 29, 2019.
49. VIDAL - PRENOXAD 0,91 mg/ml sol inj en seringue préremplie - Synthèse.
https://www.vidal.fr/Medicament/prenoxad_0_91_mg_ml_sol_inj_en_seringue_prerempolie-196017.htm. Accessed December 4, 2019.
50. VIDAL - NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml sol p pulv nasal en récipient unidose - Fiche abrégée.
https://www.vidal.fr/Medicament/nalscue_0_9_mg_0_1_ml_sol_p_pulv_nasal_en_recipient_unidose-184923.htm. Accessed December 4, 2019.

51. Zhu Y, Coyle DT, Mohamoud M, et al. Concomitant use of buprenorphine for medication-assisted treatment of opioid use disorder and benzodiazepines: Using the prescription behavior surveillance system. *Drug and Alcohol Dependence*. 2018;187:221-226. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.02.019

Annexes

Substance active	Nom des spécialités commerciales	Voie d'administration	Dosages
Prescription médicale obligatoire			
Codéine + paracétamol	Algicalm®, Algisédal®, Codoliprane®, Claradol codéiné®, Compralgyl®, Dafalgan codéiné®, Gaosedal®, Klippal codéiné®, Lindilane®	Orale	20 mg, 25 mg, 30 mg, 50 mg
Codéine + ibuprofène	Antarène codéiné®	Orale LI	30 ou 60 mg
Codéine + paracétamol + aspirine	Novacetol®	Orale LI	10mg
Codéine + paracétamol + caféine	Migralgine® , Prontalgine®	Orale LI	20 mg
Codéine + aspirine + caféine	Sedaspir®	Orale LI	20 mg
Dihydrocodéine	Dicodin®	Orale LP	40 mg
Nalbuphine	Nalpain® et génériques	Injectable	20mg/2ml
Opium (poudre)	Lamaline®, Izalgi®	Orale LI Rectale	10mg, 25 mg 15 mg
Tramadol	Topalgic®, Contramal®, génériques	Orale SB Orale LI Orale LP	100mg/ml 50-100mg 50-100-150-200-300mg
Tramadol	Topalgic®, Tramadol Lavoisier®	Injectable	50mg/ml, 100mg/ml, 100mg/2ml
Tramadol + paracétamol	Ixprim® et génériques	Orale LI	37,5mg
Tramadol + dexkétoprofène	Skudexum®	Orale LI	75 mg
Prescription médicale obligatoire sur ordonnance sécurisée			
Buprénorphine	Temgésic®	Sublinguale	0,2mg
Fentanyl	Durogésic®, Matrifen® et génériques	Transdermique	12-25-50-75-100 µg/heure
Fentanyl à action rapide	Abstral®, Actiq®, Breakyl®, Effentora®, Instanyl®, Pecfent®, Recivit®	Transmuqueux	100-1200 µg
Hydromorphone	Sophidone®	Orale LP	4-8-16-24 mg
Morphine (chlorhydrate/sulfate)	Lavoisier®, Renaudin®, Aguettant®, Cooper®	Injectable	0,1-1-10-20-40-50 mg/ml
Morphine (sulfate)	Actiskénan®, Sevredol®, Oramorph®	Orale SB Orale LI	10mg/5ml ; 20mg/ml ; 30mg/5ml ; 100mg/5ml 5-10-20-30 mg
Morphine sulfate	Skénan LP®, Moscontin®	Orale LP	10-30-60-100-200 mg
Oxycodone	Oxynorm®, Oxynormoro® et génériques	Orale SB Orale LI Injectable	10 mg/ml 5-10-20 mg 10-50 mg/ml
Oxycodone	Oxycontin® et génériques	Orale LP	5-10-15-20-30-40-60-80-120 mg
Péthidine	Péthidine Renaudin®	Injectable	50 mg/ml
Tapentadol	Palexia®	Orale	50-75-100 mg

SB : solution buvable, LI : libération immédiate, LP : Libération prolongée

Annexe 1: Opioides référencés dans la base du médicament française

Critères du DSM-V
1. Les opioïdes sont souvent pris en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
2. Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation d'opioïdes
3. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir des opioïdes, utiliser des opioïdes ou récupérer de leurs effets
4. Craving ou une envie intense de consommer des opioïdes
5. Utilisation répétée d'opioïdes conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison
6. Utilisation d'opioïdes malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets des opioïdes
7. Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation d'opioïdes
8. Utilisation répétée d'opioïdes dans des situations où cela peut être physiquement dangereux
9. L'utilisation des opioïdes est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance
10. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : a. besoin de quantités notablement plus fortes d'opioïdes pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité d'opioïdes
11. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : a. syndrome de sevrage aux opioïdes caractérisé (cf. diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes) b. les opioïdes (ou une substance proche) sont pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

Annexe 2: Critères du DSM V

Symptômes de sevrage aux opiacés	
Système d'organes	Symptômes
Système nerveux central	Dysphorie, agitation, bâillements, insomnie
Organes sensoriels	Rhinorrhée, yeux larmoyants, mydriase, (chair de poule) (piloérection)
Appareil locomoteur	Myalgie, arthralgie
Tractus gastro-intestinal	Nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée
Système cardiovasculaire	Hypertension, tachycardie

Annexe 3: Symptômes d'un syndrome de sevrage

Age		
Sexe		
Médicament(s)		
Depuis combien de temps prenez-vous votre traitement ?		
Pour quels types de douleurs prenez-vous votre traitement antalgique ?		
La dose de médicament antalgique a-t-elle dû être augmentée depuis l'instauration de votre traitement ?	Oui	Non
Prenez-vous votre traitement façon fixe et cela même en l'absence de douleurs ?	Oui	Non
En cas d'oubli ou d'impossibilité de prise de votre médicament , avez-vous déjà ressenti une nécessité de prendre votre médicament et cela en l'absence de la survenue de douleurs ?	Oui	Non
Si oui, avez ressenti des symptômes tel que :	Insomnie, dépression, apathie, anxiété ...	
	Nausées, vomissements, diarrhées	
	Larmoiments, rhinorrhées	
	Dilatation pupillaire	
	Piloérection, hypersudation, fièvre	
Autres :		
Les symptômes ont-ils cessé à la prise de votre traitement ?	Oui	Non
Saviez vous que votre traitement antalgique peut entrainer une dépendance ?	Oui	Non
Avez-vous des remarques concernant le questionnaire, votre traitement antalgique ou sur la dépendance ?		

Annexe 4 : questionnaire dépistage patient

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.