



HAL
open science

La dépendance aux opioïdes : la place du pharmacien d'officine

Claire Dufour

► **To cite this version:**

Claire Dufour. La dépendance aux opioïdes : la place du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03187274

HAL Id: dumas-03187274

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03187274>

Submitted on 31 Mar 2021

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.

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 14 septembre 2020
Par DUFOUR CLAIRE

LA DÉPENDANCE AUX OPIOÏDES : LA PLACE DU
PHARMACIEN D'OFFICINE

JURY :

Président de jury :

Monsieur le Professeur NAASSILA Mickaël,
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie d'Amiens

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur COTTENCIN Olivier,
Professeur des Universités, Faculté de Médecine de Lille
Praticien Hospitalier, Psychiatre, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Membre :

Monsieur le Professeur CHILLON Jean-Marc,
Professeur des Universités et Doyen, Faculté de Pharmacie d'Amiens
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame la Pharmacien MACQUART Anne-Sophie,
Pharmacien titulaire d'officine à Douai (59)

REMERCIEMENTS

Merci au jury,

Un grand merci à mon directeur de thèse **le Professeur Cottencin**, pour m'avoir encadré pendant la réalisation de cette thèse, pour tous ses précieux conseils bienveillants et ses idées, je ne pouvais rêver mieux comme directeur de thèse.

Merci au **Professeur Naassila** de me faire l'honneur d'être président de ce jury et juger mon travail.
Merci de votre confiance

Merci au **Professeur et Doyen, monsieur Chillon**, merci de m'avoir donné la chance et de m'avoir accueilli pour cette dernière année d'étude au sein de Faculté de Pharmacie d'Amiens.

Merci à **madame la Pharmacien Macquart**, d'être présente pendant cette soutenance et de sa gentillesse à mon égard.

Merci à ma famille,

À mes parents, qui ont toujours été là, avec leur soutien infaillible dans les bons moments comme dans les mauvais. C'est grâce à vous que je suis devenue celle que je suis, je vous dois tout. Je vous aime.

Vous pouvez vous dire que vous avez quand même fait du bon travail, mais pas de relâchement, il y en a encore deux autres après.

À mes sœurs, Julie et Alice, ce n'est pas toujours facile d'être un trio, mais je trouve que l'on réussit plutôt pas mal, à tous les fous rires, à toutes les bêtises que l'on a faites ensemble et que l'on continuera à faire, merci à vous deux ! Je n'ai pas toujours été la grande sœur parfaite, mais je serai toujours là pour vous !

À mes grands-parents, merci d'avoir été là quand ça n'allait pas, pour les bonbons avant les repas parce que c'est meilleur, merci de votre soutien infaillible, je souhaite à tout le monde d'avoir des grands-parents comme vous.

À ma cousine Élodie et son mari David, merci de m'avoir « gardé » quand je devais réviser, merci d'être là quand je dois râler, pour les courses pendant le confinement, sinon j'aurais commencé à manger mes cours. Merci pour tout, bon on ne sait pas toujours qui est le plus adulte de nous 3, mais on ne s'ennuie jamais.

Merci à tous les autres, pour les bons moments passés ensemble et les autres à venir.

Merci à **mon compagnon**, pour ton aide, ton amour et ton soutien, tu as réussi à me supporter pendant l'écriture de cette thèse quand moi-même je n'arrivais même pas à le faire...
amoureusement toi.

Merci à mes amis,

Merci à tous ceux que j'ai rencontrés pendant mes années de fac, à mes amis de faluche, à mes amis rencontrés dans d'autres villes.

Merci à **Pierre**, tu seras toujours un pioupiou, mais merci de m'avoir toujours accompagné dans mes délires, à n'importe quel moment.

Merci à **Caroline**, tu m'as toujours ouvert ta porte n'importe quand (avec un verre de vin pour plus de papotage), sincèrement merci.

Merci à **Brian**, de tes bons conseils, de tous les bons moments qu'on a passés ensemble, à toutes les conneries que l'on a faites et que l'on continuera à faire, personne n'est prêt...

Merci à **Lucie**, pour tous tes conseils qui m'ont fait avancer, je ne pouvais pas rêver mieux comme marraine pour m'accompagner pendant toutes mes années de faculté.

Merci, à **Aurore** ma sœur de fal pour ta gentillesse et ton calme légendaire, à **Jeanne** ma Jeannou et nos discussions à rallonge, à mes amis d'Amiens de m'avoir si bien accueilli pour ma dernière année, etc....

Merci à tous ceux que je n'ai pas cités, mais qui ont été d'une manière ou d'une autre, présent pour moi.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIÈRES	4
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	7
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES ANNEXES	8
INDEX.....	9
INTRODUCTION	10
PARTIE I : LES OPIOÏDES.....	11
1 Définition.....	11
2 Histoire du pavot et de son opium ²⁻⁴	11
3 Description du pavot ³	15
4 Production ^{5,6}	16
5 Pharmacologie générale.....	17
5.1 Composition de l'opium ⁷⁻¹¹	17
5.2 Pharmacodynamie et le système opioïde endogène ^{10,12,13}	18
5.3 Clinique générale ¹²	20
6 Les différents opiacés (retrouvés à l'officine)	21
6.1 Morphine	21
6.2 Héroïne	24
6.3 Codéine.....	26
6.4 Fentanyl	28
6.5 Oxycodone.....	29
PARTIE II : L'ADDICTION.....	31
1 Généralités ³⁹	31
2 Définitions	31
2.1 Opioïdes.....	31
2.2 Addiction et addictologie ³⁹	32
2.3 La dépendance et la pharmacodépendance: ⁴⁰⁻⁴²	32
2.4 Les critères de dépendances ^{40,43}	32
2.5 L'usage ⁴³	34
2.6 L'abus ⁴¹	34
2.7 La tolérance et craving ⁴⁴	34
2.8 Syndrome de sevrage ⁴²	34
3 Les mécanismes de l'addiction.....	35

3.1	Le circuit de récompense ^{39,45,46}	35
3.2	Le renforcement positif/négatif ^{46,47}	37
4	Les facteurs de gravité ^{39,45}	38
4.1	Facteurs liés au produit	38
4.2	Facteurs liés à l'individu	39
4.3	Facteurs liés à l'environnement	39
5	L'addiction aux opioïdes	40
5.1	Systèmes opioïdes endogènes et l'addiction aux opioïdes ^{13,48,49}	40
5.2	Mécanismes d'installation de la dépendance ³⁹	41
5.3	Facteurs de risques ou facteur de vulnérabilité ⁵⁰⁻⁵³	42
5.4	Les comorbidités	44
6	Les TSO	49
6.1	Histoire des TSO	49
6.2	Quelques chiffres en France ^{52,56,63-65}	50
6.3	Objectifs des TSO ^{56,66}	52
PARTIE III : LA PLACE DU PHARMACIEN ET PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE		54
1	Les médicaments de substitutions aux opiacés (MSO)	54
1.1	Histoire et généralité ^{12,67}	54
1.2	Méthadone	55
1.3	Buprénorphine	60
1.4	Suboxone®	63
2	Législation des MSO ^{56,85-88}	66
2.1	Conditions de prescription	66
2.2	Conditions de délivrance	66
2.3	Conditions de renouvellement	67
2.4	Transcription ou enregistrement	67
2.5	Refus de délivrance	67
2.6	Cas particulier de délivrance des TSO	68
3	La pratique des TSO en officine	69
3.1	Objectifs spécifiques des TSO liés à la dispensation par le Pharmacien ^{56,92}	69
3.2	Conditions d'instauration des TSO ^{56,92}	69
3.3	Le cadre de la dispensation des TSO à l'officine ^{56,92}	70
4	Outils et techniques disponibles pour le pharmacien d'officine	72
4.1	Le cercle de Prochaska et Di Clemente ^{45,93}	72
4.2	L'entretien thérapeutique/pharmaceutique ^{56,94}	73
4.3	Le programme d'échange de seringues en pharmacie ⁵⁶	74

4.4	Les numéros et sites à savoir par le pharmacien et à donner ⁹⁵	74
4.5	Les sites et réseaux d'aide à disposition du pharmacien ^{45,56,92,96-98}	75
4.6	Implication du Pharmacien d'officine en CSAPA	77
4.7	Réunion d'intervention : cas exposé vu en stage officinal de 6 ^{ème} année	78
5	La pluridisciplinarité dans le parcours de soin ^{56,99}	80
5.1	La pluridisciplinarité pour l'intérêt du patient ¹⁰⁰	80
5.2	Le pharmacien : acteur majeur au sein de l'équipe pluridisciplinaire ^{56,99}	80
PARTIE IV : LA PLACE DU PHARMACIEN, COMPARAISON AVEC LE MODÈLE AMÉRICAIN.....		82
1	La crise des opioïdes aux États-Unis.....	82
1.1	Histoire et causes ^{33,101,102}	82
1.2	Quelques chiffres ¹⁰²	84
2	Différences entre le modèle français et américain	85
2.1	Dispensation officinale aux États-Unis	85
2.2	Implication du pharmacien dans la santé publique ¹⁰⁵	85
2.3	Influence du marketing pharmaceutique ¹⁰³	86
2.4	Différences spécifiques liées à la prise en charge de l'addiction	88
DISCUSSION		90
BIBLIOGRAPHIE.....		93
ANNEXES.....		102
SERMENT DE GALIEN.....		106

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Tablette sumérienne en argile recouverte d'écriture cunéiforme découverte à Nippour ...	12
Figure 2 : Fragment du papyrus égyptien d'Ebers découvert à Louxor	12
Figure 3 : Papaverum somniferum : branche fleurie, ovaire 1, capsule 2 et graines 3, 4.....	15
Figure 4 : Structure générale des récepteurs à 7 hélices transmembranaires	19
Figure 5 : Portrait du pharmacien Friedrich Sertürner.....	21
Figure 6 : Molécule de la morphine	21
Figure 7 : Molécule de l'héroïne.....	24
Figure 8 : Molécule de la codéine	27
Figure 9 : Molécule du fentanyl.....	28
Figure 10 : Molécule de l'oxycodone.....	30
Figure 11 : Système de récompense	35
Figure 12 : Transmission neuronale et neurotransmetteur (système sain).....	36
Figure 13 : Transmission neuronale et substances psychoactives.....	36
Figure 14 : Le renforcement positif et négatif	37
Figure 15 : Pyramide des facteurs de gravités à l'addiction.....	38
Figure 16 : Modèle trivarié de l'addiction par Claude Olievenstein.....	38
Figure 17 : Système et cascade de récompense	40
Figure 18 : La régulation corticale dans l'addiction.....	41
Figure 19 : Comorbidités psychiatriques diagnostiquées	45
Figure 20 : Estimations nationales du taux de prévalence annuel de l'usage problématique d'opioïdes	50
Figure 21 : Consommation de BHD et de méthadone de 1995 à 2015 (Dose journalière/10 000 habitants âgés de 20 à 49 ans/j).....	51
Figure 22 : Travail motivationnel - cercle de Prochaska et DiClemente	53
Figure 23 : Molécule de la méthadone	56
Figure 24 : Molécule de la buprénorphine	60
Figure 25 : Molécule de la naloxone	63
Figure 26 : Cercle de Prochaska et DiClemente	72
Figure 27 : Sticker pour le PESP.....	75
Figure 28 : Évolution du nombre de décès par type d'opioïdes aux États-Unis.....	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Les deux principaux groupes d'opiacés naturels	17
Tableau 2 : Classification des alcaloïdes de l'opium.....	18
Tableau 3 : Localisation des récepteurs aux opiacés	18
Tableau 4 : Les récepteurs morphiniques et leurs différents ligands	19
Tableau 5 : Les différents sels de morphine.....	22
Tableau 6 : Résumé des principaux effets de la morphine	23
Tableau 7 : Résumé des principaux effets de l'héroïne	25
Tableau 8 : Résumé des principaux effets de la codéine	28
Tableau 9 : Formes galéniques de la méthadone	59

Tableau 10 : Les différents dosages de la buprénorphine	63
Tableau 11 : Conditions de prescription et de délivrances des MSO.....	66

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Ordonnance sécurisée.....	102
Annexe 2 : Questionnaire ADOSPA	103
Annexe 3 : Charte de la réduction des risques en officine.....	104
Annexe 4 : Publicité pour du zolpidem dans le magazine "Good Housekeeping" – avril 2007	105

INDEX

A		J	
Accueil Temporaire pour la REinsertion		Jésus Christ	
ATRE	77	J.C.....	11
Appartements de Coordination Thérapeutique			
ACT	75		
autorisation de mise sur le marché			
AMM.....	54		
B		M	
Buprénorphine à Haut Dosage		Medication-Assisted Treatment	
BHD.....	50	MAT.....	85
C		Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives	
Centre d'Accueil, d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues		MILDECA	75
CAARUD	73		
Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie			
CSAPA	30		
Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance			
CEIP.....	89		
Classification Internationales des Maladies			
CIM	31		
Code de Santé Publique			
CSP.....	65		
Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens			
CROP.....	75		
D		O	
Diagnostic and Statistical Manual		Opioid Exit Plans	
DSM	32	OEP.....	88
E		Organisation Mondiale de la Santé	
européen des Drogues et des Toxicomanies		OMS	11
OEDT.....	42		
H		P	
Hôpital-Patients-Santé-Territoire		Précaution d'Emploi	
HPST	84	PE 57	
I		Prescription Drug Monitoring Programs	
Intraveineuse		PDMP	88
IV.....	23	Programme d'Echange de Seringue en Pharmacie	
		PESP	44
		Publicité Orientée Directement vers le Consommateur	
		PODC	81
		R	
		Réduction Des Risques	
		RDR.....	74
		Réseau de Prévention des Addictions	
		RESPADD	74
		T	
		Traitements de Substitution aux Opiacés	
		TSO	43
		V	
		Virus de l'Hépatite B	
		VHB	45
		Virus de l'Hépatite C	
		VHC	45
		Virus de l'Immunodéficience Humaine	
		VIH.....	44

INTRODUCTION

L'addictologie ne doit pas comporter un seul acteur de santé. Cette discipline regroupe plusieurs acteurs de santé comme l'addictologue, le médecin généraliste, l'infirmier et personnel de structure adéquate (CSAPA...). L'addictologie doit pouvoir s'appuyer également sur l'aide d'un pharmacien qui est un acteur de santé primaire.

Cela permettrait d'avoir une réponse de recours et de continuité dans le parcours de soins addictologiques. Une continuité des soins permettrait l'évitement d'une rechute pour les personnes addicts ou encore d'éviter le mésusage des médicaments mis à disposition pour les traitements de substitutions aux opioïdes.

Le renforcement des actions du pharmacien dans l'addictologie, l'addiction, ou encore dans le parcours de soins est nécessaire pour une prise en charge adéquate et efficace du patient toxicomane.

Une société moderne se doit d'offrir à ses patients un accès aux soins respectueux de son siècle. Le pharmacien doit avoir à sa disposition des outils qui lui permettent de l'aider dans la prise en charge, dans la prévention, et l'éducation du patient. Le pharmacien étant au cœur du parcours de soins des patients dépendants.

1 Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les opioïdes se définissent comme : « Des substances tirées du pavot à opium ou des analogues de synthèse ayant des effets similaires. Citons par exemple la morphine, l'héroïne, le tramadol, l'oxycodone ou la méthadone.

Les opioïdes sont susceptibles de provoquer une dépendance caractérisée par un puissant désir de consommation du produit, l'altération de la capacité d'en contrôler l'utilisation, la poursuite de la consommation malgré ses conséquences délétères, la priorité accordée à la consommation de la substance au détriment des autres activités et obligations, une tolérance accrue et une réaction de sevrage en cas d'arrêt du produit ».¹

2 Histoire du pavot et de son opium²⁻⁴

L'homme a toujours utilisé, depuis des milliers d'années, les végétaux à sa disposition pour soulager ses maux. Sur les 250 000 espèces de végétaux connus, 22 000 sont des plantes médicinales dont, 1200 sont inscrites à la Pharmacopée française.

Cultivé depuis des millénaires l'opium, issu du pavot, a toujours fasciné les hommes. Cette plante regorge d'avantages et d'inconvénients qu'ils ont tenté de connaître à travers les âges. L'opium ouvre une voie énorme sur la compréhension de la douleur et sur la maîtrise de son traitement ; mais également sur la drogue, l'addiction, la dépendance...

On retrouve des graines et des capsules dans des habitats néolithiques européens datant de 5000 ans avant notre ère. On retrouve même des indices paléobotanique en Suisse datant de l'âge de pierre.

C'est en Asie Mineure, et plus particulièrement en Mésopotamie, que l'on retrouve les premiers documents écrits faisant mention de cette plante, vers 4500 avant notre ère. Pour ces peuples, pour lutter contre les maladies et pour guérir un malade, il faut communiquer avec les dieux, d'où l'utilisation de drogues végétales en plus d'incantations.

Les Sumériens connaissaient aussi ce pavot, en 4000 avant notre ère. En fait, en 1948 on découvre à Nippour, une tablette d'argile écrite en 2100 avant Jésus Christ (J.C) faisant référence au pavot et à l'opium. Ils l'appellent « plante de joie » ou « Hul-Gil » (Hul faisant référence à joie et Gil représentant les différentes parties de la plante.) Cette tablette est donc le premier recueil connu de formules végétales.



Figure 1 : Tablette sumérienne en argile recouverte d'écriture cunéiforme découverte à Nippour

Les Égyptiens, eux aussi utilisent le pavot, en 1600 avant J.C comme peut en témoigner le papyrus d'Ebers découvert à Louxor. Il est utilisé pour soulager les insomnies, les maux de tête et les douleurs. Il est beaucoup utilisé par les pharaons comme Aménophis I et Ramsès II dans un but analgésique et sédatif. On retrouve même des graines dans des jarres comme offrandes funéraires dans les tombes royales. Il y a même dans la tombe d'un médecin du pharaon Zoser vivant en 2500 avant J.C un papyrus, avec une notion d'application de décoctions à base d'opium et de feuilles de coca dans un souci de soulager le patient.

Les connaissances et le commerce d'opium des Égyptiens s'étendent dans la Méditerranée. D'ailleurs, la ville de Thèbes a donné son nom à la thébaïne, un des alcaloïdes de l'opium.



Figure 2 : Fragment du papyrus égyptien d'Ebers découvert à Louxor

Les Grecs, considérés comme les pères de la médecine moderne, prescrivait couramment le pavot. Celui-ci et l'opium tirent leur étymologie du grec : « mekon » pour pavot et « opos » pour suc.

Le célèbre poète grec Homère fait même mention dans l'Odyssée du pavot, de l'opium et de ses effets comme « éloignant les peines » et « qui endort douleur et colère en apportant l'oubli de toutes les souffrances ».

Le médecin Héraclite de Tarente (550-480 avant J.C) le diffuse dans tout le monde grec comme antidouleur.

Hippocrate (460 avant J.C), célèbre médecin grec, né d'une famille vouée au culte d'Asclépios (le dieu grec de la médecine), laisse un grand nombre de données publiées dans le Corpus Hippocraticum, et fut le premier à consigner les propriétés narcotiques de l'opium : « Méconhypnoticon » et à indiquer son usage médical. Il attribue au pavot blanc des effets curatifs dans les maladies de l'utérus ainsi qu'une action constipante.

Le médecin grec Discoride (1er siècle de notre ère) décrit le pavot pour la première fois d'un point de vue chimique et détermine que seul le latex de la plante est efficace. Il définit ses indications, ses conditions de récolte, de préparations...

Les Romains reprennent alors l'héritage médical et rituel du pavot.

Le médecin Aulus Cornelius Celsus (I^{er} siècle après J.C) décrit dans le V^{ème} tome, consacré aux médicaments, de son encyclopédie « De Re Medicina », l'utilisation de l'opium en topique.

Au 2^{ème} siècle de notre ère, Galien met au point un grand nombre de formulations magistrales et classe le pavot dans les « substances froides ». Cela rentre dans une représentation de la santé et de la maladie à travers un système de « qualités » : chaud et froid, humide et sec, correspondant à chacune des quatre humeurs : sang, bile, phlegme et atrabile. Il qualifie l'opium d'anodin (anodynus de « a » privatif et « odyn », douleur en grec) et les anodins sont des refroidissants contre le mal (qui est le chaud).

On doit la diffusion de l'opium dans toute l'Europe à Galien qui en fait l'élément principal d'une panacée : la Thériaque. Cette dernière est un remède universel pouvant tout guérir. Dans sa composition entraient de 60 à 80 composants, dont quelques milligrammes d'opium. Les trois invariants étaient la chair de vipère, l'opium et le miel. Le mieux était d'attendre 5 à 7 ans pour avoir tous les bienfaits de cette fermentation.

Une part de ce savoir accumulé au fil des années et des siècles disparaît avec la chute de l'Empire romain au milieu du V^{ème} siècle. Ce sont les Arabes qui ont assuré la diffusion de l'opium à travers l'Inde et la Chine et auxquels nous devons l'essentiel des connaissances actuelles sur ce savoir ancien.

Le médecin, philosophe et alchimiste Avicenne (980 – 1037) a rédigé son Canon de la Médecine qui reste une des références médicinales jusqu'au XVII^{ème} siècle. L'opium est un élément de base de sa Pharmacopée et il le qualifie de « remède engourdissant ». L'opium était très présent dans les officines arabes qui ont commencé à exister depuis le VIII^{ème} siècle.

La Chine découvre le pavot grâce à ses échanges avec l'Inde avec la première mention de celui-ci par le « traité de botanique » de Cheu Tsang Chi au VIII^{ème} siècle.

C'est à partir du XVe siècle que débute le commerce de l'opium et un nouveau mode de consommation de l'opium : le fumer. Auparavant, il était coutume de l'avalier.

Les « routes de l'opium » sont alors créées par l'expansion de l'Occident vers l'Asie et elles deviennent un élément important du commerce des épices où l'Espagne, le Portugal, l'Angleterre et la Hollande sont les principaux organisateurs.

Il y aura alors 2 guerres de l'opium qui feront plier l'Empire chinois et légaliseront le commerce d'opium. Suite à ces dernières, la première toxicomanie de masse va apparaître, entraînant de nouvelles représentations sociales de l'usage de drogue : archétype du drogué, absent du monde, affalé avec sa pipe à opium.

Le pavot change alors de statut et devient le symbole de la luxure, du vice et de la toxicomanie.

En Europe, la pharmacie et la médecine tombent aux mains du clergé et on se soigne dans les couvents qui possèdent des jardins botaniques et une pharmacie, armoire sous la responsabilité d'un « apotecarius », un moine-médecin et apothicaire. L'opium occupe une place centrale dans cette armoire.

Puis les apothicaires distingués des médecins usent largement de la célèbre Thériaque de Galien. Ils s'établissent en officine qui regorge de préparations à base d'opium, de mandragore, de jusquiame et de belladone.

Malgré des heures sombres (les apothicaires étant considérés comme faisant des taches jugées contraignantes et peu valorisantes tel le maniement du pilon et du mortier), c'est en 1258 que Saint Louis donne un statut aux apothicaires qui est renforcé en 1339 par le roi Jean Le Bon. C'est à la fin du moyen-âge que les officines deviennent un haut lieu de rencontres, détentrices de drogues rares et prestigieuses. L'apothicaire devient un notable bourgeois au fil des siècles.

L'alchimiste suisse Paracelse (1493-1541) crée une préparation miraculeuse, le « Spécific Anodin » avec de l'extrait de pavot dont il garde jalousement le secret. Cette préparation a pour but de soulager les malades et blessés.

Puis le roi Louis XVI sépare par ordonnance l'apothicaire et le pharmacien qui vient de « pharmakon » signifiant à la fois remède et poison.

Vers la fin du XVII^{ème} siècle, un médecin anglais Thomas Sydenham se base sur le « Spécific Anodin » de Paracelse pour créer le « laudanum », une teinture alcoolique d'opium safrané, parfumée à la cannelle ou au girofle soulageant les douleurs ulcéreuses et hémorroïdaires. En industrialisant son remède, Thomas Sydenham lui ôte toute sa sacralité, conférée par la Thériaque qui était un rempart contre l'utilisation abusive. De plus, cela devient même un apéritif très apprécié au XIX^{ème} siècle. Tout ceci entraînera petit à petit une consommation chronique de l'opium.

De nombreux remèdes à base d'opium apparaissent comme la pilule Pacifik du docteur Bate, les gouttes pectorales du docteur Bateman, la poudre de Daffy ...

Des remèdes qui sont aussi utilisés en opératoire avec le chirurgien français Ambroise Paré pour diminuer l'afflux sanguin avant d'opérer le cœur de ses patients, mais également dans le cadre de l'analgésie postopératoire en 1784 par James More.

Avec l'apparition de tous ces remèdes, les pays s'arment d'un arsenal législatif afin d'encadrer et de contrôler la vente et la consommation d'opium dont la population est friande. Cela devient un problème de santé publique.

On voit l'émergence au XX^{ème} siècle de ce que l'on appelle le Triangle d'or, un espace de production illicite d'opiacés dans les hautes terres de l'Asie de sud-est (Birmanie, Laos et Thaïlande), puis l'émergence en Afghanistan, en Iran et au Pakistan plus récemment du croissant d'or. Ce sont les plus gros foyers de production illicite d'opiacés et de narcotrafics.

On voit donc que depuis des siècles, l'opium a été une des grandes sources alimentant des préparations pharmaceutiques, alimentant le commerce et les échanges commerciaux à travers le monde, mais également une des plus grandes sources de conflits.

Et c'est au XIX^{ème} siècle, que l'extraction des principes actifs de la plupart des plantes, dont celle du pavot, va connaître son essor.

3 Description du pavot³



Figure 3 : *Papaverum somniferum* : branche fleurie, ovaire 1, capsule 2 et graines 3, 4.

Le pavot ou encore *Papaver somniferum* (appelé pavot à œillettes en France) est une variété de *Papaver album*, l'une des plus anciennes espèces connues faisant partie de la famille des papavéracées. C'est un pavot blanc à forte concentration en alcaloïdes.

Cette plante peut atteindre jusqu'à 1m50 de hauteur. Les variétés se distinguent par la couleur des fleurs et de ses pétales.

Elle n'existe pas à l'état réellement « sauvage », sa diffusion aurait été largement accomplie par la migration de l'homme.

Le climat qui lui convient le mieux est celui des régions tempérées et suffisamment humides jusqu'au moment de la récolte qui se fait d'octobre à mai, car si la plante résiste assez bien au froid, elle redoute les grandes sécheresses. Lorsque la fleur arrive à maturité, l'ovaire se transforme en capsule ovoïde, remplie de sève et de graines minuscules. Toute la plante sécrète un latex blanc riche en alcaloïdes, mais c'est dans la capsule ou tête de pavot que se trouve concentrée la plus grande quantité de suc. Les capsules sont incisées superficiellement à l'aide d'un couteau à plusieurs lames pour que le suc s'écoule et qu'il se dessèche. Il s'oxyde au contact de l'air et prend une couleur brunâtre. Après malaxage, cette substance devient l'opium, sève séchée du pavot. À l'état brut, l'opium est brun foncé, collant et d'un goût amer. Il peut être mangé, mélangé à des boissons aromatisées, ou entrer dans la composition de teinture ou de sirop. Il peut également subir des transformations pour être fumé.

Au-delà de l'utilisation des capsules, les pétales ont longtemps été utilisés pour envelopper les pains d'opium. Les têtes et les tiges, elles sont écrasées au pilon et produisent également un « mékonion » transformé en sirop ou en pilules.

4 Production^{5,6}

Le commerce et la production du pavot sont réglementés par la Convention unique sur les stupéfiants de 1961.

La France compte parmi les plus gros producteurs mondiaux de paille de pavot riche en morphine. En effet, la France représente à elle seule environ 21% de la production mondiale.

En France, seule la société Francopia (filiale de Sanofi) se charge de la culture destinée à des usages pharmaceutiques. Cette firme travaille avec 1 000 agriculteurs sous contrat, et plus de 30 organismes de la filière agricole qui exploitent 12 000 hectares de pavot à œillette. Elle en récolte environ 120 tonnes par an.

Sous étroit contrôle du ministère de l'Intérieur, le laboratoire aboutit à la fabrication de trois familles de molécules : les dérivés morphiniques, les opioïdes de synthèse et les dérivés thébaïniques qui sont commercialisés comme antalgiques.

Les principales régions productrices se situeraient en Champagne-Ardenne et en Poitou-Charentes.

Auparavant, la France ne cultivait que du pavot à opium riche en morphine et du pavot riche en thébaïne, elle s'est lancée en 2013 dans la culture du pavot à opium riche en codéine.

5 Pharmacologie générale

5.1 Composition de l'opium⁷⁻¹¹

L'opium (=latex) du grec « jus » est constitué d'eau, de sucres, d'acides organiques et d'alcaloïdes.

Parmi ces alcaloïdes, on trouve :

- La morphine : concentration de 10 à 12% dans l'opium. Elle possède une action analgésique, antitussive, psychodysléptique (hallucination, sédation). Elle provoque une dépression sur le centre respiratoire ; un myosis ; une rétention urinaire et une constipation en agissant sur les fibres lisses. Elle est susceptible d'entraîner une accoutumance et une dépendance.
- La codéine : concentration de 2 à 5%, majoritairement antitussive et antalgique
- La thébaïne : 0,5%, premier élément de synthèse de codéine et morphine
- Lanoscapine : majoritairement antitussive
- La codéthylène et la pholcodine : alcaloïdes hémisynthétiques à action antitussive
- La papavérine : 1%, antispasmodique musculotrope agissant sur les fibres musculaires lisses, produite uniquement par synthèse.

Ce sont tous des alcaloïdes de l'opium, ce qui leur confère une similitude au niveau de la structure chimique :

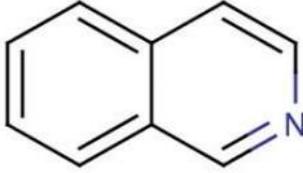
Les 2 principaux groupes d'opiacés naturels	
	
Noyau phénanthrène	Noyau isoquinoléique
Formule moléculaire : C ₁₄ H ₁₀ Masse moléculaire : 178,23 g/mol	Formule moléculaire : C ₉ H ₇ N Masse moléculaire : 129,16 g/mol
Morphine, codéine, thébaïne	Papavérine, noscapine, narcéine

Tableau 1 : Les deux principaux groupes d'opiacés naturels

Les opiacés sont des substances qui dérivent de l'opium et donc extraites du pavot. Il y a les opiacés naturels et les opiacés hémisynthétiques.

Alors que les opioïdes sont des substances ne correspondant pas totalement à la définition des opiacés, mais peuvent se lier au récepteur des opiacés.

	Alcaloïdes de l'opium
Naturels	Morphine*, codéine*, thébaïne, papavérine, narcotine, noscapine
Hémisynthétiques	Hydromorphone, hydrocodone, héroïne*
Synthétiques	Fentanyl*, péthidine, méthadone*, propoxyphène

Tableau 2 : Classification des alcaloïdes de l'opium

*Ceux qui seront développés dans le cadre de cette thèse

5.2 Pharmacodynamie et le système opioïde endogène ^{10,12,13}

Les voies nociceptives comprennent l'ensemble des éléments du système nerveux qui ont pour fonctions de détecter, transmettre, analyser, contrôler les informations générées par un dégât tissulaire et y apporter une réponse adaptée.

Stimulation de 3 types de récepteurs (qui eux-mêmes contiennent des sous-types de récepteurs) :

- Mu (μ)
- Kappa (κ)
- Delta (δ)

Récepteurs	Localisations
μ	<ul style="list-style-type: none"> - Le thalamus, - Le striatum, - Le locus coeruleus - Le noyau du tractus solitaire.
κ	<ul style="list-style-type: none"> - L'hypothalamus, - Le noyau accumbens, - La substance noire, - L'aire tegmentale ventrale - Le noyau du tractus solitaire.
δ	<ul style="list-style-type: none"> - Le cortex, - Le striatum - Les noyaux du pont

Tableau 3 : Localisation des récepteurs aux opiacés

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires, couplés à des protéines Gi/Go, dont l'activation induit dans les cellules des effets inhibiteurs : diminution de la synthèse d'AMPc, de l'activité des canaux Ca²⁺ voltages-dépendants et ouverture de canaux K⁺.

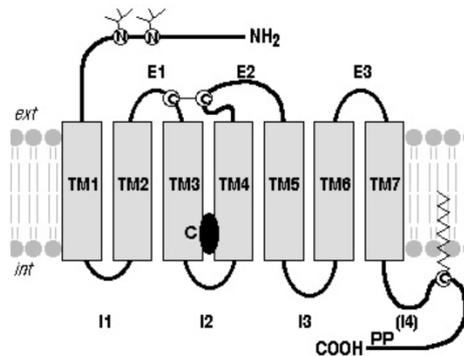


Figure 4 : Structure générale des récepteurs à 7 hélices transmembranaires

Une substance opioïde donnée peut interagir avec les trois types de récepteurs de manière différente, on les classifie de la manière suivante :

- Agoniste complet (agis sur les 3 types de récepteurs),
- Agoniste partiel (effet moins important que l'agoniste complet),
- Agoniste-Antagoniste (agoniste pour un sous-type de récepteur et antagoniste pour un autre),
- Antagoniste complet

L'activité agoniste se définit comme une compétition entre la molécule active et le ligand endogène sur les sites récepteurs. Les antagonistes purs sont caractérisés par leur compétition totale à l'égard des agonistes (et partielle à l'égard des agonistes-antagonistes). Et les agonistes-antagonistes se caractérisent par leur action agoniste sur certains récepteurs et antagoniste sur d'autres, avec une notion dose-dépendante.

Il y a également la notion de ligand endogène, avec la production d'opiacés endogène par le cerveau : les enképhalines et les endorphines.

Récepteurs	Molécules référentes	Ligands endogènes
μ	(Morphine), agoniste	- Enképhalines - B-endorphines
κ	Agoniste-antagoniste	- Dynorphines
δ	Mal connus	- Enképhalines

Tableau 4 : Les récepteurs morphiniques et leurs différents ligands

Plusieurs classes d'opiacés :

- Puissants : morphine et les dérivés morphiniques (fentanyl, sufentanil, rémifentanyl, alfentanil, péthidine, pentazocine, hydromorphone, oxycodone)
- Faibles agonistes purs : codéine, tramadol, dextropropoxyphène
- Faibles agonistes-antagonistes : nalbuphine, buprénorphine
- De substitutions : méthadone, buprénorphine
- Antagoniste : naloxone, naltrexone, nalorphine

Les différentes actions :

- Action analgésique : les opiacés exercent leur effet antalgique central en inhibant la transmission nociceptive, en accroissant les contrôles descendants. L'action antinoceptive se caractérise expérimentalement par une augmentation des seuils nociceptifs, quel que soit le test utilisé : thermique, chimique, électrique, à la pression.
- Action sur le muscle lisse : comme la morphine qui diminue le tonus et le péristaltisme des fibres longitudinales et augmente le tonus des fibres circulaires ce qui provoque un spasme des sphincters.
- Action antitussive : cette action est peu utilisée dans le cas de la morphine en raison de ses nombreux autres effets. Cette propriété est mise à profit pour la codéine qui est métabolisée en morphine.

5.3 Clinique générale¹²

Les opiacés sont donc des analgésiques, utilisés dans le traitement symptomatique de la douleur. L'effet analgésique varie selon des opiacés.

- Pour les morphiniques : douleurs aiguës ou chroniques intenses répondant au palier III (cancers, traumatismes sévères, infarctus du myocarde, colique néphrétique ...)
- Pour les opiacés faibles : douleurs modérées justifiant un traitement de niveau II
- Sédation, anesthésie générale ou locorégionale.
- Toux (codéine)
- Traitement de la toxicomanie à l'héroïne ou plus généralement aux opiacés par la méthadone et la buprénorphine.

Compte tenu de ses effets centraux, la morphine et la plupart des opiacés forts sont inscrits sur la liste des « stupéfiants » et nécessitent une prescription particulière, très réglementée, visant à éviter le détournement vers la toxicomanie.

6 Les différents opiacés (retrouvés à l'officine)

6.1 Morphine

6.1.1 Histoire^{14,15}

Découverte en 1805 par le pharmacien allemand Friedrich Sertürner lorsqu'il était encore un apprenti, la morphine est le premier alcaloïde connu dérivé de l'opium. Il lui donne le nom de morphine en référence à Morphée, le dieu grec du sommeil et des rêves.

Il la commercialise dans son entreprise Sertürner & Co en 1817. À l'origine, elle était indiquée comme traitement contre la douleur, l'alcool et la dépendance aux drogues (avant de savoir que la morphine elle-même provoquée de la dépendance encore plus forte que l'opium lui-même).



Figure 5 : Portrait du pharmacien Friedrich Sertürner

En 1818, on trouvera alors des médicaments à base de morphine comme le sirop de morphine, le sirop de sulfate de morphine, « les gouttes calmantes » à base de morphine ; ces remèdes sont décrits par F. Magendie (médecin et membre de l'Académie royale de médecine) dans le « formulaire pour la préparation et l'emploi de plusieurs nouveaux médicaments ».

Puis lors de la guerre de Sécession américaine (1861-1865), la morphine est administrée à des fins analgésiques à des milliers de soldats qui leur donneront une grande dépendance à la morphine. On parlera alors de la « maladie du soldat ».

C'est d'ailleurs en cherchant un traitement contre cette dépendance dont le pharmacien John Pemberton souffre lui-même qu'il inventera le Coca-cola en 1885.

6.1.2 Caractéristiques physico-chimiques^{16,17}

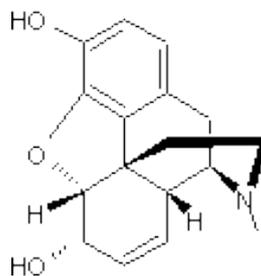


Figure 6 : Molécule de la morphine

Formule moléculaire : $C_{17}H_{19}NO_3$

Masse moléculaire : 285.34 g/mol

pKa : 7,9

Apparence : poudre blanche

La morphine est souvent sous forme de sel (qui une fois dans le corps est sous forme de morphine base) pour favoriser son utilisation et son absorption dans l'organisme dans les formes non injectable :

	Sulfate de morphine	Chlorhydrate de morphine
Formule moléculaire	C ₃₄ H ₄₀ N ₂ O ₁₀ S, 5H ₂ O	C ₇ H ₇ NO ₃ , 3H ₂ O
Masse moléculaire	759 g/mol	375,8 g/mol
Apparence	Poudre cristalline blanche	Poudre cristalline blanche ou aiguilles incolores, ou masse cubique

Tableau 5 : Les différents sels de morphine

6.1.3 Pharmacodynamie¹²

Les propriétés pharmacologiques de la morphine sont caractéristiques de celles de tous les agonistes opiacés : héroïne, codéine, méthadone, etc. Les propriétés pharmacologiques d'opiacés d'antagonistes (nalorphine, naloxone, naltrexone) ou agonistes-antagonistes mixtes (buprénorphine) en diffèrent sensiblement.

La morphine agit comme les endorphines en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques (opiorécepteurs). Ces récepteurs sont distingués selon trois sous-types :

- Récepteurs μ , sur lesquels se fixent surtout **les β -endorphines**
- Récepteurs κ , sur lesquels agit la **dynorphine A**
- Récepteurs δ , sur lesquels se fixent les **β -endorphines** et les **enképhalines**

L'action de la morphine sur les récepteurs est dose-dépendante avec un seuil maximal correspondant à la saturation de tous les récepteurs. La morphine agit dans le système nerveux plus particulièrement sur le mésencéphale, le bulbe rachidien et la corne postérieure de la moelle épinière. Ses effets pharmacologiques ont notamment des conséquences sur trois grands systèmes physiologiques : le système nerveux central, le système gastro-intestinal et le système cardiovasculaire.

6.1.4 Clinique^{10,12}

Au niveau du système nerveux central, la morphine provoque une antalgie par une augmentation du seuil de perception de la douleur, en inhibant la libération de la substance P (neuromédiateur spécifique des voies nerveuses contrôlant les sensations douloureuses) et en activant les systèmes inhibiteurs qui bloquent l'action des neurones de la douleur (voies ascendantes de la douleur). La morphine provoque donc un état d'indifférence aux stimuli douloureux, lié à son activité sur les récepteurs μ , κ et δ .

D'autres effets ont aussi pour origine le système nerveux central, mais sont plutôt considérés comme des effets indésirables. Un myosis, dû à l'activation des récepteurs μ et κ , s'observe chez presque tous les toxicomanes aux opiacés (une mydriase signifie quant à elle un état de manque ou, surtout, une overdose). Une dépression respiratoire, avec diminution de la fréquence et de l'amplitude des mouvements, est reliée à une action sur les récepteurs μ et δ : elle résulte d'une réduction de la sensibilité des centres respiratoires vis-à-vis d'une augmentation de la teneur en gaz carbonique du sang. Cette dépression est la cause

essentielle des décès par intoxication aiguë (overdose). Une inhibition de la toux et l'apparition de nausées ou de vomissements sont signalées lors de l'administration de morphine, même à faible dose. L'action émétisante disparaît avec l'accoutumance. Selon les doses, la morphine peut provoquer l'apparition d'un état d'euphorie, voire d'une dysphorie, par action sur les récepteurs μ et κ : ce sont les effets recherchés par les toxicomanes. À forte dose, la morphine induit des convulsions, notamment chez les individus ayant des antécédents d'épilepsie.

L'action de la morphine sur les récepteurs μ du système gastro-intestinal provoque une diminution du tonus et du péristaltisme des fibres longitudinales alors qu'elle augmente le tonus des fibres circulaires. Ce mécanisme est à l'origine d'une importante constipation. L'action de la morphine explique également une augmentation de la pression dans les canaux biliaires pouvant être à l'origine de coliques hépatiques. Au niveau cardiovasculaire, la morphine entraîne une dilation des veines et des artères et peut provoquer une hypotension orthostatique.

La morphine a d'autres effets pharmacologiques de moindre importance : elle induit un spasme des voies urinaires, une vasodilatation cutanée, une chute du taux d'hormones hypophysaires (l'Hormone Lutéinisante (LH), et l'Hormone Folliculo Stimulante (FSH)), une augmentation du taux plasmatique de la prolactine et de l'hormone de croissance. Comme tous les opiacés, la morphine franchit la barrière placentaire (ce qui explique les conséquences péjoratives sur le fœtus des phases de manque et d'intoxication de la femme héroïnomanne enceinte et la naissance d'enfants physiquement dépendants des opiacés) et passe dans le lait maternel.

	Principaux effets	Effets de surdosage	Syndrome de sevrage
Morphine	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésie - Dépression - Euphorie - Demi-sommeil - Sensation de bien-être 	<ul style="list-style-type: none"> - Ralentissement respiratoire - Coma - Peut entraîner la mort 	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsions - Panique - Vomissements, nausées - Sueurs froides, frissons

Tableau 6 : Résumé des principaux effets de la morphine

6.2 Héroïne

6.2.1 Histoire^{12,18}

L'héroïne (diacétylmorphine, diamorphine) est un dérivé de synthèse de la morphine synthétisée pour la première fois en 1874 par le chimiste anglais Alder Wright. Son potentiel sera reconnu lorsque le chimiste allemand Heinrich Dreser la synthétisera de nouveau en 1874, elle sera alors introduite en médecine notamment dans le traitement de la tuberculose.

Le terme « héroïne » vient donc du terme allemand heroisch (« héroïque »), car on pensait qu'elle permettrait de soigner l'addiction à la morphine.

La généralisation de sa prescription dans un grand nombre d'indications peu adaptées à ses propriétés pharmacologiques banalisa son usage au début du XX^{ème} siècle et fut à l'origine d'innombrables cas de toxicomanie. Son utilisation fut rapidement contrôlée de façon drastique.

Son usage en Intraveineuse(IV) a été rendu encore plus populaire grâce à l'invention de la seringue pour injection médicamenteuse (seringue hypodermique) par le docteur PRAVAZ Charles-Gabriel basé sur plusieurs anciens modèles de seringues, dont la seringue à lavement de l'italien Marco Gateneria.¹⁹

La vigueur du marché de l'héroïne en France est fortement déterminée par la proximité des Pays-Bas et de la Belgique, qui sont en Europe occidentale deux grands pays de stockage de l'héroïne en provenance de la route des Balkans.

6.2.2 Caractéristiques physico-chimiques et usage^{12,18,20}

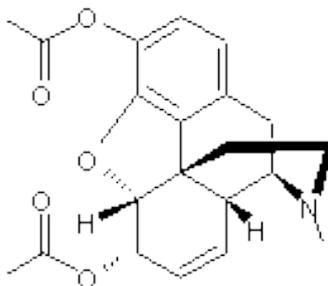


Figure 7 : Molécule de l'héroïne

Formule moléculaire : C₂₁H₂₃NO₅

Masse moléculaire : 369,4 g/mol

Apparence :

- Poudre blanche = sel acide
- Poudre marron = sel basique

Solubilité : liposoluble (d'où l'ajout d'un acide pour pouvoir être injectée)

1 kg de morphine permet d'obtenir 700 g d'héroïne

L'héroïne se présente comme une poudre blanche et cristalline, contenant généralement entre 2% et 20% de produit pur sur le marché de détail, parfois plus. Elle est utilisée de diverses façons. La plus courante demeure l'injection intraveineuse, qui expose aux risques les plus importants (action pharmacologique puissante de la drogue, toxicité des agents de coupe, risque infectieux), mais qui seule, donne l'effet violent de *flash* recherché par les usagers. Les doses utilisées sont variables selon le degré de tolérance du sujet : il est fréquent qu'elles excèdent un gramme par jour. L'héroïne peut également être prise (la drogue passant alors dans le sang au travers de la muqueuse nasale), fumée dans une pipe à eau, ou une pipe classique mélangée à du tabac ou à du cannabis. Mais aussi sous forme de vapeurs d'héroïne, par le *tar* (« goudron » en anglais), se présentant sous forme de petits morceaux pâteux de couleur noirâtre : elle est essentiellement destinée à être fumée.

6.2.3 Pharmacodynamie^{10,12}

Les propriétés pharmacologiques de l'héroïne sont comparables à celles de la morphine dont elle dérive. Du fait de leur structure (assez proche des endorphines produites par l'organisme), les métabolites de la substance vont se lier au récepteur opiacé μ . Cela va entraîner une euphorie, une analgésie et des effets anxiolytiques.

Étant plus liposoluble, elle agit plus vite, plus intensément, mais de façon plus brève sur le système nerveux central (essentiellement composé de phospholipides). Elle est très rapidement métabolisée dans l'organisme en monoacétylmorphine puis en morphine (lors d'une administration orale, la totalité de l'héroïne est transformée en morphine dans le foie avant même de gagner le cerveau : son administration revient dès lors à administrer de la morphine).

La forme basique de l'héroïne (équivalent de ce qu'est le crack à la cocaïne), plus lipophile que la forme salifiée, agit plus rapidement, d'une façon plus massive sur les récepteurs opiacés centraux et médullaires, mais d'une façon également plus fugace. En revanche, la forme salifiée (chlorhydrate) est plus hydrophile, ce qui facilite son administration par voie injectable.

	Principaux effets	Effets de surdosage	Syndrome de sevrage
Héroïne	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésie - Dépression - Grande euphorie - Très forte toxicité 	<ul style="list-style-type: none"> - Ralentissement respiratoire - Coma - Peut entraîner la mort 	<ul style="list-style-type: none"> - Convulsions - Panique - Vomissements, nausées - Sueurs froides, frissons

Tableau 7 : Résumé des principaux effets de l'héroïne

6.3 Codéine

6.3.1 Histoire^{12,21}

La codéine (ou 3-méthylmorphine) est un alcaloïde isolé de l'opium. Elle est utilisée en médecine pour ses propriétés antitussives et analgésiques. Il s'agit d'un produit sept fois moins puissant que la morphine.

Elle a été découverte pour la première vers 1832 par le pharmacien Pierre-Jean Robiquet. C'est en étudiant le procédé d'extraction de la morphine de l'opium (se basant sur les travaux de William Gregory d'Édimbourg) que Robiquet va isoler la codéine. Il obtient une substance cristalline qu'il appelle codéine. Son commentaire à la suite de cette découverte sera : « On sait que la morphine qui a passé jusqu'à présent pour l'unique principe actif de l'opium, n'en réunit cependant pas toutes les propriétés et il y a longtemps que nous sommes avertis par les physiologistes qu'il reste là une lacune à remplir. La codéine viendra, selon toute apparence, démontrer la justesse de leur observation et, déjà, je puis annoncer que le jeune docteur Kunckel à qui j'ai déjà remis une petite quantité de cette nouvelle base, s'est assuré qu'elle a une action très prononcée sur la moelle épinière et qu'elle ne paralyse pas comme la morphine les parties postérieures. Elle se rapproche beaucoup, selon M. Kunckel, de l'action qu'exerce l'opium lui-même sur l'économie animale. »²¹

Les premiers cas de toxicomanie à la codéine (codéinomanie) furent décrits chez des patients auxquels on l'administrait par voie injectable pour traiter leur dépendance à la morphine. En fait, une dépendance survient même lors d'une utilisation par voie orale.

Il reste difficile d'évaluer avec précision l'ampleur de la consommation de ce produit en France, mais les ventes de la principale spécialité contenant de la codéine (Néocodion®) ont longtemps – avant la généralisation des pratiques de substitutions encadrées par la législation (1995) – voisiné les dix à onze millions de boîtes chaque année en France.

6.3.2 Caractéristiques physico-chimiques²²⁻²⁴

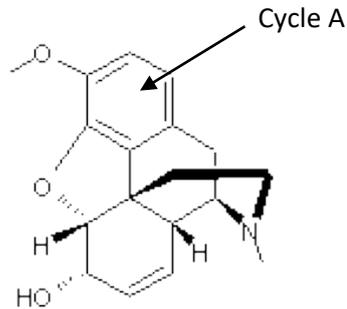


Figure 8 : Molécule de la codéine

Formule moléculaire : C₁₈H₂₁NO₃

Masse moléculaire : 299,4 g/mol

Apparence : poudre blanche

Solubilité : hydrosoluble

- Légèrement soluble dans l'eau
- Soluble dans l'eau bouillante

La codéine possède une structure proche de celle de la morphine. La différence réside dans la nature du groupement en position 3 sur le cycle A : Méthoxy pour la codéine contre un groupement Hydroxy pour la morphine.

6.3.3 Pharmacodynamie^{10,12,24,25}

Son action pharmacologique et ses effets sont comparables à ceux de la morphine lorsqu'elle est injectée.

Elle exerce son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ceux-ci est plus faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine réalisée par une enzyme qui est le cytochrome CYP2D6. L'efficacité sera variable suivant les individus que l'on classe en 3 groupes : les métaboliseurs faibles, normaux ou forts. La codéine a également un rétrocontrôle négatif sur le cytochrome CYP2D6 ce qui peut diminuer l'efficacité proprement morphinique de celle-ci et retarder la tolérance à la morphine en cas d'utilisation prolongée, mais sans changer son efficacité globale.

Administrée par voie orale, elle développe une action analgésique plus faible, mais expose à des effets indésirables qualitativement identiques : dépression respiratoire, nausées, vomissements, constipation.

L'usage de la codéine s'inscrit souvent dans le cadre d'une polytoxicomanie, mais elle sert également de drogue d'appoint chez les héroïnomanes en manque ou dans le cadre d'une tentative d'autosubstitution. Sa consommation supprime en effet rapidement les manifestations de manque (avant il était facile de s'en procurer puisqu'elle était vendue sans ordonnance dans les pharmacies à un prix très faible. À ce jour, il faut une ordonnance pour s'en procurer). Les usagers en absorbent souvent cinquante à cent fois la dose thérapeutique, de façon à ressentir une certaine euphorie.

	Principaux effets	Effets de surdosage	Syndrome de sevrage
Codéine	<ul style="list-style-type: none"> - Analgésie - Dépression - Effets variables selon la dose 	<ul style="list-style-type: none"> - Variable, peut entraîner la mort 	<ul style="list-style-type: none"> - Variable, sévère

Tableau 8 : Résumé des principaux effets de la codéine

6.4 Fentanyl

6.4.1 Histoire^{26,27}

Initialement, le fentanyl a été synthétisé par Paul Janssen à partir de la *N*-benzyl-4-piperidone en 1959.

Il a été introduit dans la pratique médicale dans les années 1960 sous forme d'anesthésique IV sous la marque Sublimaze®. Grâce à la popularité de ce dernier, des analogues du fentanyl ont été développés comme le Sufentanil, alfentanil, lofentanil et remifentanil.

6.4.2 Caractéristiques physico-chimiques^{28,29}

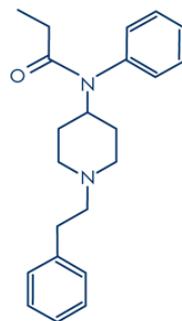


Figure 9 : Molécule du fentanyl

Formule moléculaire : C₂₂H₂₈N₂O

Masse moléculaire : 336.471 g/mol

Apparence : poudre blanche granuleuse ou cristalline

Les formulations pharmaceutiques sont des solutions pour injection de citrate de fentanyl et des patchs transdermiques, ainsi que des losanges transmucosaux. Les formes illicites incluent une poudre jaune clair appelée « blanche persane » contenant le 3-méthylfentanyl et parfois des « papertrips » (morceaux de carton fins imprégnés de fentanyl).

6.4.3 Pharmacodynamie^{30,31}

Le fentanyl est un analgésique opioïde agissant principalement sur le récepteur μ . En plus de leur effet analgésique, les substances du groupe des fentanyls induisent un état de somnolence et d'euphorie, ce dernier étant moins prononcé que ce que l'on observe avec l'héroïne et la morphine.

Les concentrations sériques de fentanyl qui induisent un effet analgésique minimal chez les patients non traités antérieurement par des opioïdes fluctuent entre 0,3 et 1,5 ng/ml ; la fréquence des effets indésirables augmente lorsque les concentrations plasmatiques dépassent 2 ng/ml.

Le fentanyl est un morphinomimétique très puissant qui provoque une analgésie chirurgicale environ 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine chez l'homme. Après administration IV, son début d'action intervient en 2 à 3 minutes et son effet persiste environ 30 minutes à une posologie de 1 à 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Les effets indésirables les plus courants incluent nausées, vertiges, vomissements, fatigue, maux de tête, constipation, anémie et œdème périphérique. À la suite d'un usage répété, une tolérance et une dépendance se développent rapidement.

6.5 Oxycodone

6.5.1 Histoire³²⁻³⁴

L'oxycodone a été synthétisée en 1916 et elle commença à être utilisée comme antalgique dès 1917. Dès 1919, des cas de toxicomanie iatrogène à l'Euodal[®], son premier nom commercial, sont décrits. Lors de la « Convention de limitation » de Genève en 1931, l'oxycodone fait partie des 14 premières drogues classées dans le groupe 1.

À partir de 1939, elle a été utilisée en clinique dans le traitement contre les douleurs sévères notamment dans les douleurs cancéreuses.

En France, elle est sujette à une prescription sécurisée et classée comme stupéfiant. Elle est commercialisée sur le marché depuis 2002 contre 1995 pour les États-Unis où sa prescription n'est pas assujettie à des conditions particulières. Aux États-Unis, l'oxycodone est une réelle préoccupation de santé publique, car de nombreux décès sont recensés chaque année, imputables à la prise d'oxycodone.

6.5.2 Caractéristiques physico-chimiques^{33,35,36}

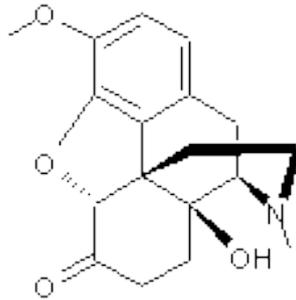


Figure 10 : Molécule de l'oxycodone

Formule moléculaire : $C_{18}H_{21}NO_4$

Masse molaire : 315,3636 g/mol

Apparence : poudre blanche cristalline

Solubilité : hydrosoluble

Sa structure est chimiquement proche de la codéine

C'est un opiacé semi-synthétique. L'oxycodone ne dérive pas du papaver somniferum comme la morphine, mais elle dérive de la thébaïne qui est le principal alcaloïde extrait de *Papaver bracteatum* ou pavot perse. Elle est comparable à la codéine, mais l'oxycodone est plus puissante et à un potentiel de dépendance plus élevé.

6.5.3 Pharmacodynamie^{35,37,38}

L'oxycodone est un agoniste opioïde pur. Il agit sur les récepteurs opioïdes κ et μ . Son action antalgique est similaire qualitativement à celle de la morphine.

Les effets pharmacologiques sont l'euphorie, l'analgésie, le sentiment de relaxation, la dépression respiratoire, la constipation, le myosis, l'anxiolyse et la suppression de la toux. L'effet thérapeutique est principalement analgésique, anxiolytique, antitussif et sédatif.

Cependant, l'oxycodone n'a aucune dose maximum définie, le plafond de l'efficacité analgésique est imposé seulement par les effets secondaires.

En effet, la réponse antalgique est très variable en fonction des individus et du type de douleur. On ne peut pas prédire l'effet antalgique en fonction de la dose d'oxycodone administrée (pas de « dose-effets » prévue). Dans les études réalisées sur une population en oncologie, où l'on s'intéresse aux variations interindividuelles, il a été mis en évidence une non-corrélation statistiquement significative entre le taux sérique d'oxycodone et l'intensité de la douleur, les scores de fatigue, les scores de nausées et les scores cognitifs.

1 Généralités³⁹

Le terme addiction est d'étymologie latine, *ad-dicere* « dire à ». Dans la civilisation romaine, les esclaves n'avaient pas de nom propre et étaient *dits* à leur *Pater familias*. Le terme d'addiction exprime une absence d'indépendance et de liberté, donc bien un esclavage.

L'addictologie ne doit pas comporter un seul acteur de santé. Cette discipline en regroupe plusieurs comme l'addictologue, le médecin généraliste, l'infirmier et le personnel de structure adéquate comme par exemple le Centre de Soins et d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)...L'addictologie doit pouvoir s'appuyer également sur l'aide d'un pharmacien qui est un acteur de santé primaire.

Cela permettrait d'avoir une réponse de recours et de continuité dans le parcours de soins addictologiques. Une continuité des soins permettrait l'évitement d'une rechute pour les personnes addicts, ou encore d'éviter le mésusage des médicaments mis à disposition pour les traitements de substitutions aux opioïdes.

Le fait de finaliser l'action du pharmacien dans l'addictologie, l'addiction, ou encore dans le parcours de soins est nécessaire pour une prise en charge adéquate et efficace du patient toxicomane.

2 Définitions

2.1 Opioïdes

Selon l'OM¹ :

Les opioïdes sont des substances tirées du pavot à opium ou des analogues de synthèse ayant des effets similaires, citons par exemple la morphine, l'héroïne, le tramadol, l'oxycodone ou la méthadone.

Les opioïdes sont susceptibles de provoquer une dépendance caractérisée par un puissant désir de consommation du produit, l'altération de la capacité d'en contrôler l'utilisation, la poursuite de la consommation malgré ses conséquences délétères, la priorité accordée à la consommation de la substance au détriment des autres activités et obligations, une tolérance accrue et une réaction de sevrage en cas d'arrêt du produit.

2.2 Addiction et addictologie ³⁹

« L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. »⁴⁰

Elle se définit par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement entraînant la poursuite de ce comportement en dépit de ses conséquences négatives. Ils existent des addictions comportementales, des addictions aux substances psychoactives qui se traduisent par l'usage nocif ou la dépendance.

L'addictologie est donc la science des addictions. Elle concerne leurs causes, leurs conséquences, les tableaux cliniques et les traitements, mais elle concerne également la prévention, le repérage des consommations à risque, le premier contact avec la drogue, les vulnérabilités psychologiques et génétiques, les fonctionnements neurobiologiques, la réinsertion, la santé...

2.3 La dépendance et la pharmacodépendance:⁴⁰⁻⁴²

La dépendance psychique et physique :

La notion de dépendance psychologique ou psychique fait référence à la consommation incontrôlée d'alcool ou de substances psychoactives, tandis que la dépendance physiologique ou physique concerne la tolérance et les symptômes de sevrage.

La pharmacodépendance :

Elle se caractérise par le désir obsessionnel de se procurer et de s'administrer une substance.

2.4 Les critères de dépendances^{40,43}

Les critères de la dépendance selon la CIM-10 ou la Classification Internationales des Maladies :

Le syndrome de dépendance, selon la CIM-10, consiste en 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 vis-à-vis des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance correspond à un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit). 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. Pour un diagnostic de certitude, au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives.

Les 11 critères diagnostics du Diagnostic and Statistical Manual (DSM)-V de l'Américan Psychiatric Association :

- Besoins impérieux et irrépessibles de consommer la substance ou de jouer (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

Présence de 2 à 3 critères = addiction faible

Présence de 4 à 5 critères = addiction modérée

Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

2.5 L'usage⁴³

Usage nocif pour la santé (selon la CIM-10) : Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par exemple : hépatite consécutive à des injections de substances psychoactives par le sujet lui-même) ou psychiques (par exemple : épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool). Abus d'une substance psychoactive.

Critères diagnostiques pour la recherche CIM-10 :

- Preuves manifestes que l'utilisation d'une substance psychoactive a entraîné (ou a contribué de façon significative) à la survenue de troubles psychologiques ou physiques, y compris une altération du jugement ou des troubles du comportement, pouvant être à l'origine d'une incapacité ou d'une altération des relations interpersonnelles.
- La nature des conséquences nocives doit être clairement identifiée (et précisée).
- Utilisation continue de substances psychoactives pendant au moins un mois ou de façon répétée au cours des 12 derniers mois.
- Le trouble ne répond pas aux critères d'un autre trouble mental ou d'un autre trouble du comportement, lié à la même substance pendant la même période (à l'exception d'une intoxication aiguë).

2.6 L'abus⁴¹

L'abus de substances psychoactives se définit comme l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente ayant des conséquences préjudiciables sur la santé physique ou psychique.

2.7 La tolérance et craving⁴⁴

La tolérance, c'est la nécessité d'augmenter les quantités de substances consommées pour parvenir au même effet, ou une observation d'une diminution de l'effet en cas de consommation stable.

Le craving, lui se définit par l'envie impérieuse de consommer pour retrouver les sensations de satisfaction et éviter une sensation de malaise psychique.

2.8 Syndrome de sevrage⁴²

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 de 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.

3 Les mécanismes de l'addiction

3.1 Le circuit de récompense^{39,45,46}

Le système de récompense est un circuit du cerveau responsable des sensations de plaisir ressenti après certaines actions. C'est grâce à lui que nous répétons volontiers les comportements indispensables à notre survie et à celle de l'espèce : manger, boire, avoir des rapports sexuels, procréer...

Il associe la sensation de « satisfaction » et de « plaisir » à un comportement.

Ce système sera alors perturbé lors de troubles addictifs soit par la prise d'une substance, soit par un dysfonctionnement déjà présent initialement. Ces conditions réunies aboutissent à la maladie addictive.

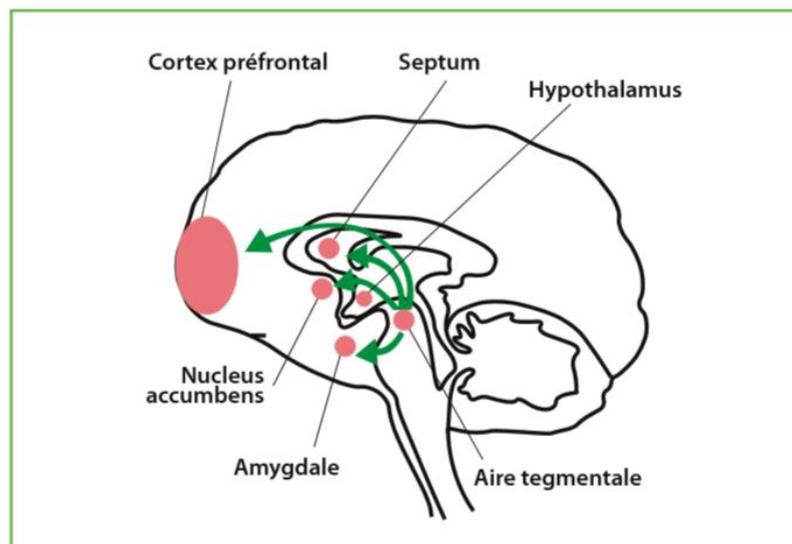


Figure 11 : Système de récompense

Les neurotransmetteurs ont un rôle de régulation sur le circuit de l'information entre neurones : certains la stimulent, l'accélèrent, l'atténuent ou la freinent.

Trois systèmes de neurones interviennent pour réguler le circuit :

- Dopaminergiques
- Sérotoninergiques
- Et noradrénergiques

La dopamine est le neurotransmetteur clé du système de récompense. Les gratifications naturelles et la majorité des drogues addictives modifient la transmission dopaminergique en stimulant sa libération par les neurones de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent au niveau de l'hypothalamus, de l'amygdale, du septum, du noyau accumbens et du cortex préfrontal.

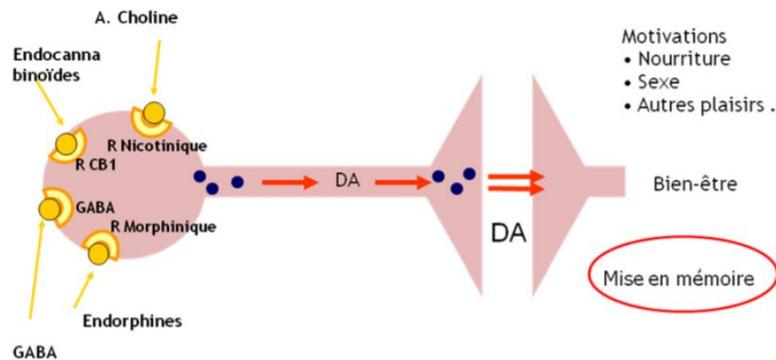


Figure 12 : Transmission neuronale et neurotransmetteur (système sain)

Notre cerveau sécrète près d'une centaine de neurotransmetteurs. Ceux-ci vont être sécrétés par le premier neurone puis ils vont traverser la zone située entre deux neurones, appelée synapse. Puis les neurotransmetteurs rejoindront le deuxième neurone et se fixeront sur des récepteurs. Il existe pour chaque neurotransmetteur, un récepteur capable de le réceptionner.

Certaines substances psychoactives vont imiter les neurotransmetteurs naturellement présents dans le cerveau pour se substituer à eux au niveau des récepteurs. Par exemple, la morphine ira se fixer sur les récepteurs à endorphine.

Ainsi les substances addictives en se fixant sur les récepteurs augmentent considérablement la dopamine, renforçant le système de récompense qui s'emballe.

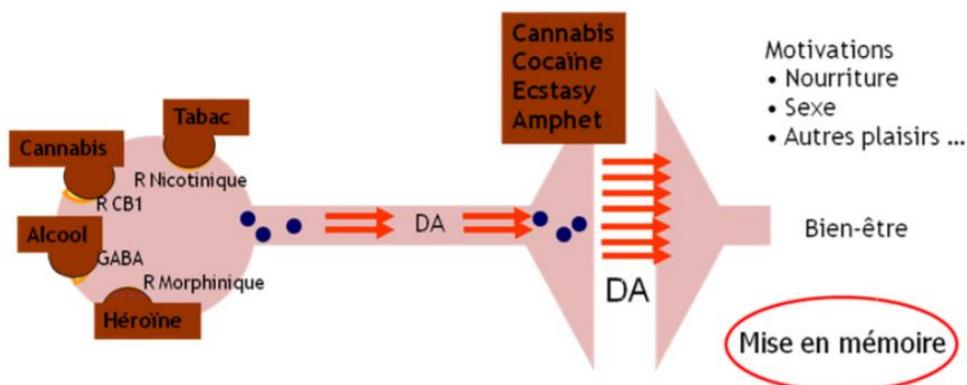


Figure 13 : Transmission neuronale et substances psychoactives

3.2 Le renforcement positif/négatif^{46,47}

Implication de la notion de neuroadaptation, cela désigne les changements que va subir le cerveau pour tenir compte de la présence d'une nouvelle substance. La neuroadaptation implique l'apparition progressive d'une tolérance.

Cela résulte un "émoussement" du renforcement positif - renforcement négatif qui va motiver la poursuite de la consommation de drogue.

Ces deux théories, du renforcement positif et négatif, ont essayé d'expliquer dans les années 1980, pourquoi le toxicomane recherche la drogue de façon compulsive et pourquoi ce besoin ne fait que s'accroître.

Une théorie est basée sur la souffrance et l'autre sur le plaisir.

Renforcement positif : théorie basée sur le plaisir

Suite à la consommation d'une substance psychoactive, on aura une augmentation de dopamine qui va activer le système de récompense. Cette libération de dopamine procure un afflux de plaisir et en contrepartie de ce plaisir, la substance va demander au cerveau de continuer de consommer.

Renforcement négatif : théorie basée sur la souffrance

Dans cette théorie, le toxicomane cherche à combler les manifestations de manque du produit qui augmentent au fur et à mesure que les prises se répètent. La consommation vise ici à éviter un événement négatif.

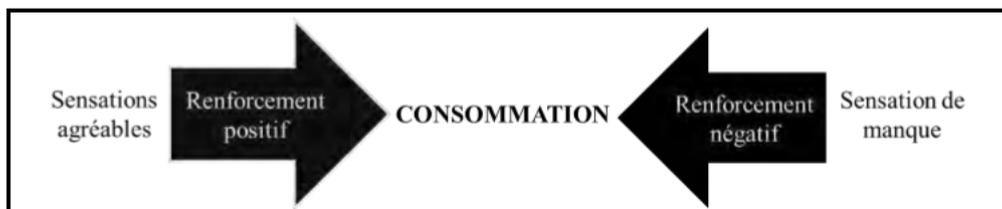


Figure 14 : Le renforcement positif et négatif

4 Les facteurs de gravité^{39,45}

Les facteurs de gravité d'une addiction peuvent être liés au produit, à la personnalité et à l'environnement :

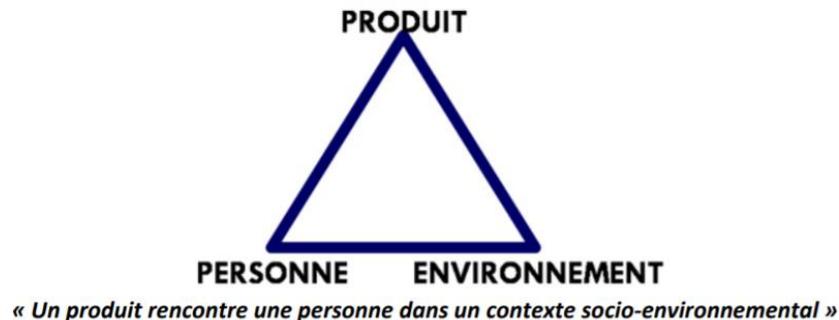


Figure 15 : Pyramide des facteurs de gravités à l'addiction

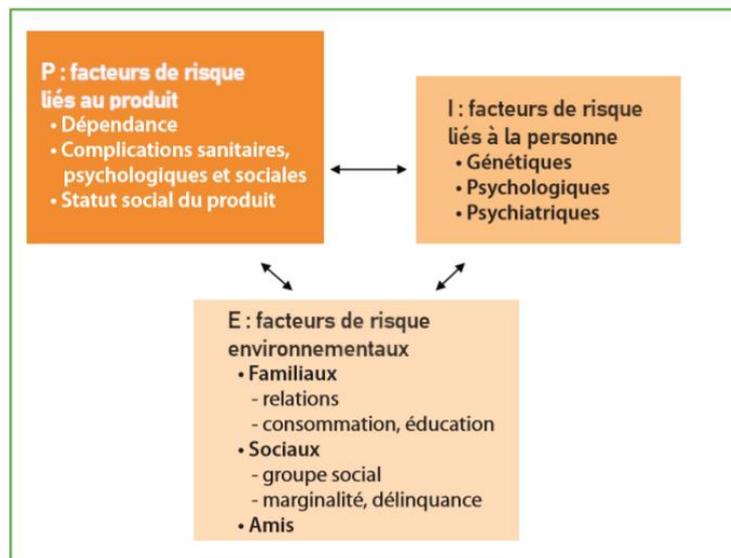


Figure 16 : Modèle trivarié de l'addiction par Claude Olievenstein

Afin de mieux comprendre le processus addictif, Claude Olievenstein a élaboré un modèle trivarié, expliquant la toxicomanie comme “la rencontre d'un produit, d'une personnalité et d'un moment socioculturel”.

4.1 Facteurs liés au produit

Le type de produit : certains produits ont un pouvoir addictif plus important que les autres.

La précocité de consommation : plus la consommation démarre tôt, plus le risque de dépendance est grand, surtout s'il y a une notion de répétition du produit.

La consommation à visée autothérapeutique : La recherche d'un effet anxiolytique, hypnotique, antidépresseur est un facteur de gravité, car elle sous-tend l'existence d'un trouble psychiatrique chez le sujet.

Les modalités de consommation : régulière, solitaire, intensité augmentée, voie d'administration...

Les conduites d'excès : Recherche d'anesthésie, d'ivresse, de « défonce »

Le cumul des consommations

La répétition des consommations

4.2 Facteurs liés à l'individu

Le facteur génétique avec des profils génétiques qui sont liés à des comportements addictifs sévères.

Le facteur psychique, ou la présence de traits de personnalité :

- Sensibilité aux effets « plaisirs » : recherche de sensations, faible évitement du danger, recherche de nouveautés
- Sensibilité aux effets « apaisants » : faible estime de soi, réactions émotionnelles excessives, difficultés relationnelles

Le facteur psychiatrique avec la présence d'une maladie psychiatrique : troubles des conduites, hyperactivité, troubles de l'humeur, troubles anxieux, plaintes psychosomatiques, troubles des conduites alimentaires.

4.3 Facteurs liés à l'environnement

Les facteurs familiaux : son fonctionnement, son mode de consommation

Les facteurs sociaux :

- Exposition sociale : consommation nationale, par âge, sexe, groupe social
- Banalisation, valorisation d'un produit

Imitation des copains et des pairs

Marginalité

5 L'addiction aux opioïdes

5.1 Systèmes opioïdes endogènes et l'addiction aux opioïdes^{13,48,49}

Le système opioïde endogène joue un rôle très important dans le contrôle physiologique des circuits cérébraux de récompense. Les récepteurs et peptides opioïdes sont très largement distribués dans les structures cérébrales associées aux circuits de récompense et de motivation tels que l'aire tegmentaire (ou tegmentale) ventrale, le noyau accumbens, l'amygdale dans son extension la plus large et le cortex préfrontal.

Les effets renforçants des drogues opiacées sont induits par l'activation du système opioïde endogène au niveau du noyau accumbens et de l'aire tegmentaire ventrale.

Les opiacés augmentent la libération de la dopamine dans le système limbique par :

- L'activation des récepteurs μ et δ dans le noyau accumbens
- L'inhibition d'activité GABAergique induite par le récepteur μ au niveau de l'aire tegmentaire ventrale

Les opiacés augmentent donc l'activité des neurones dopaminergiques dans le noyau accumbens, ce qui est relié à leurs effets renforçants. On aurait donc une sensation de plaisir intense à la suite de la sécrétion de dopamine, cela conduit vers la dépendance en poussant l'individu à réitérer la consommation.

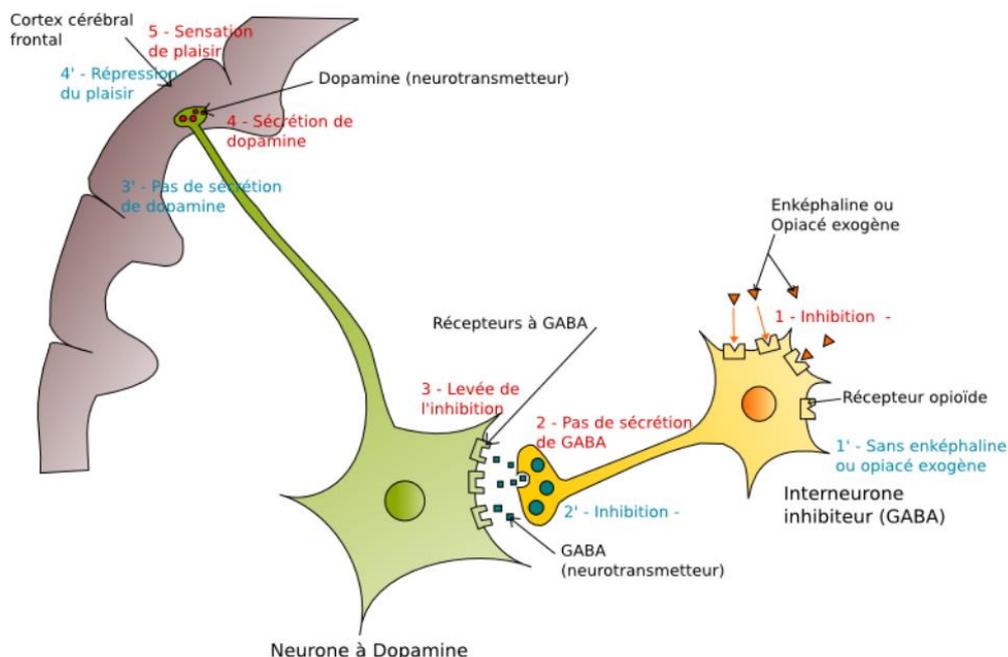


Figure 17 : Système et cascade de récompense

Particularité des récepteurs μ :

Ce récepteur est également appelé récepteur de la récompense. Ils sont directement impliqués dans les propriétés renforçantes des opiacés.

Ils sont surtout localisés au niveau présynaptique dans l'aire tégumentaire ventriculaire, sur les neurones GABA qui inhibent l'activité des neurones dopaminergiques. Ainsi, les agonistes μ sont ceux qui ont la plus forte efficacité pour induire des effets renforçants. Ils sont aussi responsables des effets renforçants de la morphine. La morphine va se fixer sur les récepteurs μ présynaptiques, le GABA ne sera plus libéré et ne pourra plus exercer sa fonction inhibitrice.

Particularité des récepteurs δ :

Le récepteur δ contrôle les réponses émotionnelles et son activation a des effets anxiolytiques et antidépresseurs.

Ils sont localisés dans le noyau accumbens et peuvent aussi induire des effets renforçants par leur activation.

Les récepteurs opioïdes δ semblent jouer un rôle complémentaire à celui des récepteurs μ et participent à la modulation des effets renforçants des opiacés.

Particularité des récepteurs κ :

Ils semblent jouer un rôle opposé aux récepteurs μ et δ . Les agonistes κ augmentent le seuil de renforcement dans le modèle d'autostimulation intracérébrale et induisent une aversion de place conditionnée.

Les récepteurs κ et leurs ligands endogènes (les dynorphines), sont fortement exprimés dans le noyau accumbens et contrôlent l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques.

Ils participent alors au rétrocontrôle.

5.2 Mécanismes d'installation de la dépendance³⁹

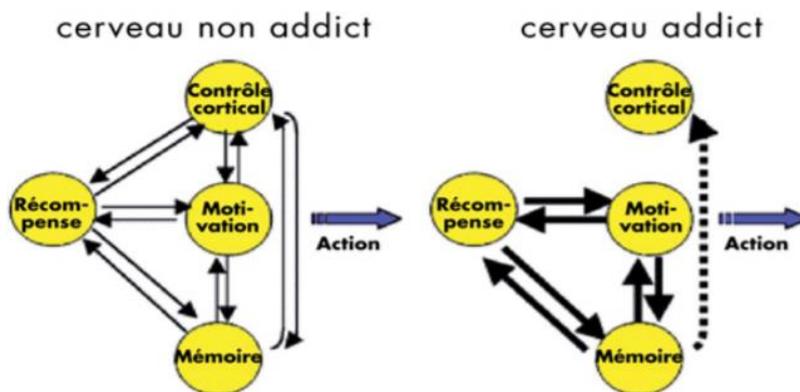
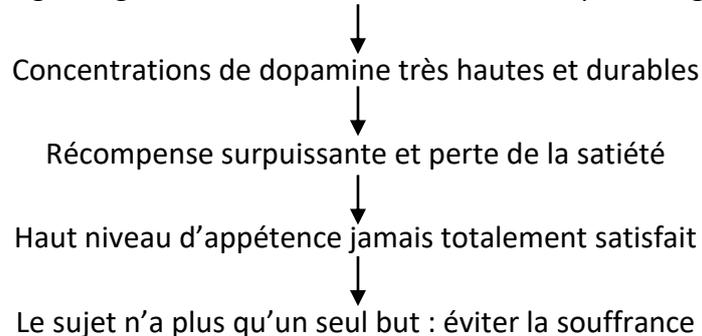


Figure 18 : La régulation corticale dans l'addiction

Le système de récompense d'un sujet non addictif s'autorégule grâce au contrôle cortical. La mise en mémoire envoie les informations au cortex qui analyse la valeur de l'émotion ressentie et renforce les prises de décision.

Alors que chez un sujet souffrant d'addiction il y a perte du rétrocontrôle entre le cortex, la mémoire et le système de récompense. Le système de récompense n'étant plus contrôlé renforcera le comportement addictif par la motivation et la mise en mémoire.

Les drogues agissent directement sur les voies dopaminergiques



Il y a donc une adaptation du cerveau qui va augmenter le nombre de récepteurs. On parlera alors de phénomène de tolérance. Et quand il n'y a plus de produit, on observera des signes de manque.

5.3 Facteurs de risques ou facteur de vulnérabilité⁵⁰⁻⁵³

Il existe plusieurs facteurs de risques de développer une addiction aux opioïdes :

L'âge :

Les dépendances peuvent survenir à n'importe quel moment de la vie. Mais la période de 15 à 25 ans est la plus propice à leur émergence.

Le comportement à risque des adolescents et des jeunes adultes facilite en effet les premières expériences.

Le sexe :

Les hommes sont plus souvent concernés par les addictions que les femmes. Alors que la prévalence de la dépendance à l'alcool, au cannabis et à la nicotine est encore globalement plus élevée chez les hommes que chez les femmes, les différences des genres dans l'abus de stimulants et d'opiacés ont largement disparu.

Une grande proportion d'hommes consomme de la drogue pour susciter un sentiment d'exaltation, d'énergie ou de concentration. Tandis que les femmes commencent plus souvent pour atténuer des problèmes de santé mentale préexistants comme un haut niveau d'anxiété, des troubles de stress post-traumatique, la dépression...

Les pathologies psychiatriques :

Les pathologies psychiatriques et les troubles de la personnalité sont associés à un risque plus élevé d'abus/dépendance aux opioïdes.

Dans l'étude américaine National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) portant sur près de 92 000 sujets (âgés de 18 ans et plus) représentatifs de la population générale, l'usage non médical de médicaments opiacés dans l'année écoulée était retrouvé avec une

prévalence de 4,5 %, parmi lesquels 12,5 % des sujets présentaient les critères d'abus ou de dépendance (soit environ 0,5 % de la population générale). Le premier médicament cité par les sujets était l'hydrocodone (68 %). Les facteurs associés à l'usage non médical étaient des troubles psychiatriques : le trouble panique, la dépression majeure et les symptômes phobiques.

De même, des études réalisées en Australie et au Japon mettent en relation la présence de troubles affectifs de type dépression majeure et trouble bipolaire ainsi que des troubles anxieux et la survenue ultérieure d'abus et de dépendance aux drogues en général, y compris les sédatifs, psychostimulants et opiacés.

Antécédents familiaux d'abus de substances psychoactives :

Il y aurait des facteurs de risques familiaux de troubles liés à l'usage de substances et des facteurs de risque familiaux spécifiques à certaines classes de substances psychoactives.

Les études d'agrégation familiale ont montré une élévation du risque de survenue d'une dépendance chez les apparentés des sujets présentant une dépendance à une substance psychoactive.

Les études d'adoption montrent une élévation du risque de mésusage de substances psychoactives chez les enfants dont les parents biologiques en souffrent.

La génétique :

De nombreuses études se sont penchées sur les facteurs génétiques de la pharmacodépendance aux opiacés.

Il ressort une association entre les variants du gène *Abcb1b/Mdr1* (codant pour la glycoprotéine P 170 qui est un transporteur des xénobiotiques) et les doses de méthadone utilisées pour atteindre l'efficacité thérapeutique dans les traitements de substitution chez les patients héroïnomanes.

Chez l'homme, les variants des gènes codants pour les récepteurs aux opiacés (μ , δ et κ) semblent jouer un rôle dans l'addiction à l'héroïne.

Il y a également les récepteurs des monoamines (dopamine, sérotonine, noradrénaline) qui jouent un rôle dans la pharmacodépendance aux opiacés : surtout les récepteurs dopaminergiques. En effet, les polymorphismes géniques du récepteur D2 (mais aussi certains éléments de la régulation monoaminergiques : COMT, TPH1, TPH2) sont impliqués dans le développement des addictions aux opiacés et dans leur traitement.

Certains gènes auraient également une place dans le développement de l'addiction aux opiacés comme les gènes codants :

- Le canal potassique GIRK2
- La protéine régulatrice des protéines G (RGS4)
- La cytokine IL-1 β
- Le facteur neurotrophique BDNF

5.4 Les comorbidités

5.4.1 Comorbidités psychiatriques⁵⁴⁻⁵⁶

Pour l'OMS, la comorbidité, ou « diagnostic associé » est défini comme « cooccurrence chez la même personne d'un trouble dû à la consommation d'une substance psychoactive et d'un autre trouble psychiatrique »⁵⁴.

Selon l'Observatoire européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), environ 80 % des patients présentant un diagnostic de toxicomanie souffrent aussi de troubles psychiatriques comorbides.

Il existe des pathologies psychiatriques dominantes chez les patients présentant une comorbidité liée à la consommation d'opiacés :

- Les troubles de l'humeur et les états dépressifs.

Il faudra distinguer :

- 1) Les troubles de l'humeur sont induits par les opiacés et disparaissent lors du sevrage ou dans le mois suivant la mise sous MSO.
- 2) Les états dépressifs majeurs doivent être considérés comme des états dépressifs résistants. L'attrait des substances psychoactives est réactivé, avec un risque de rechutes ou d'évolution vers un autre trouble addictif, voire même un risque de suicide. Il faut donc adapter les doses de MSO et d'antidépresseurs, en prenant en compte les effets indésirables et les interactions médicamenteuses.
- 3) Les troubles de l'adaptation avec réaction dépressive prolongée, et des risques suicidaires importants.

- L'anxiété et les troubles anxieux

Ces derniers favorisent le recours aux opiacés. Il faudra donc une prise en charge adaptée tant au niveau médicamenteux qu'au niveau psychologique.

- La schizophrénie et les troubles psychotiques

Chez le patient atteint de schizophrénie, les conduites addictives sont fréquentes et la consommation d'opiacés aggrave l'évolution de la maladie. Les Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO) apaisent le sujet en réduisant l'attrait des opiacés, mais favorisent l'émergence des troubles psychotiques. Les neuroleptiques vont améliorer la symptomatologie schizophrénique et vont faciliter l'abandon des opiacés illicites. On aura donc une alliance thérapeutique entre TSO et neuroleptique.

Les thymorégulateurs sont indiqués en cas de troubles de l'humeur associés.

La comorbidité est difficile à diagnostiquer et le personnel soignant peut avoir du mal à l'identifier. En effet, il peut y avoir une confusion entre :

- Les syndromes psychiatriques aigus d'un patient présentant une comorbidité qui peuvent être pris pour des symptômes provoqués par la drogue et,
- Les phénomènes de manque ou d'intoxication qui peuvent être mal interprétés et confondus avec une maladie psychiatrique.

Cas d'une étude réalisée en 2002 sur la prévalence des comorbidités psychiatriques chez les toxicomanes fréquentant un centre de soins spécialisés.⁵⁵

Cette étude montre que sur 100 usagers de drogues fréquentant un centre de soins pour toxicomanes, un diagnostic de comorbidité psychiatrique est posé pour la moitié d'entre eux (52%).

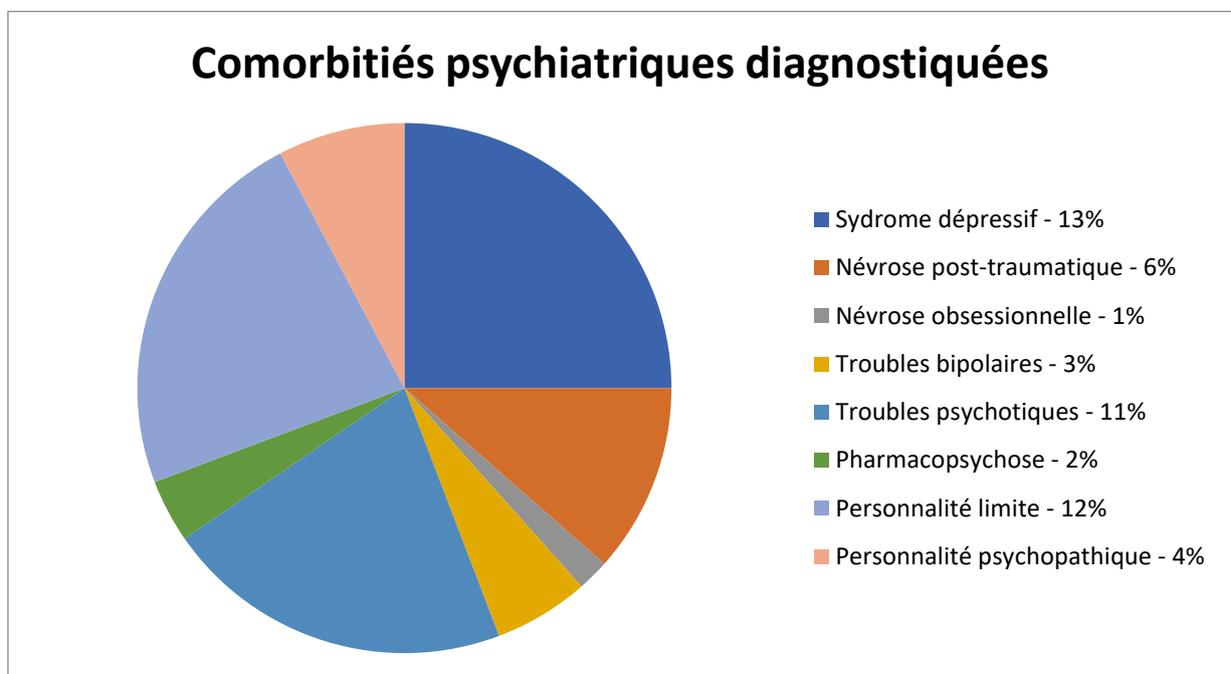


Figure 19 : Comorbidités psychiatriques diagnostiquées

5.4.2 Comorbidités somatiques^{56,57}

- **Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)**

D'après l'enquête Coquelicot, en France, 10,8 % des usagers de drogues par voie Intraveineuse (et/ou intranasale) étaient séropositifs pour le VIH.⁵⁷

Le virus de l'immunodéficience humaine peut se transmettre par voie sanguine directe ou de manière indirecte à partir de matériel contaminé par du sang infecté : matériel d'injection, de sniff, les objets du quotidien pouvant être partagés (brosse à dents, rasoirs ...)

Il peut également se transmettre par voie sexuelle, lors de rapports non protégés, et par voie périnatale, de la mère à l'enfant.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de vaccin contre le VIH, la prévention de sa transmission pour les usagers de drogues par voie IV repose sur :

- L'abandon de l'injection, ou l'utilisation de matériel à usage unique et d'injection stérile (comme les Stéribox® que l'on peut trouver en officine de ville dans le cadre d'un Programme d'Échange de Seringues en Pharmacie (PESP))
- L'utilisation d'une paille propre à usage personnel et unique en cas de sniff
- Le non-partage des objets de toilette personnels (brosse à dents, rasoirs...)

Tous les usagers de drogues par voie IV doivent pouvoir bénéficier d'un test de dépistage éventuellement répété. Il peut être fait de manière anonyme et gratuit dans un centre de dépistage ou dans un laboratoire d'analyses médicales sur prescription médicale (pris en charge à 100% par la sécurité sociale)

En cas de contamination et d'absence de traitement, la personne séropositive voit une forte diminution de ses défenses immunitaires. Elle s'expose à des infections opportunistes et à des atteintes graves du système nerveux. C'est la survenue d'une de ces maladies associées au déficit immunitaire qui définit le SIDA.

- **Virus de l'Hépatite B (VHB)**

Le VHB se transmet par voie sanguine directe ou indirecte par du matériel infecté (matériel d'injection, de sniff, objets personnels...), mais également par voie sexuelle et périnatale.

Les usagers de drogues par voie IV sont une population à haut risque pour le VHB et il est fortement recommandé de se faire dépister avant toute vaccination.

Comme pour le VIH, il est possible de faire un test de dépistage anonyme et gratuit dans un centre de dépistage ou alors dans un laboratoire d'analyses médicales sur prescription médicale (pris en charge à 100% par la sécurité sociale). Tout test positif doit être confirmé et accompagné d'une recherche de virus.

La prévention de sa transmission pour les usagers de drogues par voies IV repose sur :

- Le vaccin, qui est la protection la plus efficace
- L'abandon de l'injection ou utilisation de matériel stérile, personnel et à usage unique
- Le non-partage des objets personnels

L'hépatite B aiguë peut être symptomatique et aboutir à une hépatite fulminante (cas rare). L'hépatite B chronique peut évoluer vers la cirrhose et le cancer du foie en l'absence de traitement (qui est pris en charge à 100% par la sécurité sociale).

Les traitements antiviraux contre le VHB permettent de stabiliser l'infection, mais ne permettent pas la guérison, d'où l'importance de la vaccination.

- **Virus de l'Hépatite C (VHC)**

Le Virus de l'Hépatite C se transmet par voie sanguine directe ou indirecte par du matériel infecté. Mais également dans de rares cas par voie sexuelle, et encore plus rarement par voie périnatale.

Selon l'enquête Coquelicot, près de 60 % des usagers de drogues par voie IV (et/ou intranasale) interrogés étaient porteurs du VHC. D'où l'importance d'effectuer un test de dépistage. Il peut être fait de manière anonyme et gratuit dans un centre de dépistage et dans un laboratoire d'analyses médicales sur prescription médicale (pris en charge à 100% par la sécurité sociale).

Actuellement, il n'existe pas de vaccin contre le VHC. La prévention de sa transmission repose sur :

- L'abandon de l'injection ou utilisation de matériel stérile, personnel et à usage unique
- Le non-partage des objets personnels

La phase aiguë de l'hépatite C est le plus souvent inapparente, mais peut se manifester par un ictère, une fièvre et des douleurs articulaires et musculaires.

L'infection à VHC guérit spontanément dans 20% des cas et devient une hépatite chronique dans 80% des cas. En l'absence de traitement et de suivi, celle-ci aboutit dans 20% des cas à une cirrhose (en 20-30ans) avec un risque de développer un cancer du foie.

Les traitements antiviraux de l'hépatite C permettent dans 50% des cas son éradication et sont pris en charge à 100% par la sécurité sociale.

- **Santé bucco-dentaire**⁵⁸

Les toxicomanes ont souvent une dentition dans un état de grand délabrement. Les drogues induisent une diminution salivaire générant une sécheresse buccale. Cela favorise donc la formation de caries.

- **Affection cutanée**⁵⁹

Les manifestations cutanées chez les toxicomanes peuvent être liées soit directement à la drogue, soit par le mode d'administration.

Les injections d'IV d'opiacés sont responsables de :

- Pigmentations linéaires le long des veines
- Veinites
- Thrombophlébites
- Contusions
- Veines sclérosées

On peut également voir des ulcères nécrotiques à contours irréguliers qui peuvent évoluer vers une cellulite. Les gangrènes sèches nécessitent l'amputation.

Les injections sous-cutanées provoquent des nodules sous-cutanés qui évoluent vers la formation d'abcès ou de granulomes à corps étranger par injection de comprimés écrasés mélangés aux opiacés.

Toutes ces injections aboutissent à la formation d'abcès ou de nécroses. Ces manifestations infectieuses sont favorisées par un déficit immunitaire induit par la toxicomanie. On peut observer des fasciites nécrosantes, des panniculites, des myosites voire des ostéomyélites.

On observe également :

- Un flush
- Des poussées d'urticaire
- Un prurit très fréquent avec tous les opiacés
- Des mycoses profondes dues à *Candida Albicans*

D'autres lésions plus rares sont citées : hyperhidrose, érythème pigmenté fixe, mélanodermie, réaction d'hypersensibilité et vascularites nécrosantes.

Un cas de pemphigus végétant avec lésions végétantes et croûteuses des rebords narinaux et de la lèvre supérieure a été rapporté chez un consommateur d'héroïne par voie nasale. Même si la relation entre la consommation d'héroïne par voie nasale et le développement de pemphigus végétant n'a pas été clairement établie.⁶⁰

- **Dégradation du capital veineux avec les infections d'origine sanguine**⁶¹

On peut retrouver la bactériémie avec la circulation de germes dans le sang. Cela nécessite une hospitalisation pour trouver le plus rapidement possible le germe responsable et débiter une antibiothérapie IV. En effet, la bactériémie peut entraîner une défaillance circulatoire aiguë.

Sous l'effet des bactéries sur les valves cardiaques, il peut se développer des endocardites. Des examens s'imposent alors pour débiter une antibiothérapie IV.

Il peut y avoir des méningites et des abcès du cerveau. Ces localisations secondaires peuvent survenir au cours des bactériémies avec ou sans endocardite.

5.4.3 Comorbidités / conséquences sociales^{53,56,62}

La prise d'opioïde a de nombreuses conséquences sociales néfastes :

- Manquer à ses obligations au travail, aux études pouvant entraîner la perte d'un emploi, ou une déscolarisation
- Conflit familial, rupture sociale
- Abandon des activités agréables
- Contacts avec les marchés illicites et le trafic pouvant entraîner des conséquences judiciaires.
- Prostitution pratiquée en vue de l'achat de drogue

Il y a une réelle détresse sociale chez les usagers de drogues.

6 Les TSO

« Les TSO ne se limitent pas à la prescription de MSO, mais comportent des notions de prise en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient. Les TSO constituent une pratique, les MSO ne sont que des moyens. » (Fédération française d'addictologie, conférence de consensus de 2004).⁵⁶

6.1 Histoire des TSO

L'idée d'un traitement de substitution aux opiacés est née suite à la découverte de la dépendance entraînée par la morphine. La iatrogénie et le détournement de cette dernière sont repérés en 1875, on utilisera l'héroïne découverte en 1898 pour le traitement des « morphinomanies ». On peut donc considérer l'héroïne comme étant le premier MSO.

Dès 1905, on découvrira que l'héroïne aussi fait l'objet d'un usage détourné (surtout en injection). L'usage de l'héroïne en tant que non MSO ne fera que s'accroître et deviendra un vrai problème de santé publique.

C'est dans les années 1960 que des chercheurs américains expérimentant la méthadone auprès d'une population de musiciens de jazz héroïnomanes et « rechuteurs » chroniques. On observe alors une baisse significative de la consommation d'opiacés illicites, une amélioration de l'état de santé et de la situation psychosociale.

Les bases et les principes de la substitution moderne sont alors posés. On voit dans les deux décennies suivantes l'émergence de programmes de « maintien » à la méthadone se développer aux États-Unis, en Australie et en Europe.

En France, dès la fin des années 1970, les usagers pratiquent la substitution sans encadrement pour les médicaments codéinés comme le Néocodion®.

C'est au début des années 1980 que le débat sur la substitution reprend. En effet, c'est dans ces années que se développe l'épidémie de sida qui touche massivement les usagers de drogues par voie IV.

Dès la fin des années 1980, les médecins, aussi bien hospitaliers que de ville, et les pharmaciens tentent d'apporter une solution pour les usagers grâce à la buprénorphine (Temgésic®) ou aux sulfates de morphine (Moscontin®, Skénan®), voire du dextromoramide (Palfium®).

Le Temgésic® étant une spécialité de buprénorphine faiblement dosée, l'État demande au laboratoire qui l'exploite de développer une formule plus fortement dosée. C'est alors que le Subutex® apparaît sur le marché en 1996. Ce nouveau médicament est classé comme étant un « assimilé stupéfiant » et connaît un succès rapide et grand. Il y a alors de nombreux problèmes qui se posent comme les prescriptions multiples, les détournements, la disponibilité sur le marché noir...

La méthadone connaît un engouement et un développement plus modeste. À partir de 1990, son initiation ne peut se faire que dans des centres spécialisés. Elle est classée comme « stupéfiant » et est dite d'accès « à haut seuil d'exigence ».

Conscients du déséquilibre dans l'accès et la diffusion des deux médicaments, les pouvoirs publics prennent en 2002, deux mesures :

- La création de la « Mission Kouchner » avec des experts chargés d'évaluer les raisons de ce déséquilibre (les conclusions sont rendues en 2002)
- L'élargissement de la primo-prescription de méthadone aux praticiens exerçant en établissements de santé et en milieu carcéral dans la suite de l'avis de la mission d'experts.

6.2 Quelques chiffres en France^{52,56,63-65}

La place de la France dans l'Europe en termes de consommation d'opioïdes :

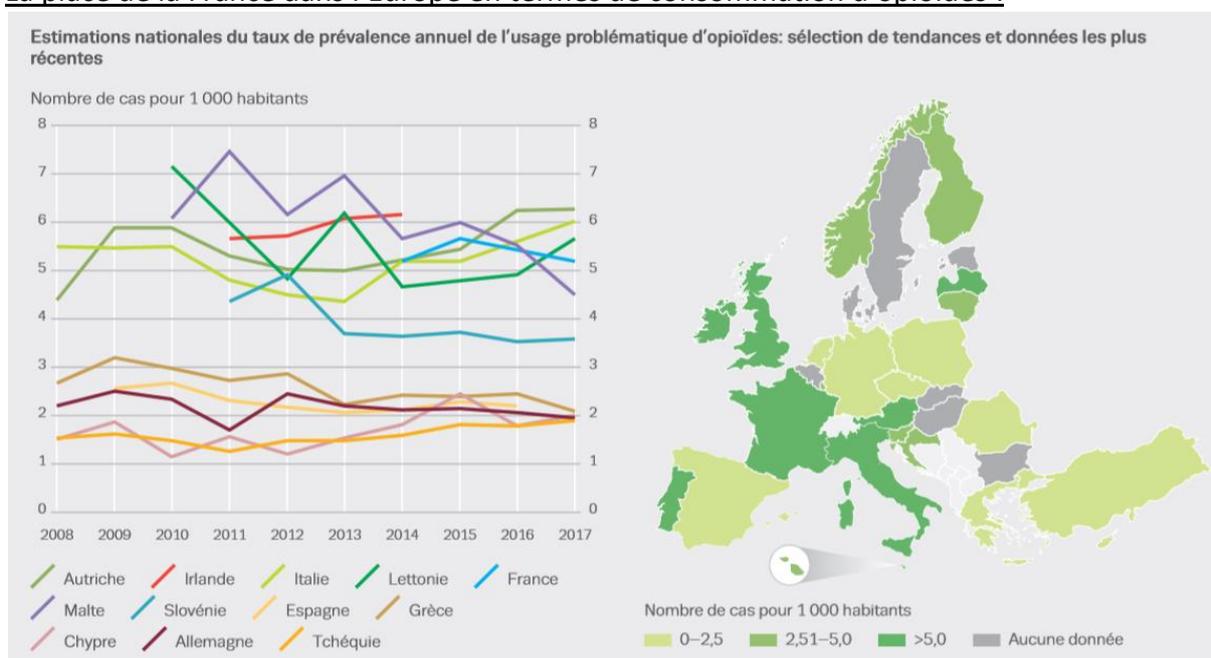


Figure 20 : Estimations nationales du taux de prévalence annuel de l'usage problématique d'opioïdes

Selon une analyse de la consommation en 2015 des antalgiques (non opioïdes, opioïdes faibles, opioïdes forts) dans ces 7 pays européens : France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Danemark et Suède. La France est le 3^{ème} consommateur d'opioïdes faibles. Cependant, elle reste une faible consommatrice d'opioïdes forts comprenant : fentanyl, morphine et oxycodone.

Consommation de la Buprénorphine à Haut Dosage (BHD) et de la méthadone en France :

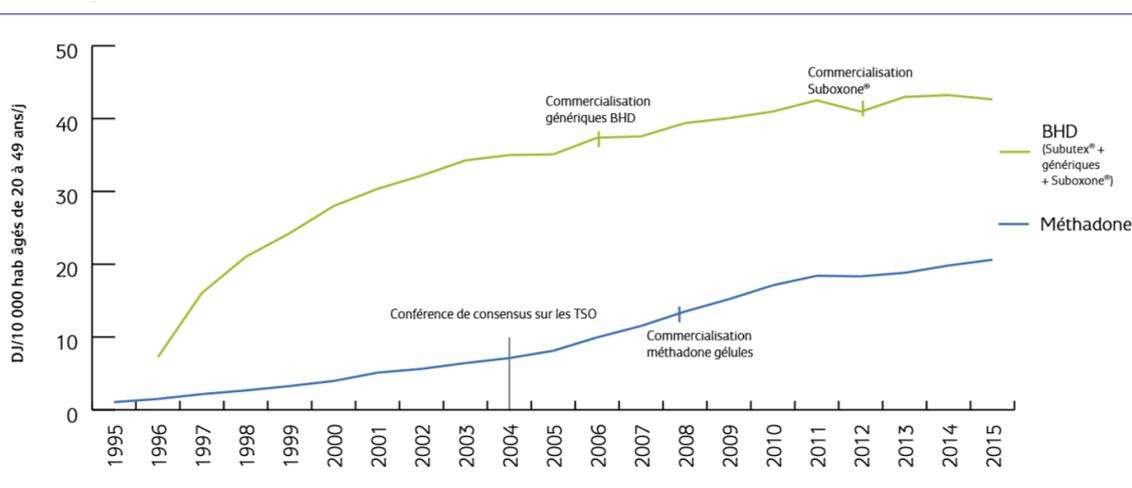
En 2007, près de 130 000 personnes ont bénéficié de remboursements de traitements de substitution pour une dépendance aux opiacés. On retrouve une nette prédominance pour la BHD (80%).

En 2009, la moitié des médecins généralistes déclarait avoir vu au moins un patient dépendant aux opiacés par mois.

En 2011, c'est près de 170 000 personnes qui bénéficient d'un TSO. Pour 150 000 d'entre elles, le MSO est délivré en officine. Tandis que 70% des personnes bénéficiant de la substitution sont traitées par BHD, 30% sont traitées par méthadone.

En 2015, c'est 180 000 personnes qui bénéficient de prescriptions de TSO en ville et en CSAPA. Parmi ces personnes :

- 172 000 ont été remboursées de médicaments de substitution délivrés en ville
- 112 000 ont eu des prescriptions de BHD
- 60 000 ont eu des prescriptions de méthadone
- 8 000 ont eu des prescriptions de BHD en association avec la naloxone.
- 23 000 ont reçu une dispensation de ces médicaments en CSAPA



La dose journalière est de 8 mg pour la BHD et de 60 mg pour la méthadone.

Source : Données de vente Siamois (InVS), laboratoire Bouchara-Recordati, Medic'AM, estimation OFDT

Figure 21 : Consommation de BHD et de méthadone de 1995 à 2015 (Dose journalière/10 000 habitants âgés de 20 à 49 ans/j)

EGB = échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie

L'EGB est un échantillon permanent représentatif de la population protégée par les trois principaux régimes d'assurance maladie : le régime, le régime social des indépendants (RSI) et le régime agricole.

La BHD :

- Sa consommation est 2 fois plus importante que celle de la méthadone en 2015

La méthadone :

- Sa consommation a augmenté de façon rapide entre 2005 et 2011, elle continue à croître, mais de manière plus lente
- Délivrée à 78% en pharmacie d'officine en 2015 (le reste est fourni par les CSAPA ou les hôpitaux)

6.3 Objectifs des TSO^{56,66}

Au niveau individuel, les TSO visent à améliorer la santé et la qualité de vie des patients en permettant de :

- Sur le plan sanitaire :
 - Répondre, dans l'urgence, aux situations de manque, à la douleur et à la détresse morale qui y sont associées
 - Assurer une meilleure gestion personnelle de la dépendance
 - Permettre une baisse/arrêt de la consommation d'opiacés illicites, et faire diminuer, ou disparaître le recours à l'injection
 - Favoriser l'accès aux soins, et ainsi prévenir la survenue des problèmes sanitaires et prendre en charge les comorbidités psychiatriques, somatiques et sociales.
 - Aider l'utilisateur à parvenir à l'abstinence y compris de MSO
- Sur le plan social :
 - Permettre la décentration par rapport au produit
 - Limiter les actes délictueux et leurs conséquences (marché noir, problèmes judiciaires...)
 - Favoriser ou maintenir l'insertion sociale, l'accès aux droits, aux ressources, à l'emploi, au logement, en soutenant les relations familiales.
- Sur un plan collectif :
 - Diminuer la mortalité (diminution des surdoses et décès associés ...)
 - Diminuer la morbidité (diminution des comorbidités associées, psychiatrique, somatique)
 - Diminuer les dommages sociaux (diminution du « coût social » des drogues, favoriser l'insertion sociale...)

Ces objectifs peuvent s'appuyer sur des motivations de plusieurs ordres : personnelle, stratégique, médicale, sociale et économique.

Le travail motivationnel doit être actif. En 1982, DiClemente et Prochaska ont défini six stades de changement. Cela suppose le souhait du patient de changer son comportement vis-à-vis de sa dépendance et de sa consommation aux opiacés. Il aura besoin de soutien et de temps.



Figure 22 : Travail motivationnel - cercle de Prochaska et DiClemente

1 Les médicaments de substitutions aux opiacés (MSO)

1.1 Histoire et généralité^{12,67}

Selon le guide de l'addictologie en officine : « Un MSO idéal doit agir sur le craving, être sans toxicité propre, avoir une demi-vie longue, entraîner un faible phénomène de tolérance, avoir peu d'effets euphoriques, provoquer le moins possible de surdosage, être sûr d'emploi, provoquer peu d'effets secondaires, être non détectable au niveau urinaire en cas de test d'opiacés »⁵⁶.

L'administration d'un médicament de substitution opiacé empêche la survenue des signes de sevrage induits par l'arrêt de la consommation de l'héroïne : le patient sous médicament de substitution, si la posologie en est suffisante, se présente comme sevré. Il ne ressent plus de symptôme de manque, et ne présente pas non plus l'état de dysphorie anxieuse ou de dépression fréquemment observé lors d'un sevrage.

La thérapeutique de substitution repose actuellement, en France, sur l'administration de deux médicaments morphiniques de longue durée d'action, peu euphorisants :

- La méthadone : agréée en France depuis 1995 dans le traitement des pharmacodépendances aux opiacés
- Ou la buprénorphine (d'abord commercialisé sous son nom de marque : Subutex®), également agréée depuis 1995 et disponible en officine depuis 1996.
- À cette dernière, vient s'ajouter en 2012 la naloxone pour créer la Suboxone®. Elle vise à prévenir le mésusage en provoquant des symptômes de sevrage en cas de recours à la voie injectable.

L'utilisation de ces médicaments est encadrée par la Commission consultative des traitements de substitution créée par l'arrêté du 7 mars 1994.

Le MSO le plus prescrit en France est la BHD : Buprénorphine Haut Dosage. Cette dernière, d'abord commercialisée sous son nom commercial Subutex®, a vu une augmentation de son utilisation durant l'année 2006 qui correspond à l'introduction de ses génériques sur le marché.

À l'heure actuelle, il existe quatre médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la dépendance aux opiacés :

- La méthadone sous forme sirop (stupéfiant)
- La méthadone sous forme de gélules (stupéfiant)
- La buprénorphine haut dosage (BHD), sous forme princeps Subutex® ou sous forme générique, sous forme de comprimés sublinguaux (assimilé stupéfiant)
- La Suboxone®, qui associe BHD et naloxone, sous forme de comprimés sublinguaux. (Assimilé stupéfiant)

L'utilisation, hors AMM, de sulfate de morphine en traitement de substitution (Skénan®, Moscontin®) est tolérée dans certaines conditions.

1.2 Méthadone

1.2.1 Histoire^{12,68}

La méthadone a été synthétisée en 1937 par les Allemands Max Bockmühl et Gustav Ehrhart. Ces derniers cherchaient un analgésique qui serait plus facile à employer au cours d'une intervention chirurgicale et ainsi d'avoir moins de potentiel d'addiction.

Dès 1946, on montra aux États-Unis que la méthadone permettait de traiter efficacement les manifestations de manque en morphine.

Jusqu'au début des années 1960, elle ne fut utilisée que pour faciliter le sevrage en opiacés, sous forme de cures brèves, à doses dégressives. En 1962, dans un contexte où la mortalité liée à l'héroïnomanie constituait la première cause de mortalité chez les New-Yorkais de 15 à 35 ans, trois médecins américains (Vincent P. Dole, Marie Nyswander, Mary Jeanne Kreek) montrèrent qu'une posologie quotidienne de méthadone comprise entre 80 et 120 mg permettrait aux patients héroïnomanes de mener une existence socialement acceptable et bloquait les effets des drogues opiacées qu'ils étaient capables de s'injecter.

1.2.2 Caractéristiques physico-chimiques^{68,69}

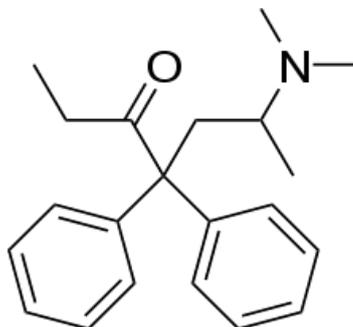


Figure 23 : Molécule de la méthadone

Formule moléculaire : C₂₁H₂₇NO

Masse moléculaire : 309,4 g/mol

Apparence : poudre cristalline blanche à blanchâtre

La molécule de méthadone a la particularité d'avoir un atome de carbone chiral (C6) qui porte 4 substituants différents et donc peut-être présentée sous la forme de 2 énantiomères :

- (R)-méthadone
- (S)-méthadone

1.2.3 Pharmacodynamie^{12,70}

La méthadone est un agoniste opiacé, comme la morphine ou l'héroïne, et en possède donc toutes les propriétés pharmacologiques. Elle agit principalement sur les récepteurs μ .

Elle exerce un effet sédatif, analgésique et antitussif par action sur le cerveau, elle atténue les réflexes émétiques (mais, comme les autres opiacés, elle est initialement émétisante chez les sujets non accoutumés) et elle induit un ralentissement du rythme respiratoire sujet à une rapide tolérance. En cas de surdosage, elle provoque une dépression respiratoire. Elle entraîne des modifications hormonales, au niveau de l'hypophyse notamment, avec retentissement inconstant sur la libido et dysménorrhée. Enfin, elle est à l'origine de constipation, de sécheresse buccale, de dysurie, d'une hypersudation, d'une baisse de la pression artérielle (risque de vertiges), et, parfois, de sensations prurigineuses (libération d'histamine).

La méthadone peut donner lieu à un usage addictif analogue à celui décrit avec la morphine ou l'héroïne : elle est, au même titre, inscrite sur la liste des stupéfiants.

L'arrêt d'un traitement prolongé se traduit par des signes de sevrage identiques à ceux décrits avec l'héroïne, mais plus retardés dans le temps (l'élimination de la méthadone de l'organisme est bien plus lente que celle de la morphine : sa demi-vie varie, lors d'un traitement chronique, entre 20 et 30 heures).

1.2.4 Les effets indésirables^{56,70}

Lors de la mise en place du traitement, on peut retrouver comme effets indésirables :

- Euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes, prise de poids et baisse de la libido.

Des effets peuvent persister lorsque le patient est stabilisé, comme :

- L'hypersudation, la constipation, les nausées.

En cas de surdosage, on retrouvera comme signes : un myosis, une bradypnée, une dépression respiratoire, un œdème pulmonaire, une somnolence, un coma avec hypotension artérielle, une bradycardie, et de l'apnée.

1.2.5 Les contre-indications⁷⁰

- Sujet de moins de 15 ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone.
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine), par un antagoniste morphinique (naltrexone) ou par le sultopride.

1.2.6 Les interactions médicamenteuses⁷⁰

Les interactions médicamenteuses contre-indiquées :

- Méthadone + Morphiniques agonistes antagonistes (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine) → on aura un blocage compétitif des récepteurs, et donc une baisse de l'effet antalgique avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Méthadone + Naltrexone → risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Méthadone + Médicaments torsadogènes (Sultopride, dompéridone, hydroxyzine, escitalopram...) → risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

Les interactions déconseillées :

- Méthadone + :
 - Les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide)
 - Les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol)
 - Certains neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, thioridazine, tiapride, véralipride)
 - Certains antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine)
 - Certains macrolides (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, érythromycine IV, spiramycine IV)
 - diphémanil, mizolastine, moxifloxacine, vincamine IV
- Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.

- Méthadone + Consommation d'alcool → majoration par l'alcool de l'effet sédatif des analgésiques morphiniques, altération de la vigilance.

Les interactions médicamenteuses nécessitant une Précaution d'Emploi (PE) :

- Méthadone + Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) → risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Méthadone + Cimétidine (≥ 800 mg/j) ou Fluvoxamine → augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec surdosage et risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Méthadone +
 - Médicaments bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia
 - Certains antiarythmiques de classe III
 - Antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil) anticholinestérasiques, bêta-bloquants
 - Antihypertenseurs d'action centrale
 - Digitaliques
 - Médicaments hypokaliémiants (amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, tétracosactide)
 → Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- Méthadone + Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, oxcarbazépine, primidone, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, griséofulvine) → Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage, par diminution des concentrations plasmatiques de méthadone, et par augmentation de son métabolisme hépatique.
- Méthadone + Efavirenz, névirapine → diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiviral.
- Méthadone + Amprénavir, nelfinavir, ritonavir → diminution des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par l'antiprotéase.

Les interactions médicamenteuses à prendre en compte :

- Méthadone +
 - Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines,
 - Antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine),
 - Antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)
 → Risque majoré de dépression respiratoire (fatal en cas de surdosage).

- Méthadone + autres médicaments sédatifs → addition de leurs effets déprimeurs du système nerveux central et donc cela contribue à diminuer la vigilance.

Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines, des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs des antihistaminiques H₁ sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène.

1.2.7 Les précautions d'emploi (PE)⁷⁰

- Attention au risque de somnolence pour les conducteurs d'engins et la conduite automobile
- Risque de syndrome de sevrage si arrêt brutal du traitement
- En cas de grossesse : la prise de méthadone est possible, quel qu'en soit le terme. Des doses parfois plus importantes peuvent être nécessaires pour bien équilibrer le traitement. Attention, la prise chronique de méthadone au cours de la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né.
- En cas de troubles cardiaques (allongement QT, torsades de pointe) : la méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et ECG, surtout en cas de doses élevées.
- Pour les sportifs : la méthadone est inscrite sur la liste des substances dopantes.

1.2.8 Les différentes formes galéniques et dosages disponibles^{71,72}

Actuellement, on retrouve deux formes galéniques de méthadone en tant que MSO :

	FORMES GALÉNIQUES	
	Sirop	Gélules
Méthadone	<ul style="list-style-type: none"> - 5 mg/3,75 ml - 10 mg/7,5 ml - 20 mg/15 ml - 40 mg/15 ml - 60 mg/15 ml 	<ul style="list-style-type: none"> - 1mg - 5mg - 10mg - 20mg - 40mg

Tableau 9 : Formes galéniques de la méthadone

1.3 Buprénorphine

1.3.1 Histoire⁷³

La buprénorphine, d'abord commercialisée sous le nom de Temgésic[®], était utilisée comme analgésique dans le traitement de la douleur. Puis dans les années 1990, elle servait de substitution d'appoint à l'héroïne.

En février 1996, le laboratoire Schering-Plough commercialise un nouveau MSO : le Subutex[®], qui est de la buprénorphine haut dosage (BHD). Il reçoit alors son AMM et est disponible dans les officines la même année.

1.3.2 Caractéristiques physico-chimiques^{74,75}

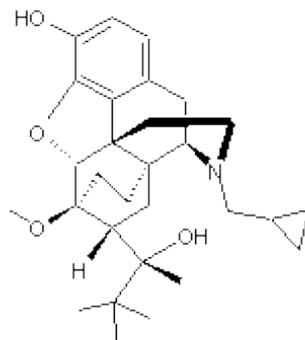


Figure 24 : Molécule de la buprénorphine

Formule moléculaire : C₂₉H₄₁NO₄

Masse moléculaire : 467.6 g/mol

Apparence : poudre cristalline blanche

Solubilité : peu soluble dans l'eau

1.3.3 Pharmacodynamie^{75,76}

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ et également un antagoniste des récepteurs opioïdes κ et δ .

Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.³⁶

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépressifs, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires.

Seule la voie sublinguale est efficace.

Un des noms commerciaux de la buprénorphine est le subutex®, elle est soumise à une loi particulière de substitution lors de la délivrance, car c'est un médicament à marge thérapeutique étroite. De ce fait, depuis le 1^{er} janvier 2020, elle est inscrite dans la liste des médicaments « non substituable MTE » découlant de la loi de financement de la sécurité sociale pour 2019 (article 66) qui a modifié les articles L. 5125-23 du Code de la santé publique et L. 162-16 du Code de la sécurité sociale.⁷⁷

1.3.4 Les effets indésirables^{56,76,78}

Effets indésirables fréquents : asthénie, somnolence, sueur, constipation, nausée, vomissement, hypotension orthostatique, insomnie, céphalée, évanouissement, vertige.

Effets indésirables plus rares: dépression respiratoire, hallucinations, hépatite.

On peut retrouver également comme effets indésirables un syndrome de sevrage au début du traitement et des affections du système immunitaire (réactions d'hypersensibilité : rash, urticaire, prurit, bronchospasme, œdème de Quincke, choc anaphylactique).

1.3.5 Les contre-indications^{76,78}

- Sujet de moins de 15 ans
- Hypersensibilisation à la buprénorphine
- Insuffisance hépatique grave
- Insuffisance respiratoire grave
- Alcoolisation aiguë ou un delirium tremens
- En association avec la méthadone, la morphine et les substances apparentées

1.3.6 Les interactions médicamenteuses^{76,78}

Les interactions médicamenteuses contre-indiquées :

- Buprénorphine + méthadone → blocage compétitif des récepteurs entraînant une diminution de l'effet de la méthadone avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Buprénorphine + analgésiques morphiniques de palier III → blocage compétitif des récepteurs où une diminution de l'effet antalgique du morphinique peut être observée, avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Les interactions déconseillées :

- Buprénorphine + Naltrexone → risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Buprénorphine + analgésiques de palier II → blocage des récepteurs où une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Buprénorphine +codéine, éthylmorphine → blocage compétitif des récepteurs où une diminution de l'effet analgésique du morphinique peut être observée, avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

- Buprénorphine + consommation d'alcool → majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine et altération de la vigilance.

Les interactions médicamenteuses à prendre en compte :

- Buprénorphine + benzodiazépines → expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale.
- Buprénorphine + autres dépresseurs du système nerveux central (autres dérivés morphiniques, certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine) → majoration de la dépression du système nerveux central et altération de la vigilance.
- Buprénorphine + barbituriques → majoration du risque de dépression respiratoire.
- Buprénorphine + Inhibiteurs du CYP3A4 → augmentation des concentrations maximales de la buprénorphine. Les patients traités par Subutex® doivent être surveillés en cas de co-administration d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole).
- Buprénorphine + inhibiteurs de la protéase → risque de majoration ou de diminution des effets de la buprénorphine, et donc l'effet qui en résulte peut-être soit des signes de sevrage, soit de surdosage.

1.3.7 *Les précautions d'emploi*^{76,78}

- L'usage détourné est possible (l'utilisation peut être fumée, injectée, sniffée)
- Risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal
- Risque de somnolence ou de baisse de la tension artérielle (en début de traitement) : il faut donc faire attention pour la conduite d'automobiles et les activités dangereuses
- En cas de troubles respiratoires (asthme, insuffisance respiratoire) : quelques cas de dépression respiratoire ont été décrits avec la buprénorphine
- En cas d'insuffisance rénale : des précautions sont nécessaires, car la buprénorphine s'élimine à 20% par voie rénale et peut être prolongée dans cette pathologie
- En cas de grossesse : la buprénorphine peut être utilisée, mais une adaptation posologique doit être envisagée pour une bonne efficacité. Cependant, la consommation chronique de buprénorphine pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (généralement retardé de quelques heures à quelques jours)
- Pour les sportifs : la buprénorphine est inscrite sur la liste des substances dopantes

1.3.8 Les différentes formes galéniques et dosages disponibles⁷⁹

Actuellement, il existe plusieurs dosages de buprénorphine en tant que MSO :

- Comprimés sublinguaux : 0,4mg ; 1mg ; 2mg ; 4mg ; 6mg ; 8mg

	Subutex®	Buprénorphine
Dosage des comprimés sublinguaux	<ul style="list-style-type: none">- 0,4mg- 2mg- 8mg	<ul style="list-style-type: none">- 0,4mg- 1mg- 2mg- 4mg- 6mg- 8mg

Tableau 10 : Les différents dosages de la buprénorphine

1.4 Suboxone®

1.4.1 Histoire⁷³

La Suboxone® est une association de BHD et de naloxone. Elle a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans l'Union européenne en 2006, mais n'est commercialisée en France que depuis janvier 2012.

1.4.2 Caractéristiques physico-chimiques de la naloxone⁸⁰

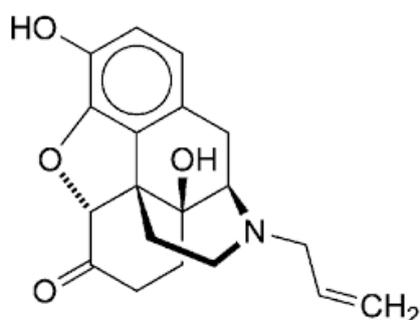


Figure 25 : Molécule de la naloxone

Formule moléculaire : C₁₉H₂₁NO₄

Masse moléculaire : 327,4 g/mol

Apparence : poudre

Solubilité : hydrosoluble

1.4.3 Pharmacodynamie de la naloxone^{81,82}

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . Lorsqu'elle est administrée par voie orale ou sublinguale, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de l'effet de premier passage.

Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de naloxone dans Suboxone[®] provoque des effets antagonistes opioïdes. On aura alors un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

En cas d'intoxication aiguë aux morphiniques, la naloxone est administrée comme antidote (antidote spécifique aux overdoses d'opioïdes). Elle permet de déplacer la morphine de ses sites récepteurs et d'arrêter son action.

1.4.4 Les effets indésirables⁸³

Effets indésirables très fréquents : insomnie, constipation, nausées, transpiration excessive, maux de tête.

Ce sont généralement des effets que l'on observe lors d'un syndrome de manque.

Effets indésirables fréquents : troubles digestifs (diarrhée, ballonnements...), troubles cutanés (urticaire, éruptions...), troubles visuels (vision trouble, larmoiements) perte de poids, anxiété, pensées anormales, baisse de la libido, impuissance, fièvre...

1.4.5 Les contre-indications^{83,84}

- Association avec des boissons alcoolisées → majoration de l'effet sédatif
- Hypersensibilité à l'un des constituants
- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Alcoolisation aiguë ou delirium tremens
- Association avec des antagonistes opioïdes (naltrexone, nalméfène) utilisés pour le traitement de la dépendance aux opioïdes ou à l'alcool.

1.4.6 Les interactions médicamenteuses⁸⁴

Les interactions contre-indiquées :

- Suboxone[®] + boissons alcoolisées ou médicaments contenant de l'alcool → majoration de l'effet sédatif par la buprénorphine.

Les interactions à prendre en compte et avec prudence :

- Suboxone® + benzodiazépine → cela peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale
- Suboxone® + autres dépresseurs du système nerveux central, autres dérivés opioïdes, certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, barbituriques, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine → majoration de la dépression du système nerveux central et altération de la vigilance.
- Suboxone® + inducteur ou inhibiteur du CYP3A4 → identique à la buprénorphine
- Suboxone® + naltrexone, nalméfène → Ils peuvent bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine

1.4.7 *Les précautions d'emploi*^{83,84}

- L'usage détourné est possible
- Risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal
- Risque de somnolence ou de baisse de la tension artérielle (en début de traitement) : il faut donc faire attention pour la conduite d'automobiles et les activités dangereuses.
- En cas de troubles respiratoires (asthme, insuffisance respiratoire) : quelques cas de dépression respiratoire ont été décrits avec la buprénorphine
- Précautions d'emploi à prendre en cas : d'insuffisance rénale, d'insuffisance surrénalienne, d'asthme, d'hypotension orthostatique, d'antécédent d'épilepsie, de traumatisme crânien récent, d'adénome de la prostate, ou de troubles thyroïdiens
- En cas de grossesse : la buprénorphine peut être utilisée, mais une adaptation posologique doit être envisagée pour une bonne efficacité. En fin de grossesse, la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né, de plus, la consommation chronique de buprénorphine pendant la grossesse peut entraîner un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (généralement retardé de quelques heures à quelques jours)
- Pour les sportifs : la buprénorphine est inscrite sur la liste des substances dopantes.

1.4.8 *Les différentes formes galéniques et dosages disponible*⁸¹

En France, la Suboxone® (buprénorphine/naloxone) est retrouvée sous forme de 2 dosages :

- 2mg/0,5mg
- 8mg/2mg

2 Législation des MSO^{56,85-88}

2.1 Conditions de prescription

- Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (cf : annexe 1)
- Inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance, en effet cela permet la prise en charge par l'Assurance maladie, car ce sont des médicaments susceptibles de faire l'objet d'un mésusage.

	Buprénorphine	Méthadone sirop	Méthadone gélule	Suboxone®
Liste	I	Stupéfiant	Stupéfiant	I
Prescripteur	Tout prescripteur	Primo-prescription par un médecin exerçant en CSAPA ou hospitalier	Primo-prescription par un médecin exerçant en CSAPA ou en service d'addictologie	Tout prescripteur
Durée maximale de prescription	28j	14j	28j	28j
Délivrance fractionnée	7j*	7j*	7j*	7j*
Délai de présentation ordonnance	3 mois	3j**	3j**	3 mois

Tableau 11 : Conditions de prescription et de délivrances des MSO

*Sauf mention expresse du prescripteur « délivrance en une seule fois »

** Au-delà de 3 jours, un décompte sera effectué et il y aura délivrance uniquement de la quantité restante

2.2 Conditions de délivrance

La présentation de l'ordonnance doit être faite dans les 3 jours suivant la date d'établissement de l'ordonnance, cela permet de délivrer la totalité de celle-ci (Art. R.5132-33 du Code de Santé Publique (CSP))

Les mentions à apposer sur l'ordonnance :

- Le timbre de l'officine
- Le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- La date d'exécution
- La quantité délivrée formulée en unité de prise (Art R5132-35 du CSP)

2.3 Conditions de renouvellement

Le chevauchement est interdit sauf mention expresse du prescripteur.

Le renouvellement de la délivrance par procédure exceptionnelle de ce médicament (décret du 5 février 2008) est interdit.

Méthadone gélule ou sirop :

- Au moment du relais avec le médecin de ville, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin traitant choisi.
- Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient devra présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant.

2.4 Transcription ou enregistrement

Cela comprend :

- Le nom et l'adresse du prescripteur (et sa spécialité pour la délivrance de méthadone)
- Le nom et l'adresse du patient
- Le nom et l'adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade et s'il est inconnu du pharmacien, les références d'une pièce justifiant son identité
- La date de délivrance
- La dénomination du médicament
- La quantité délivrée

Il faut un archivage des copies des ordonnances (méthadone et buprénorphine) et elles doivent être conservées pendant 3 ans.

Il y a conservation des registres ou des enregistrements pendant 10 ans.

Une édition de ces registres et une présentation des copies des ordonnances doivent être possibles à tout moment par réquisition des autorités compétentes.

2.5 Refus de délivrance

Contrairement à d'autres médicaments, le pharmacien ne peut en aucun cas s'opposer à la délivrance d'un MSO.

Le 2^{ème} article du code de déontologie (article R. 4235-2 du CSP) est en effet très clair sur la question de la lutte contre la « toxicomanie » : « Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage. ».

Par ailleurs, comme le stipule l'article R. 4235-6 du CSP « le pharmacien doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art »

Une demande de TSO ne relève donc pas d'un type de situation permettant le refus de délivrance. C'est pourquoi la création d'une alliance thérapeutique garantissant une relation d'aide et de confiance est primordiale entre le patient, le médecin et le pharmacien.

2.6 Cas particulier de délivrance des TSO

Cadre légal lors de la crise sanitaire covid-19 un assouplissement des règles⁸⁹⁻⁹¹

Les médicaments de TSO, pendant la crise sanitaire du covid-19, peuvent être renouvelés selon certaines conditions (et jusqu'à la fin de l'état d'urgence le 10 juillet 2020) :

- Ils doivent être renouvelés par la pharmacie d'officine mentionnée sur la prescription
- La prescription doit être en cours depuis au moins 3 mois.

Le pharmacien peut alors délivrer soit une quantité pour 28j (y compris pour la méthadone sirop), soit selon la posologie et les modalités de fractionnements initiaux). Il devra également apposer sur l'ordonnance : le timbre de l'officine, la date de délivrance et le nombre de boîtes dispensées.

Cependant, pour pouvoir renouveler les MSO, il faut au préalable l'accord du prescripteur (par mail, SMS... par tout moyen permettant de laisser une trace).

L'impact du confinement sur les délivrances des MSO en officine :⁹¹

Comparaison entre le mois de mars 2020 et le mois de mars 2019

	MARS 2020
Ventes des MSO des grossistes aux pharmacies d'officine	+ 5,5 %
Ventes de méthadone	+ 14,7%
Ventes de BHD	+ 0,9%

Tableau 12 : Impact du confinement sur les délivrances des MSO en officine

3 La pratique des TSO en officine

3.1 Objectifs spécifiques des TSO liés à la dispensation par le Pharmacien^{56,92}

Le pharmacien est un acteur de santé primaire de proximité. Il est en effet un professionnel de santé de premier recours le plus directement accessible. Le pharmacien a un rôle direct dans la réduction des risques de part de sa disponibilité, il reçoit sans rendez-vous, sans stigmatisation, avec confidentialité et sans rémunération.

L'objectif principal pour le pharmacien d'officine est la qualité de sa dispensation. Cette dernière comporte de :

- Favoriser le bon usage du médicament
- Garantir la qualité de la thérapeutique
- Garantir la sécurité du patient, de son entourage
- Lutter contre les mésusages et le trafic
- Participer à l'inscription ou au maintien du patient dans un processus thérapeutique et à la pérennité de la prise en charge

3.2 Conditions d'instauration des TSO^{56,92}

Dans la prise en charge d'un patient toxicomane, demandeur de TSO, la première condition primordiale est une alliance thérapeutique entre le patient, le médecin et le pharmacien, et les autres intervenants s'il y a. La prescription à elle seule ne suffit pas à instaurer un bon cadre de prise de charge.

Cette alliance nécessaire requiert des qualités indispensables :

- Comprendre le point de vue de l'autre sans jugement et impartialité → l'empathie
- L'écoute
- La confiance
- L'adaptabilité individuelle et la souplesse

Le contact prescripteur-pharmacien est fortement recommandé, notamment en présence du patient. Cela permet :

- La connaissance pour le pharmacien du patient via le médecin.
- Connaître et apprécier les requêtes du patient
- Connaître les objectifs de la première prescription
- Définir le mode de communication avec le médecin
- Définir le mode de délivrance

Ensuite si la prise à l'officine est obligatoire, les objectifs sont :

- Fixer un cadre thérapeutique
- Favoriser le bon usage du médicament, sécuriser l'instauration du médicament
- Sortir de la perte de contrôle
- Décourager le trafic
- Définir la date d'instauration

3.3 Le cadre de la dispensation des TSO à l'officine^{56,92}

Un endroit défini à la dispensation

Le cadre de dispensation à l'officine est important. L'officine doit disposer d'un espace de confidentialité. Cela permettra une bonne dispensation, en toute discrétion et sans stigmatisation du patient. Cet espace doit permettre la non-reconnaissance des patients entre eux, car il est souvent utilisé pour d'autres missions (prise de mesure en orthopédie, entretiens médicamenteux, bilan partagé de médication...).

Le suivi du patient

Pour une prise en charge thérapeutique efficace, le suivi du patient est indispensable. Il faut réaliser une fiche, un dossier, permettant le suivi du patient et le suivi de son traitement.

La fiche comporte :

- Les coordonnées du patient et du prescripteur
- Les différentes prescriptions avec leur date de début et de fin
- Le mode de délivrance et de prise, les dates de délivrance et de prises à l'officine
- Les commentaires doivent être datés et signés pour un suivi chronologique efficace

Un pharmacien peut être en charge du suivi de ces patients atteints de dépendance aux opioïdes, surtout au début d'un traitement pour garder une constance et une stabilité pour le patient. Puis, une analyse des dossiers, des fiches peuvent être effectuées entre les membres de l'équipe officinale pour améliorer la prise en charge du patient, la dispensation des TSO...

Lors de la dispensation en officine

Le pharmacien devra lors de la prise en officine rappeler des points importants pour le patient :

- Le MSO
 - Date de la première prise et la voie d'administration
 - La prise quotidienne et la durée d'action (proposition d'un pilulier fait avec le patient s'il le désire)
 - Rappeler les principaux effets indésirables pouvant survenir, surtout en début de traitement
 - Rappeler les principales interactions (par exemple : l'alcool)
 - Discuter des conditions de stockage au domicile (risque d'intoxication pour l'entourage, à l'écart des autres médicaments pour éviter de se tromper, avoir une place dédiée respectant les conditions de stockage propres à chaque MSO)

- La confiance
 - Elle est primordiale pour que le patient adhère à la thérapeutique et éviter l'échec de celle-ci. Le pharmacien doit être un acteur de santé de confiance, il doit rappeler qu'il est là pour aider le patient, sans jugement.
 - Rappeler également au patient que le pharmacien est tenu au secret professionnel. Il est partagé avec les autres acteurs de la santé du patient pour une meilleure prise en charge, mais uniquement avec l'accord du patient.

- La temporalité
 - Les objectifs du TSO vont évoluer et devront être ajustés au fur et à mesure. Rappeler que le TSO est un traitement de fond qui apportera : socialisation professionnelle, familiale, culturelle, sportive, personnelle, mais qu'il y aura des périodes douloureuses.

- Les pratiques de consommation
 - Le pharmacien doit connaître les pratiques addictives de son patient (sniff, injection, consommation individuelle ou collective, prise d'alcool...), ainsi que les autres pathologies du patient et les autres traitements s'il y a
 - Discuter avec le patient du suivi, et s'assurer de la réalisation de bilan sanguin, de dépistage sérologique prescrit par le médecin

- L'environnement
 - Qu'il soit social, professionnel ou familial. Cela permettra au pharmacien de s'assurer que le patient ait le meilleur cadre stable possible pour réaliser ses objectifs.

4 Outils et techniques disponibles pour le pharmacien d'officine

4.1 Le cercle de Prochaska et Di Clemente^{45,93}

Comprendre le patient, ses habitudes addictives, et le modèle addictif dans lequel il s'inscrit, permet d'anticiper et de l'aider au mieux pour sa prise en charge. Ainsi, les entretiens peuvent être conduits en se référant aux stades de changements de la personne, et c'est en 1982 que DiClemente et Prochaska ont défini six stades de changement. Ce modèle fixe clairement les étapes que parcourt un sujet désireux de modifier son comportement pour mettre fin à une dépendance, que ce soit à l'alcool, au jeu ou à toute autre drogue.

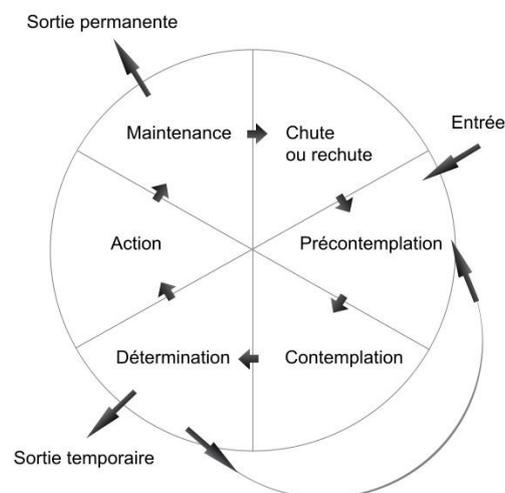


Figure 26 : Cercle de Prochaska et DiClemente

- La pré-contemplation : le consommateur ne pense pas avoir de problèmes avec sa consommation. Il ne voit que les bénéfices et se sent « heureux ». Il ne pense pas à changer son comportement.
→ Attitude à avoir : donner des informations pour la réduction des risques sous forme de questionnements (par exemple : que faites-vous pour réduire vos risques d'infections ? Votre dépendance ?)
- La contemplation : manifestation de l'ambivalence. L'utilisateur a l'intention de changer son comportement.
→ Attitude à avoir : réaliser un entretien motivationnel, évaluer avec le consommateur les avantages et les inconvénients

- Détermination/préparation : le consommateur se sent prêt à changer et amorcer une phase d'action. Il a d'ailleurs souvent déjà effectué des changements dans sa vie.
 - Attitude à avoir : valoriser, encourager, et aider à définir une bonne stratégie pour atteindre les objectifs fixés par l'usager.

- Action : Ce stade correspond à l'arrêt de la consommation. De nombreux changements s'opèrent et un sentiment d'auto-efficacité naît.
 - Attitude à avoir : encourager et soutenir

- Maintenance : c'est une phase de consolidation. Il faut stabiliser les comportements et changements et éviter les rechutes.
 - Attitude à avoir : continuer de valoriser les efforts, lister les situations à risques de rechutes et trouver un moyen de les parer s'il y a une rechute.

- Rechute : elle fait partie intégrante du processus addictif. Elle doit être expliquée au patient afin de l'anticiper.
 - Attitude à avoir : la rechute peut parfois être nécessaire à la réussite finale du processus. Le professionnel de santé doit donc dédramatiser, encourager, rassurer le patient et faire preuve de tolérance. Le pharmacien doit en effet maintenir la motivation du patient.

4.2 L'entretien thérapeutique/pharmaceutique^{56,94}

Un entretien thérapeutique en officine a pour but :

- De renforcer les rôles de conseil, d'éducation et de prévention
- 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 à le faire devenir acteur de sa propre santé
- D'évaluer l'observance au long court

Il se fait avec l'accord préalable du patient avec la notion du consentement libre et éclairé.

Il permet d'accompagner le patient dans son parcours de soins, recueillir les impressions et les envies du patient. Cela permet l'amélioration de sa prise en charge.

Il existe des outils comme des questionnaires pouvant orienter le pharmacien et le patient sur la consommation de substances psychoactives.

Le rendu de cet entretien peut être envoyé au médecin. On peut également mettre en place avec celui-ci un protocole de prise en charge médecin-pharmacien. Ce protocole peut se présenter sous la forme d'une feuille contenant les points nécessaires à aborder avec le patient qui seront répartis entre le médecin et le pharmacien.

Malheureusement, l'entretien thérapeutique dans le cadre d'un patient souffrant d'une dépendance aux opiacés et ayant un TSO n'est pas rémunéré par l'assurance maladie.

Trois types d'entretiens thérapeutiques sont rémunérés en officine : l'entretien pour les patients sous AntiVitamine K (AVK), les patients traités par Anticoagulant Oraux d'action Directe (AOD) et les patients souffrant d'asthme. Cependant, depuis 2020, un nouveau type d'entretien fait l'objet de rémunération : les entretiens pour les patients atteints d'un cancer et traités par chimiothérapie par voie orale.

4.3 Le programme d'échange de seringues en pharmacie⁵⁶

L'objectif principal d'un PESP est de mettre à disposition du matériel stérile d'injection pour les usagers de drogues via les officines. Le but étant de faire baisser les échanges de seringues entre usagers et donc de réduire les risques infectieux liés à l'utilisation de seringues (VIH, VHB...)

Ce projet est porté par une structure associative et/ou médico-sociale comme le Centre d'Accueil, d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues(CAARUD), ou un CSAPA ou un réseau ville-hôpital. Il peut intégrer l'officine volontaire au projet, c'est un engagement volontaire et bénévole. Les structures distribuent alors du matériel aux officines qui elles-mêmes pourront les redistribuer aux usagers de drogues. Ces derniers pourront ramener le matériel utilisé qui suivra un parcours particulier de destruction : le parcours Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux (DASRI).

Il existe aussi des objectifs secondaires :

- Un accès aux soins : soit orienter les usagers de drogues vers un institut spécialisé, soit au contraire permettre aux usagers de ces structures spécialisées de continuer dans un « système commun » de l'offre de ville.
- Créer une relation de confiance et un cadre sécurisé pour la relation entre l'équipe officinale et le patient.
- Favoriser et améliorer l'accès aux TSO, favoriser également les campagnes de dépistage des pathologies virales...
- Éviter la dissémination de matériel dans les espaces publics.

4.4 Les numéros et sites à savoir par le pharmacien et à donner⁹⁵

Le pharmacien peut avoir une plaquette avec les numéros et sites internet importants à savoir, qu'il peut remettre au patient, en vue d'une prévention ou d'une aide à un usager de drogues ou à un patient sous TSO.

Informations sur les drogues en général :

- Drogues info service : 0 800 23 13 13 (appel anonyme et gratuit)
- drogues-info-service.fr
- drogues.gouv.fr

Informations sur les drogues et les aides psychologiques d'urgence :

- filsantejeunes.com / 0 800 235 236 ou le 01 44 93 30 74 depuis un portable (appel anonyme et gratuit)

Il faut que le pharmacien puisse donner également les numéros et sites d'aide en addictologie selon sa région d'exercice. Par exemple :

- Le numéro, site internet et adresse du CSAPA le plus proche
- Le numéro et adresse des urgences psychiatriques le plus proche

4.5 Les sites et réseaux d'aide à disposition du pharmacien^{45,56,92,96-98}

Le site CESPARM met à disposition de nombreux documents et brochure sur les addictions qui a pour cible aussi bien les pharmaciens que les patients.

RESPADD : Réseau de Prévention des Addictions

Ce réseau met en place depuis des années des outils à destination des officines pour les aider dans la prise en charge d'un patient toxicomane.

En 2014, le groupe de travail animé par Respadd s'engage dans un programme sur toutes les addictions soutenues par la direction générale de la santé :

- La rédaction d'un « guide de l'addictologie en officine »
- Édition d'un questionnaire : ADOSPA (annexe 2)
- Rédaction d'une charte de la Réduction Des Risques (RDR) (annexe 3)
- Création d'un sticker pour les officines participant à un PESP
- Annuaire des PESP français.

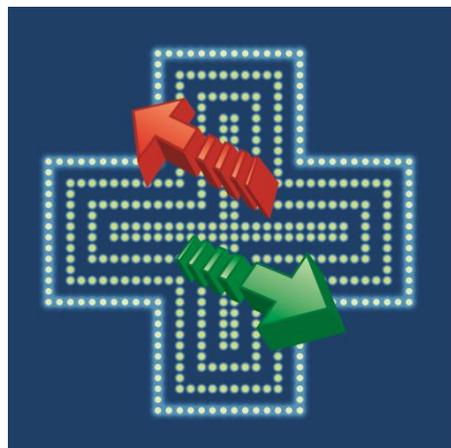


Figure 27 : Sticker pour le PESP

Le réseau Addicto'centre

C'est un groupement médico-social en addictologie qui regroupe trois associations exerçant en région Centre :

- L'APLEAT ACEP (anciennement l'APLEAT d'Orléans et l'ACEP de Bourges, ils ont fusionné depuis le 1^{er} janvier 2019),
- CICAT de Chartres
- VRS à Blois.

Ces structures portent des CSAPA, des CAARUD, des Appartements de Coordination Thérapeutique (ACT) ou des CSAPA avec hébergement.

Exemple du réseau AddictLim, en région Limousin :

Ce réseau permet l'accompagnement des pharmaciens d'officine dans la prise en charge du patient toxicomane. En effet, il accompagne les pharmaciens dans l'appropriation et l'utilisation des outils au quotidien, à l'officine. Les échanges interactifs sont essentiels pour améliorer et faciliter le travail du pharmacien.

Ce réseau propose aux pharmaciens d'officine :

- Un interlocuteur spécifique par le biais de son pharmacien coordonnateur
- Un support d'expérimentation : récupération de seringues...
- Des documents correspondant à des problématiques remontées du terrain : affiches de prévention...
- Un lien interprofessionnel : favorisation des interactions et des liens entre les professionnels du parcours de soins addictologique (lien médecin/pharmacien)
- Un lieu de formation pluridisciplinaire avec les professionnels de son territoire : cela permet l'échange entre professionnels et une meilleure compréhension de leurs compétences.

L'objectif principal restant : la qualité de la prise en charge du patient toxicomane.

La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA) les pharmaciens

La Mildeca (anciennement Mildt : Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie) avait souhaité, dans son plan gouvernemental de 2008-2011, améliorer les compétences des professionnels dans le domaine de la prévention individuelle ciblée et de la prise en charge.

De cela en découle une formation des référents addictions nommées au sein des Conseils Régionaux de l'Ordre des Pharmaciens (CROP) en janvier 2010. Cette formation avait été confiée au Respadd.

En 2014, le CROP a signé une convention de collaboration avec la Mildeca. La convention vise à améliorer la qualité de la prise en charge des patients sous TSO.

La Mildeca permet alors pour le pharmacien d'officine :

- De mieux les informer
- De mieux les intégrer dans la gestion de la prise en charge du patient toxicomane.
- D'agir face aux conduites addictives
- D'améliorer la prise en charge de patients sous traitement de substitution
- De connaître les médicaments détournés de leur usage.

Être membre d'un réseau en addictologie permet d'avoir un soutien dans sa pratique et dans la prise en charge des patients.

4.6 Implication du Pharmacien d'officine en CSAPA

Le pharmacien d'officine peut, en plus de travailler en officine, travailler également en CSAPA.

En effet, la circulaire DGCS/SD1/SD5C/DGS/DSS/DB n° 2013-339 du 6 septembre 2013 a valorisé la sécurisation du circuit du médicament en CSAPA. Les postes de pharmacien en CSAPA sont ouverts aux sections D, E ou H.

Il peut partager son temps entre l'officine et le CSAPA, ce qui est un bon moyen pour favoriser et améliorer les liens entre la ville et le médico-social.

Le pharmacien pourra apporter ses compétences et ses connaissances sur la sécurisation du médicament, les interactions médicamenteuses, les adaptations posologiques...

Le pharmacien en CSAPA a plusieurs missions :

- Participation à la bonne conformité du circuit du médicament
- Participation à l'amélioration continue des pratiques concernant les TSO et les traitements en général
- Mise en place de réunion de travail pluridisciplinaire dans le but d'harmoniser les pratiques
- Il participe aux manifestations collectives des CSAPA en milieu festif. Les équipes ont, dans ce cadre, été initiées à l'utilisation de l'analyse de drogues par chromatographie sur couche mince.
- Il a un rôle de veille sanitaire, de pharmacovigilance et participe au recueil des données épidémiologiques
- Il encourage la coopération entre les différents professionnels, surtout dans le suivi des toxicomanes sous substitutions

4.7 Réunion d'intervision : cas exposé vu en stage officinal de 6^{ème} année

Il s'agit d'une rencontre pluridisciplinaire qui permet de mieux connaître les compétences et les problématiques de chaque professionnel du parcours. Ces rencontres peuvent prendre la forme de formation, de réunion de concertation pluridisciplinaire, d'intervision...

Dans le cadre de mon stage de 6^{ème} année, j'ai pu participer avec ma pharmacien titulaire à une réunion d'intervision au CSAPA de Lille, en présence de médecins, d'assistante sociale, et d'infirmier intervenant dans le parcours de soins de Madame X. On commence par présenter le patient, son comportement dans les différentes structures liées à son parcours de soins addictologique. Puis on émet les problèmes rencontrés dans les différentes parties et on essaye de trouver une solution pour améliorer la prise en charge globale de la patiente.

Contexte :

Madame X, 40ans ayant 4 enfants.

Cette patiente est à l'Accueil Temporaire pour la REinsertion (ATRE) depuis la fin de sa détention.

Son traitement est composé de : buprénorphine 14mg/j, quetiapine, seresta, mirtazapine.

Elle continue de consommer entre son traitement.

Elle est « demandeuse » d'hospitalisation.

Comportement en pharmacie :

Il y a beaucoup de débordements dans son traitement.

Une attitude peu appropriée avec un « affalement » sur le comptoir.

La patiente est beaucoup sur la défensive.

Entretien avec l'infirmier :

La patiente était demandeuse d'un relais par un traitement de substitution, elle savait ce qu'elle voulait : de la buprénorphine.

La patiente ne veut plus avoir affaire à son médecin traitant.

La patiente lui confie de prendre en plus du tabac et du cannabis si elle n'arrive pas à dormir, mais également de l'alcool → contexte de polyconsommation.

L'infirmier remarque qu'elle présente des symptômes de manque. Il a donc fait une demande pour un suivi en CSAPA.

Entretien avec le psychiatre :

La patiente est une bipolaire diagnostiquée, et a des troubles de la personnalité.

En débattant sur les différents points de vue, on relève plusieurs problèmes :

- La patiente va à 2 pharmacies différentes pour son traitement.
- On trouve la trace d'un prescripteur remplaçant → la patiente avait exposé un vol de traitement et voulait une autre ordonnance, celle-ci était une délivrance au mois, alors qu'habituellement, elle a une délivrance hebdomadaire.
- On n'arrive pas à joindre la patiente, on ne sait pas où elle est.

On voit que la patiente est dans une rupture de soins, cela peut être dangereux pour elle-même :

- Consommation entre son traitement → elle peut se mettre en danger
- Elle sort de détention → on peut avoir une dégradation sociale et psychique

Elle s'expose à plusieurs risques comme :

- La reconsommation de drogues dures
- La prostitution (dont elle a déjà eu recours dans le passé)

Apporter des solutions :

Après avoir exposé les faits et les problèmes soulevés, on essaye d'apporter des solutions :

- Une solution sociale : avoir un domicile, un endroit à soi → possible recours à une association comme l'association « un chez soi d'abord », entretien avec une assistance sociale.
- Pratiquer des entretiens thérapeutiques et pharmaceutiques pour voir l'évolution du traitement et permettre de donner un cadre stable dans le parcours de soins de la patiente → maintenir et renforcer le lien avec la patiente.
- Mettre en place une éventuelle distribution et dispensation de ses médicaments au CSAPA.

5 La pluridisciplinarité dans le parcours de soin^{56,99}

5.1 La pluridisciplinarité pour l'intérêt du patient¹⁰⁰

5.1.1 *Définition de la pluridisciplinarité*

La pluridisciplinarité c'est la rencontre entre des chercheurs, entre des membres de disciplines distinctes autour d'un thème commun. Nous avons donc plusieurs disciplines qui s'associent pour étudier un objet d'études commun dont aucune ne peut observer tous les aspects avec les seules techniques dont elle dispose.

Elles ont entre elles un rapport de juxtaposition en parallèle.

5.1.2 *Modèle transposable à l'addiction aux opiacés*

La rencontre entre le pharmacien, le médecin, et les différents acteurs de santé est donc primordiale pour la prise en charge du parcours de soins addictologique du patient toxicomane.

Ce modèle suppose :

- Un dialogue et un échange des connaissances entre les différents professionnels de santé
- Des analyses et des méthodes employées par les professionnels de santé

Il y a une recherche de complémentarité. Cela implique donc un enrichissement mutuel des différents professionnels de santé et donc une coopération active dans un seul but commun : la qualité de la prise en charge du patient toxicomane.

5.2 Le pharmacien : acteur majeur au sein de l'équipe pluridisciplinaire^{56,99}

Le pharmacien est un acteur de santé primaire.

Le pharmacien d'officine a des atouts et des compétences dans le cadre de la prise en charge des addictions :

- **La proximité**

La proximité et l'accessibilité géographique sont des atouts majeurs pour le pharmacien d'officine. En effet, cela permet d'assurer un service de garde 7j sur 7 et 24h sur 24. On a donc un maintien de la permanence des soins.

- **La fidélité de sa patientèle**

Le pharmacien a généralement une patientèle régulière, cela permet un meilleur suivi des soins et de traitement. Il y a création d'un lien privilégié. Une étude réalisée en 2019 par Harris interactive, on remarque que 84% des Français préfèrent se rendre toujours dans la même pharmacie.

- **La confiance**

Selon la même étude réalisée en 2019 par Harris interactive, on estime que 91% des Français ont confiance en leur pharmacien et dont 30% ont « tout à fait confiance ».

Une relation de confiance est primordiale dans le parcours de soins du patient.

- **Le lien social**

La pharmacie est un lieu de lien social. En effet, le pharmacien connaît bien ses patients, leurs informations personnelles, familiales qu'il peut partager avec d'autres professionnels de santé avec l'accord du patient. Il peut donc rediriger son patient vers un autre professionnel de santé si besoin, car le pharmacien d'officine constitue souvent un premier recours.

- **La neutralité et la confidentialité**

Un espace de confidentialité est donc nécessaire en officine pour permettre la discrétion et la confidentialité. Cela permet le dialogue et le recueil des informations personnelles liées à la pathologie, ce qui est nécessaire pour une bonne prise en charge et une bonne réussite du traitement.

On rappellera également la notion du secret professionnel.

- **Ses compétences pharmaceutiques**

Le pharmacien est un professionnel et un spécialiste du médicament, de par sa profession. Il est donc apte à analyser une ordonnance, préparer les doses à administrer, proposer une substitution par des médicaments génériques, dialoguer avec le prescripteur si un changement est possible, délivrer les conseils et les informations liés à la pathologie et au bon usage des médicaments, prévenir les interactions médicamenteuses, aider le patient dans l'interprétation d'un bilan biologique, et prévenir de la surconsommation des médicaments avec l'aide du dossier patient.

1 La crise des opioïdes aux États-Unis

1.1 Histoire et causes^{33,101,102}

En 2015, on compte 52 000 décès par overdose aux opiacés. L'année d'après les États-Unis en comptent 60 000, puis 72 000 en 2017.

Cela fait de l'overdose aux opiacés, la première cause de mortalité chez les moins de 50 ans.

L'oxycodone

Tout commence à partir des années 1990, où l'on voit une forte augmentation des prescriptions d'opioïdes dans un but de soulager la douleur des patients.

On retient surtout un médicament déclencheur : l'OxyContin® (dont le principe actif est l'oxycodone).

L'oxycodone était déjà présente en association avec de l'aspirine ou du paracétamol dans les années 1950, ce qui avait pour effet de banaliser sa prescription.

Et c'est en 1995, que l'OxyContin® à libération prolongée apparaît sur le marché par la société Purdue Pharma. Le dossier de l'oxycodone ne permet pas d'affirmer qu'elle n'entraîne ni dépendance ni risque d'overdose. La société Purdue Pharma la présente même comme une substance moins addictive que les autres opioïdes.

On voit même durant cette période, de nombreuses publicités, sous forme d'affiche ou encore même à la télévision vantant les effets de l'OxyContin®, notamment dans les lombalgies. Les dépenses consacrées à la Publicité Orientée Directement vers le Consommateur(PODC) ont atteint 4 milliards United States Dollars (Gagnon, Lexchin, 2008)¹⁰³.



En effet, aux États-Unis, il est possible de faire de la publicité dans les médias pour des médicaments sur prescription auprès du grand public. Ce qui est totalement interdit en France comme le rappelle l'article L5122-6 du CSP (sauf quelques exceptions citées dans l'article : « La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique, notamment lorsque le médicament n'est pas adapté à une utilisation sans intervention d'un médecin pour le diagnostic, l'initiation ou la surveillance du traitement. »¹⁰⁴

Ces campagnes publicitaires remplirent leur rôle à merveille, ce fut un énorme succès, et les ventes explosèrent. De plus, l'oxycodone est considérée comme l'héroïne, comme un opiacé « délicieux », il procure une douce euphorie qui séduit les patients.

C'est dans les années 2000, devant le nombre grandissant de décès par overdose que certaines administrations américaines s'inquiètent et demandent aux laboratoires qui commercialisent les opioïdes de trouver une solution. Les laboratoires mettent donc au point une galénique qui dissuade l'abus et le mésusage avec l'association : oxycodone/naloxone. Malheureusement, cela pousse le consommateur d'opiacés sur prescription vers le marché noir.

Les fentanyl

Les fentanyl font partie d'un groupe d'opioïde. Le fentanyl est prescrit dans la douleur sous de nombreuses formes pour la médecine humaine. Mais on retrouve également le carfentanyl, un puissant opiacé synthétisé qui est utilisé en médecine vétérinaire. Ce dernier fait partie des fentanyl non pharmaceutiques (FNP) qui sont vendus sur le marché noir et sur le Net, ils sont à l'origine de milliers de décès.

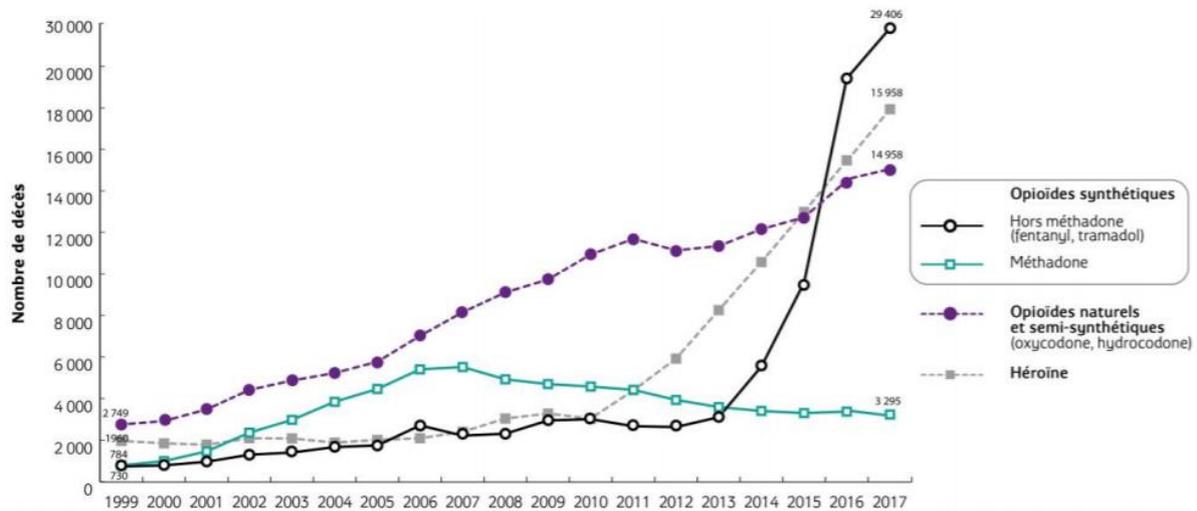
C'est à partir du milieu des années 2010 que des mesures sont prises notamment pour réduire la prescription d'opioïdes. En 2016, l'agence fédérale de protection pour la santé publique recommande des alternatives pour les patients souffrant de douleurs chroniques.

En 2017, « la crise des opioïdes » est considérée comme une urgence sanitaire par le département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis. Pendant cette même année, la Commission on Combating Drug Addiction and the Opioid Crisis reconnaît la plus grande efficacité des traitements de substitution par rapport au simple sevrage et recommande le développement de l'offre de traitements pour les usagers plutôt que les condamnations pénales.

En 2018, un budget de 6 milliards de dollars est alors accordé à la « crise des opioïdes ».

1.2 Quelques chiffres¹⁰²

- Selon l'Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime (ONUDC), les États-Unis comptent pour 80% de la consommation mondiale d'opioïdes
- Près de 100 millions de personnes prennent des opioïdes chaque année
- En moyenne : 130 Américains meurent chaque jour d'un surdosage lié aux opioïdes
- L'overdose d'opioïdes : la 1^{ère} cause de mortalité avant 50 ans aux États-Unis, devant les accidents de la route et les décès par armes à feu
- En 2015, seulement 8 à 10% des programmes thérapeutiques offraient un accès aux TSO



Source : CDC National Vital Statistics System (infographie OFDT).

Figure 28 : Évolution du nombre de décès par type d'opioïdes aux États-Unis

2 Différences entre le modèle français et américain

2.1 Dispensation officinale aux États-Unis

Tout d'abord les officines telles que nous les connaissons en France, ne sont pas les mêmes aux États-Unis. En France, un lieu est dédié uniquement pour la vente et la dispensation des médicaments : l'officine. Ce n'est pas le cas aux États-Unis.

Aux États-Unis, les pharmacies sont souvent affiliées à de grandes chaînes de supermarchés, ou encore localisées dans des drugstores, des maisons de retraite... Il est rare de trouver des pharmacies indépendantes.

Dans ces pharmacies, en plus de retrouver ce que l'on trouve dans une pharmacie française, là on peut y trouver de l'alcool, de l'alimentaire, des décorations, et même des cigarettes.

On y trouve de nombreux médicaments en vente libre (les « over the counterdrugs »), alors qu'en France ils sont sur ordonnance.

Soit, l'ordonnance est envoyée par le médecin à la pharmacie soit, le patient la présente avec sa carte d'identité à la pharmacie.

Les médicaments peuvent être préparés par un simple vendeur et non par un pharmacien, il faudra refaire la queue si le patient désire avoir un conseil. Cependant, la délivrance des médicaments se fait à l'unité, le vendeur ou le pharmacien donne le nombre de comprimés exact dont a besoin le patient. Ces comprimés sont délivrés dans un flacon avec une étiquette au nom du patient et avec la description du médicament.

2.2 Implication du pharmacien dans la santé publique¹⁰⁵

En France, en juillet 2009, on voit apparaître la loi Hôpital-Patients-Santé-Territoire (HPST). Elle définit une nouvelle organisation sanitaire et médico-sociale qui vise à mettre en place une offre de soins graduée de qualité, accessible à tous et satisfaisant à l'ensemble des besoins de santé.

Elle va définir également les nouvelles missions que peut accomplir le pharmacien d'officine qui lui permette une meilleure présence dans le parcours de soins des patients, et ainsi d'en améliorer la prise en charge. Le pharmacien s'implique alors plus dans la vie de ses patients, il y aura alors un renforcement du lien avec le patient, notamment le lien social et cela va donner une place de choix au pharmacien dans la prévention en matière de santé publique.

Il va également lui conférer un rôle d'éducation pour que le patient devienne un acteur de sa propre santé.

Tout ça, permet de créer une certaine relation de confiance avec le patient, qui pourra par la suite plus facilement se confier au pharmacien d'officine s'il est face à un problème, notamment même à un problème d'addiction.

Aux États-Unis, à titre comparatif, le pharmacien d'officine a beaucoup moins de rôles à jouer. Il est moins disponible (on peut être servi par un simple vendeur), ce n'est pas un lieu dédié uniquement à la santé il y a alors moins d'intimité pour se confier.

Aux États-Unis, le pharmacien aimerait plus d'action dans la prévention, mais on voit qu'il se heurte à beaucoup de problèmes :

- Quand il décèle une activité illégale chez un patient, le pharmacien a un devoir d'en informer les autorités. On assiste donc à une dualité entre l'obligation légale de « dénoncer son patient » et le fait de le protéger.
- Il peut y avoir un conflit, car s'il a une ordonnance frauduleuse, le pharmacien a une obligation légale de ne pas la délivrer. Or, il en relève que le pharmacien aimerait avoir plus d'action sur son rôle de prévention dans l'abus de drogue et aimerait proposer au patient un Medication-Assisted Treatment (MAT), qui serait l'équivalent des TSO en France
- Certains pharmaciens ont une attitude négative due à la crise des opioïdes et peuvent se heurter à des patients violents (d'autant plus qu'aux États-Unis le port d'armes est autorisé)
- Un flux de travail important

Tout cela peut être un frein pour l'accès aux conseils et une bonne prise en charge du patient dépendant.

C'est un frein également dans le rôle du pharmacien, il y a un déficit au niveau de ses différents rôles, notamment dans son rôle de prévention, d'éducation. Il y a un lien avec le patient plus faible.

2.3 Influence du marketing pharmaceutique ¹⁰³

Aux États-Unis, les entreprises pharmaceutiques ont le droit de faire la promotion de leur médicament auprès des médecins. Selon une étude menée en 2005 par Norris et al., ils ont constaté que les médecins utilisent fréquemment la promotion comme source d'information sur les nouveaux médicaments.

En France, contrairement aux États-Unis, les médecins ne font pas de profits sur les médicaments qu'ils prescrivent

Aux États-Unis, les médecins reçoivent des échantillons gratuitement par les délégués médicaux et les stockent dans leur cabinet pour les donner ainsi, à des patients n'ayant pas les moyens d'aller en acheter. En France, le médecin n'a pas le droit de dispenser des médicaments (sauf dans le cas des déserts médicaux, où l'on trouve ne trouve pas de pharmacie).

Article 21 (article R.4127-21) du CSP: « Il est interdit aux médecins, sauf dérogations accordées dans les conditions prévues par la loi, de distribuer à des fins lucratives des remèdes, appareils ou produits présentés comme ayant un intérêt pour la santé. Il leur est interdit de délivrer des médicaments non autorisés ».¹⁰⁶

En France, le pharmacien d'officine a un rôle de contrôle des prescriptions, permettant d'éviter les erreurs, ou de repérer un abus, un mésusage. Il vérifie la bonne utilisation du médicament au bon patient.

Les cadeaux

L'industrie pharmaceutique aux États-Unis fournit également de nombreux cadeaux au professionnel de santé allant d'un simple stylo à des voyages à des destinations exotiques. Même s'il y a certains cas, des réglementations nationales et des codes d'autorégulation de l'industrie limitant les types de cadeaux qui peuvent être offerts.

En France, il existe la loi « anti-cadeaux » qui : « interdit à toute entreprise fabriquant ou commercialisant des produits de santé remboursés par la sécurité sociale de proposer ou d'offrir des avantages directs ou indirects aux professionnels de santé qui prescrivent et délivrent ces produits, à l'exception d'avantages autorisés pour des raisons professionnelles ou de cadeaux de valeur négligeable. Symétriquement, il interdit aussi aux professionnels de santé de recevoir de tels avantages ou cadeaux »¹⁰⁷

L'exposition du marketing pharmaceutique avec les professionnels de santé commence très tôt. En effet, la plupart des étudiants en pharmacie et en médecine bénéficient de la générosité de l'industrie par différentes manières comme des événements financés par des entreprises pharmaceutiques, des dons de coûteux manuels...

La publicité au grand public

En effet, la PODC pour les médicaments sur ordonnance est autorisée aux États-Unis et interdite en France (article L5122-6 du CSP).

La publicité des médicaments mène à des demandes directes des patients pour un médicament et cela augmente le taux de prescription et d'utilisation.

Le service de recherche du Congrès américain, l'US General Accounting Office, a estimé en 2002 que huit millions d'Américains ont demandé et reçu chaque année des médicaments en réponse à la PODC, sur la base des enquêtes de consommation (Heinrich, 2002).

En 2007, on trouve dans le magazine : Good Housekeeping, d'avril 2007, une publicité pour le somnifère zolpidem. Publicité qui offre même un essai gratuit de ce médicament alors que c'est une molécule apparentée aux benzodiazépines qui entraîne une dépendance (annexe 4)

Le choix d'une publicité intensive ne prévaut pas la santé publique, mais représente plus un retour sur investissement. Cela peut faire changer la nature de la relation « patient-soignant » pour tendre plus vers une relation « commerçant-consommateur » pouvant être néfaste pour la santé des patients. Cela donne l'idée qu'aux États-Unis on a plus d'abord un pharmacien commerçant, qu'un pharmacien soignant.

2.4 Différences spécifiques liées à la prise en charge de l'addiction

On voit également qu'il y a un manque de cadre lors de la prise en charge d'un patient toxicomane. En France, le patient venant à l'officine avec une prescription de MSO ne pourra être délivrée que si elle répond à certains critères, dont une prescription sur une ordonnance sécurisée, ce qui n'est pas le cas aux États-Unis.

L'inadéquation du système de santé pour les addictions^{102,108}

On compte en 2017 en France, 442 décès liés aux opioïdes recensés et documentés (dont 337 par surdosage et 105 par antalgiques hors contexte d'addiction) contre 72 000 aux États-Unis.

La crise des opioïdes a mis en lumière l'inadéquation du système de santé américain face aux besoins de traitement des addictions.

On estime le nombre des héroïnomanes à près d'un million, or aujourd'hui, les évaluations font état de :

- 200 000 patients sous méthadone ou L- α -acéthylméthadol (LAAM, qui est un analogue de la méthadone à longue durée d'action)
- 5 000 patients sous naloxone
- 150 000 patients sous buprénorphine

En effet, aux États-Unis, la méthadone et la buprénorphine sont trop lourdement réglementées.

De nombreuses personnes ne peuvent avoir accès au TSO, dont les 2 grandes causes sont :

- Les médecins ont un nombre limité de patients auxquels ils peuvent prescrire de la buprénorphine.
- La méthadone est restreinte à des cliniques spécialisées.

On observe donc aux États-Unis, un manque de prise en charge et de traitements pour les patients souffrant d'addiction. Le principal axe « thérapeutique » est l'abstinence et il y a peu de programmes thérapeutiques qui offrent un accès aux TSO où le plus souvent la durée est bien trop courte, et l'on observe de nombreuses rechutes.

Malgré cela, le rôle du pharmacien aux États-Unis tend à changer, les États-Unis font de nombreuses études pour voir la véracité de la pharmacie clinique et l'importance du rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients dépendants :

- Une étude a montré dans une clinique dentaire avec une pharmacie, où le pharmacien travaillait sur la prescription avec les dentistes; que 81% des dentistes prescrivaient moins d'antalgique opioïde¹⁰⁹
- Une étude a démontré une baisse des prescriptions d'oxycodone et donc une diminution des addictions probable en post chirurgical lorsque le pharmacien prépare les doses et travaille avec le médecin sur la prescription post-chirurgical¹¹⁰

- Une étude a été faite dans le rétablissement postopératoire chez des patients souffrant de douleurs aiguës et sur le rôle que pouvait avoir un pharmacien dans l'élaboration d'un modèle d'Opioid Exit Plans (OEP) qui correspond à un « plan de sortie des opioïdes », donc axé sur l'élaboration d'un programme de sevrage. Cette étude encourage la pharmacie clinique et démontre le rôle essentiel que peut jouer le pharmacien dans la gestion de la douleur¹¹¹

Les États-Unis travaillent sur une nouvelle galénique pour l'oxycodone, ainsi elle ne pourra plus ni être sniffée, ni fumée, ni écrasable et elle sera moins soluble. Cependant, cela a un coût assez élevé.

On voit émerger de plus en plus un travail avec les différents États et les autorités fédérales pour le contrôle des abus.

Le pharmacien participe à des développements de programmes thérapeutiques : les MAT. Il essaye d'utiliser les Prescription Drug Monitoring Programs (PDMP) qui permet de tracer les substances prises par un individu, un peu comme l'idée du dossier pharmaceutique en France.

Le pharmacien relève des problèmes majeurs qui pourraient freiner le patient dans sa prise en charge :

- Le coût des traitements pour les patients
- Le peu de temps consacré aux conseils et donc dans l'éducation pour le patient et son entourage
- Le non suivi des remboursements des assurances de santé aux États-Unis

DISCUSSION

En France, le monopole officinal permet de sécuriser la dispensation du médicament, ce qui permet de lutter contre la contrefaçon, le mésusage, l'abus.

Une crise des opioïdes en France ?

Le retrait en 2011 du Di-antalvic® (paracétamol/dextropropoxyphène, ce dernier étant un analgésique opioïde synthétique), alors qu'il était utilisé pour traiter les douleurs de niveaux modérés à intenses, est une des causes de l'augmentation des prescriptions d'antalgiques opioïdes. Il représentait en 2004, 76,4 % des cas de patients traités par un antalgique opioïde faible.

Suite à ce retrait, les médecins se sont alors reportés sur d'autres molécules antalgiques opioïdes qui étaient peu prescrites.

En France, entre 2004 et 2015, l'usage des antalgiques opioïdes faibles a diminué de 12 %, mais l'usage des antalgiques opioïdes forts a augmenté de 74 %. Les hospitalisations pour overdose d'opioïdes ont augmenté de 128 % de 2000 à 2015, et les décès liés à une overdose d'opioïdes prescrits ont significativement augmenté, de 161 %, entre 2000 et 2014.¹¹²

L'oxycodone, voit une augmentation de +8% lors des délivrances entre 2006-2015¹¹³.

Or, il semblerait que ces molécules présentent plus de risques de dépendance et d'overdoses que le dextropropoxyphène, qui contrôlait de nombreux patients algiques et qui n'avait pas décrit d'addiction majeure.

Le pharmacien est un acteur de prévention primaire et secondaire, on a pu grâce à eux voir le problème que donner certains opioïdes comme le mésusage de la codéine, qui faisait un ravage chez les jeunes. Utilisé pour la confection de « purple-drunk » dans un but de défonce. On peut donc en traduire un certain malaise chez cette population à risque, qui pourrait trouver une oreille attentive et demander de l'aide à un acteur de santé proche, qui n'apporterait pas de jugement : le pharmacien d'officine.

La codéine s'est alors retrouvée derrière le comptoir et non plus en vente libre grâce à l'ancienne ministre de la Santé, Madame Buzyn Agnès, alors que son prédécesseur avait laissé le projet à l'abandon (Madame Touraine M.) C'est grâce à l'écoute et à l'encadrement légal que la France « maîtrise » sa consommation et sa dépendance aux opioïdes.

On ne sait donc pas si une crise des opioïdes est réellement présente ou non en France, car il n'y a à priori pas d'alertes majeures de la part des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP), mais on peut tirer des enseignements sur la crise des opioïdes des États-Unis. Il faut donc continuer à définir un cadre légal clair : pas d'automédication, pas de médicaments devant le comptoir, certains médicaments même sans ordonnance doivent être derrière le comptoir..., à développer les réseaux de communication entre les professionnels de santé. Tout cela doit nous permettre de contrôler une potentielle crise des opioïdes.

Notre modèle français, bien qu'à améliorer, n'a rien à envier au modèle américain où l'on voit bien que le pharmacien d'officine est moins impliqué dans la santé des patients et l'on remarque alors un système de prise en charge défectueux pour les patients dépendants aux opiacés. Ce sont des personnes déjà marginalisées qui ne trouvent pas toute l'aide donc ils auraient besoin auprès des autorités. Ces dernières iraient plutôt dans l'autre sens, alors que les patients dépendants n'ont pas besoin d'être montrés du doigt, mais d'être considérés comme des personnes à part entière qui ont le droit à un soutien comme tous les autres concitoyens.

La force du modèle français est qu'il considère plus le pharmacien comme étant un soignant qu'un commerçant. C'est pour cela que l'on parle plus de dispensation en France que de délivrance, cela prend en compte la prise en charge globale du patient vis-à-vis de sa pathologie et de son traitement. Des lois protègent le pharmacien comme le patient. Le pharmacien est plus soutenu par son État en France qu'en Amérique. En effet, la répartition des pharmaciens est sous la responsabilité d'état, et se veut le plus apolitique possible.

Les pharmaciens participent à des projets indispensables pour les patients comme les entretiens pharmaceutiques à l'officine qui permettent de voir l'observance et l'adhérence du patient à son traitement, de comprendre sa pathologie, de l'aider dans sa souffrance. Pourtant, une sélection des entretiens possible à faire en officine ou éligible à la rémunération est inadmissible.

Les entretiens pharmaceutiques ne concernent qu'un nombre restreint et défini de pathologies, dont ne fait pas partie la toxicomanie. On considérerait alors plus un patient avec une certaine pathologie qu'une autre ? Un patient sous AVK, ou avec une pathologie chronique comme l'asthme serait plus intéressant, plus considéré qu'un patient dépendant ? Cela traduit une inégalité qui est d'autant plus forte lorsque la demande émane des patients.

Il faudrait laisser une plus grande marge de manœuvre aux pharmaciens. Ils sont confrontés à la souffrance des patients, parfois à la violence de ceux-ci, peuvent rester impuissants face à une détresse car ils ne sont pas assez formés ou écartés plus tard dans le système de soins. Ils sont en première ligne dans le système de santé, ils ont un rôle en tant que représentants de l'état qui est là pour protéger les concitoyens des excès divers et variés.

Il faut continuer à développer le réseau de communication et de partenariat entre les différents corps de métiers de la santé. Le médecin prescrit, le pharmacien « surveille » et comprend cette prescription. Le bon suivi de la prescription et de la prise en charge passe par une bonne communication et une bonne « articulation » entre le prescripteur et le pharmacien. Le tout, dans un seul but : œuvrer pour la santé du patient.

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes. *WHO* https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/.
2. Brownstein, M. J. A brief history of opiates, opioid peptides, and opioid receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **90**, 5391–5393 (1993).
3. Le Marec, C. Histoire de l'opium médicinal. *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.* **5**, 83–98 (2004).
4. Chouvy, P.-A. Le pavot à opium et l'homme. Origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar.// The opium poppy and mankind. Geographic origins and early diffusion of a cultivar. *Ann. Géographie* **110**, 182–194 (2001).
5. Dubessy, F. La France se distingue dans la production mondiale de drogue licite. *Econostrum / Toute l'actualité économique en Méditerranée* https://www.econostrum.info/La-France-se-distingue-dans-la-production-mondiale-de-drogue-licite_a19901.html.
6. Rombier, J. Les champs de pavot en sursis ? *Geo.fr* <https://www.geo.fr/voyage/amerique-asie-les-champs-de-pavot-en-sursis-159403> (2016).
7. Botineau, M. *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*. (2010).
8. Alcaloïde. <http://www.chocolat.wikibis.com/alcaloide.php>.
9. PubChem. Isoquinoline. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8405>.
10. Pépin G. & Bubourvieux N. & Chèze M. Opiacés et opioïdes : usages, effets, dépistage, dosage. *Revue Française des laboratoires* n°322. (2000)s.
11. PubChem. Phenanthrene. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/995>.
12. Vaubourdolle, M. & AL. *Médicaments*. vol. 4 (2013).
13. Maldonado, R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann. Pharm. Fr.* **68**, 3–11 (2010).
14. I, J. [Sertürner and morphine--a historical vignette]. *Schmerz Berl. Ger.* **17**, 280–283 (2003).

15. Friedrich Sertürner, apprenti pharmacien inventeur de la morphine. *Pharmacies Martin Duquette* <https://www.pharmacieduquette.com/histoire-de-pharmacie/friedrich-serturmer-apprenti-pharmacien-inventeur-de-la-morphine/> (2016).
16. PubChem. Morphine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5288826>.
17. Morphine. <http://www.analgesique.wikibis.com/morphine.php>.
18. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT. <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/#consequ>.
19. Charles-Gabriel PRAVAZ (1791-1853) inventeur de la seringue. http://www.medarus.org/Medecins/MedecinsTextes/pravaz_c_g.html.
20. PubChem. Heroin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5462328>.
21. Warolin, C. Pierre-Jean Robiquet (Rennes, 14 janvier 1780-Paris, 29 avril 1840). *Rev. Hist. Pharm.* **87**, 97–110 (1999).
22. Milcent, R. *Chimie organique hétérocyclique*. (EDP sciences, 2003).
23. PubChem. Codeine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284371>.
24. Codéine. <http://www.analgesique.wikibis.com/codeine.php>.
25. Résumé des Caractéristiques du Produit codeine/paracetamol. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0286140.htm>.
26. EMCDDA home page | www.emcdda.europa.eu. https://www.emcdda.europa.eu/emcdda-home-page_fr.
27. Histoire de fentanyl. *News-Medical.net* [https://www.news-medical.net/health/Fentanyl-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Fentanyl-History-(French).aspx) (2010).
28. Fentanyl. <http://www.analgesique.wikibis.com/fentanyl.php>.
29. PubChem. Fentanyl. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3345>.
30. Résumé des Caractéristiques du Produit durogesic. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0197915.htm>.

31. Résumé des caractéristiques du produit - FENTANYL PIRAMAL 100 microgrammes/2 ml, solution injectable en ampoule - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62738782&typedoc=R>.
32. l'historique et l'évolution des principales conventions internationales de contrôle des stupéfiants. <https://sencanada.ca/content/sen/committee/371/ille/library/history-f.htm>.
33. Lebeau B. American Story! De la prohibition des opiacés (1914) à la crise des opioïdes (1995-2018).
34. Aknouche, F. *et al.* Première série de décès en France liés à l'oxycodone. *Toxicol. Anal. Clin.* **27**, 52–56 (2015).
35. Oxycodone. <http://www.analgesique.wikibis.com/oxycodone.php>.
36. PubChem. Oxycodone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284603>.
37. Résumé des Caractéristiques du Produit oxynorm. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0201592.htm>.
38. Delorme, T. *et al.* L'oxycodone dans le cadre du changement d'opioïde en oncologie. *Douleur Analgésie* **29**, 241–249 (2016).
39. Cottencin Olivier, P. O. CONDUITES ADDICTIVES HISTORIQUE, DEFINITION, CONCEPTS. 8.
40. Qu'est-ce qu'une addiction ? <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>.
41. Glossaire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [https://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/S](https://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/S).
42. OMS | Syndrome de sevrage. https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/.
43. annexe_criteres_cim-10_abus_dependance.pdf.
44. Rozaire, C., Guillou Landreat, M., Grall-Bronnec, M., Rocher, B. & Vénisse, J.-L. Qu'est-ce que l'addiction ? *Arch. Polit. Criminelle* n° **31**, 9 (2009).

45. Chevalier, C., Nguyen, A., Nougier, I. & Villéger, P. Comprendre le phénomène de l'addiction. *Actual. Pharm.* **54**, 1–5 (2015).
46. Que nous dit la science des addictions ? <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/que-nous-dit-la-science-des-addictions>.
47. Tassin, J.-P. Dépendance, drogue, dopamine.
<http://users.skynet.be/toxicomanie/dopamine.htm>.
48. Brigitte Kieffer / Histoire de l'Inserm. <https://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/brigitte-kieffer>.
49. Goûtez au plaisir...: Les récepteurs à endomorphines. *Goûtez au plaisir...*
<http://goutezauplaisir.blogspot.com/p/les-recepteurs-endomorphines.html>.
50. Nalpas, B. & et al. Addictions. *Inserm - La science pour la santé*
<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>.
51. Mendrek, A. Are there any sex/gender differences in drug use and drug addiction?/Existe-t-il des différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les problèmes de toxicomanie? *Sante Ment. Que.* **39**, 57–75 (2014).
52. Cadet-Taïrou A. et al. Médicaments psychotropes - Consommations et pharmacodépendances. les éditions INSERM. (2012).
53. La dépendance aux opioïdes. <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-dependance-aux-opioides>.
54. comorbidités - Consommation de drogue et troubles psychiatriques - oedt
ObjectifDrogues14.pdf.
55. BALAS, M.-N. Comorbidités psychiatriques : prévalence chez les toxicomanes fréquentant un centre de soins spécialisés. <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/comorbidites/comorbidites-psychiatriques/170-comorbidites-psychiatriques-prevalence-chez-les-toxicomanes-frequentant-un-centre-de-soins-specialises.html>.

56. André J. et al. Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine. édition Respadd. (2014).
57. Crips île de France & INPES. Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. (2009).
58. BAUDET, A. & et al. Impact des drogues sur la santé bucco-dentaire. *MAAD DIGITAL*
<http://www.maad-digital.fr/decryptage/impact-des-drogues-sur-la-sante-bucco-dentaire>
(2018).
59. Noble, J.-P. Manifestations cutanées chez les toxicomanes. 3 (2003).
60. Downie, J. B., Dicostanzo, D. P. & Cohen, S. R. Pemphigus vegetans-Neumann variant associated with intranasal heroin abuse. *J. Am. Acad. Dermatol.* **39**, 872–875 (1998).
61. brochure_risques_drogue. 63.
62. Risques et conséquences de la consommation d'opioïdes - Faits et Chiffres - addictionsuisse.ch.
<https://faits-chiffres.addictionsuisse.ch/fr/opioides/effets-risques/risques-consequences.html>.
63. Rapport européen sur les drogues: Tendances et évolutions. 100.
64. 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.
65. Brisacier, A.-C. *et al.* François Beck Coordination : Julie-Emilie Adès Maquette : Frédérique Million Documentation : 8 (2017).
66. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. *Presse Médicale* **33**, 41–47 (2004).
67. Brisacier A.C & Collin C. Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes. OFDT. (2014).
68. Méthadone. <http://www.analgesique.wikibis.com/methadone.php>.
69. PubChem. Methadone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4095>.
70. Résumé des Caractéristiques du Produit Méthadone. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249836.htm>.

71. MÉTHADONE CHLORHYDRATE - EurekaSanté par VIDAL. *EurekaSanté*
<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf590001-METHADONE-CHLORHYDRATE.html>.
72. Meddispar - Médicaments stupéfiants et assimilés. <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles#nav-buttons>.
73. ASUDJournal. Historique. *ASUD* <http://www.asud.org/substitution/historique/>.
74. PubChem. Buprenorphine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/644073>.
75. Buprénorphine. <http://www.addictopedia.com/buprenorphine.php>.
76. Résumé des Caractéristiques du Produit Subutex. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223085.htm>.
77. Mention « non substituable » : des changements depuis le 1er janvier 2020.
<https://www.ameli.fr/pharmacien/actualites/mention-non-substituable-des-changements-depuis-le-1er-janvier-2020>.
78. SUBUTEX - EurekaSanté par VIDAL. *EurekaSanté*
<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf140001-SUBUTEX.html>.
79. SUBUTEX et génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques>.
80. PubChem. Naloxone. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284596>.
81. Commission de la Transparence-13675_SUBOXONE_PIC_RI_Avis3.pdf.
82. DGS_Céline.M & DGS_Céline.M. Surdoses (overdose) d'opioïdes : la naloxone est utilisable par tous et peut sauver la vie. *Ministère des Solidarités et de la Santé* <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/surdoses-overdose-d-opioides-la-naloxone-est-utilisable-par-tous-et-peut-sauver> (2020).

83. SUBOXONE - EurekaSanté par VIDAL. *EurekaSanté*
<https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp6120-SUBOXONE.html>.
84. SUBOXONE 8 mg/2 mg, comprimé sublingual. RCP Vidal. (30/03/2015).
85. Meddispar - 3400937761499 - SUBOXONE.
[http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-2-B-28/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400937761499](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-2-B-28/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400937761499).
86. Meddispar - 3400933951405 - SUBUTEX. [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-2-B-7/\(type\)/name/\(value\)/subutex/\(cip\)/3400933951405#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-2-B-7/(type)/name/(value)/subutex/(cip)/3400933951405#nav-buttons).
87. Meddispar - 3400934004155 - CHLORHYDRATE DE MÉTHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS. <http://www.meddispar.fr/Medicaments/CHLORHYDRATE-DE-METHADONE-ASSISTANCE-PUBLIQUE-HOPITAUX-DE-PARIS-40-B-1>.
88. Meddispar - 3400937914857 - METHADONE AP-HP. <http://www.meddispar.fr/METHADONE-AP-HP-10-B-7>.
89. Covid-19+Dérogation+renouvellement+exceptionnel+V9.pdf.
90. Meddispar - Covid-19 : renouvellement exceptionnel dérogatoire.
<http://www.meddispar.fr/Actualites/2020/Covid-19-renouvellement-exceptionnel-derogatoire>.
91. Infos-COVID-19-TSO statistique. OFDT. (2018).pdf.
92. Respadd conference. Le pharmacien d'officine face aux addictions. (25/11/2014).
93. Le cercle de Prochaska et Di Clemente. *intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé*
<https://intervenir-addictions.fr/intervenir/le-cercle-de-prochaska-et-di-clemente/>.
94. Entretien Pharmaceutique. *Pharmacie-clinique.fr* <http://pharmacie-clinique.fr/entretien-pharmaceutique/>.
95. Lignes téléphoniques. <https://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/en-parler/lignes-telephoniques>.
96. Cespharm - Catalogue. [http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/\(theme\)/96/](http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Catalogue/(theme)/96/).
97. Pharmaciens et addictions – RESPADD. <https://www.respadd.org/pharmaciens-et-addictions/>.
98. Accueil. *Addictlim* <https://www.addictlim.fr>.

99. Les Français et leurs attentes vis-à-vis des pharmaciens. Rapport Harris. OCP. (2019)pdf.
100. PANNETIER, T. Pluridisciplinarité, interdisciplinarité, transdisciplinarité : clarification des notions. <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/buprenorphine-hd/75-addictions-penser-ensemble-les-prises-en-charge/debats-reflexions/645-pluridisciplinarite-interdisciplinarite-transdisciplinarite-clarification-des-notions.html>.
101. vih.org, la rédaction de. La crise des opioïdes. *vih.org* <https://vih.org/dossier/la-crise-des-opioides/>.
102. Obradovic, I. La crise des opioïdes aux Etats-Unis. D'un abus de prescriptions à une épidémie aiguë. 36.
103. Comprendre la promotion pharmaceutique et y répondre - un manuel pratique. 181 (2009).
104. *Code de la santé publique - Article L5122-6. Code de la santé publique vols L5122-6.*
105. Augé-Caumon M.J. Loi HPST, mission du pharmacien, coopération, relations ville-hôpital, HAD, EHPAD... nouvelle donne?. OMÉDIT Centre.pdf.
106. Article 21 - Délivrance de médicaments. *Conseil National de l'Ordre des Médecins* <https://www.conseil-national.medecin.fr/code-deontologie/devoirs-generaux-medecins-art-2-31/article-21-delivrance-medicaments> (2019).
107. Loi « anti-cadeaux » : une condamnation exemplaire dans le secteur dentaire. <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/loi-anti-cadeaux-condamnation-exemplaire-dans-secteur-dentaire>.
108. Chisholm-Burns, M. A., Spivey, C. A., Sherwin, E., Wheeler, J. & Hohmeier, K. The opioid crisis: Origins, trends, policies, and the roles of pharmacists. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* **76**, 424–435 (2019).
109. Stewart, A., Zborovancik, K. J. & Stiely, K. L. The impact of pharmacy services on opioid prescribing in dental practice. *J. Am. Pharm. Assoc. JAPhA* **57**, S78–S82 (2017).

110. Tran, T. *et al.* Impact of pharmacists assisting with prescribing and undertaking medication review on oxycodone prescribing and supply for patients discharged from surgical wards. *J. Clin. Pharm. Ther.* **42**, 567–572 (2017).
111. Genord, C., Frost, T. & Eid, D. Opioid exit plan: A pharmacist's role in managing acute postoperative pain. *J. Am. Pharm. Assoc. JAPhA* **57**, S92–S98 (2017).
112. Barreau, M. *et al.* Pharmacoépidémiologie de l'usage des antalgiques opioïdes en France. 6.
113. Monzo, E. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. 52.

Docteur Prénom NOM	adresse 1
titre 1	adresse 2
titre 2	cp-ville
titre 2	tel
	mention secretariat
	mention rendez-vous
N° RPPS	N° AM
	
10002213985	750821092
	
	
	
<p>En cas d'urgence dans les cas les plus graves, appelez le 15. Membre d'une association de gestion agréée, le règlement des honoraires par chèque est accepté.</p>	
	

Annexe 1 : Ordonnance sécurisée

Questionnaire ADOSPA

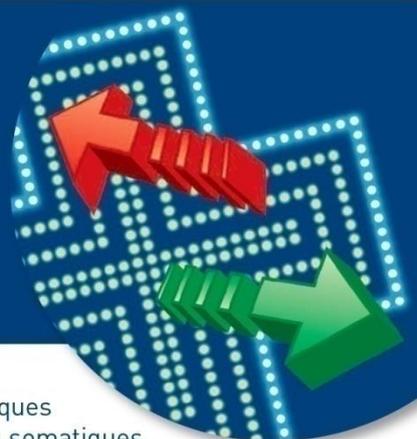
Repérer en quelques questions un usage nocif de substances psycho actives chez l'adolescent.

1. Etes-vous déjà monté(e) dans un véhicule (**A**uto, moto, scooter) conduit par quelqu'un (vous y compris) qui avait bu ou qui était défoncé(e) ?
2. Utilisez-vous de l'alcool ou d'autres drogues pour vous **D**étendre, vous sentir mieux ou tenir le coup ?
3. Avez-vous **O**ublié des choses que vous deviez faire (ou fait des choses que vous n'auriez pas faites) quand vous utilisez de l'alcool ou d'autres drogues ?
4. Consommez-vous de l'alcool et d'autres drogues quand vous êtes **S**eul(e) ?
5. Avez-vous déjà eu des **P**roblèmes en consommant de l'alcool ou d'autres drogues ?
6. Vos **A**mis ou votre famille vous ont-ils déjà dit que vous deviez réduire votre consommation de boissons alcoolisées ou d'autres drogues ?

Deux réponses affirmatives indiquent un usage nocif de substances psychoactives.

CHARTRE de la RÉDUCTION DES RISQUES EN PHARMACIE D'OFFICINE

dans le cadre d'un programme
d'échange de seringues



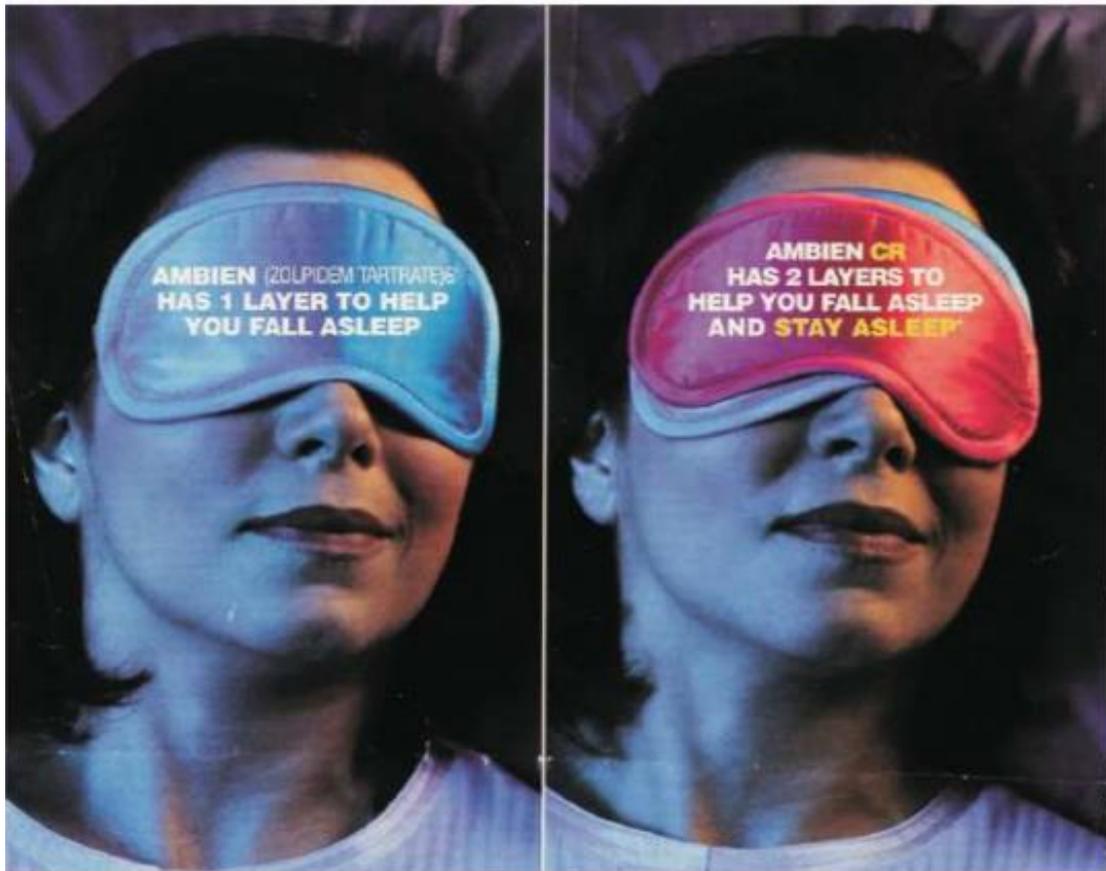
Les signataires s'inscrivent dans une démarche de santé publique et reconnaissent que la réduction des risques a fait la preuve de son efficacité pour réduire les dommages somatiques, psychologiques et sociaux liés aux usages de produits psychoactifs, notamment en ce qui concerne la prévention des transmissions virales.

Ils s'engagent donc :

- 1 à **PERMETTRE** aux usagers de drogues l'accès gratuit au matériel stérile d'injection et aux matériels de réduction des risques liés aux autres modes de consommation selon les conditions fixées par le programme dans lequel ils s'inscrivent ;
- 2 à **FAIRE CONNAÎTRE** l'existence du programme d'échange de seringues en pharmacie auquel ils participent auprès des usagers de drogues qui fréquentent leurs officines et leurs structures ;
- 3 à **GARANTIR** la confidentialité, si nécessaire l'anonymat, des usagers de drogues qui le souhaitent ;
- 4 à **ORIENTER, RENSEIGNER et INFORMER** les usagers de drogues : de manière individualisée en répondant aux demandes exprimées ou en les devançant s'ils jugent que la situation le justifie et/ou de manière collective en relayant et diffusant les messages de réduction des risques, les conseils et les guides élaborés à leur destination par les associations et les institutions ;
- 5 à **PROMOUVOIR** le recours régulier et fréquent des usagers de drogues au dépistage des infections virales au VHC, au VHB et au VIH et, dans le cas du VHB, à **INCITER** à la vaccination ;
et aussi,
- 6 à **RESPONSABILISER** les usagers de drogues en leur donnant les moyens de s'approprier les outils et les méthodes permettant de réduire les risques pour eux et pour leur entourage, en expliquant notamment les principales règles à suivre pour la récupération du matériel d'injection et en valorisant leurs compétences et les bonnes pratiques qu'ils mettent déjà en œuvre ;
- 7 à **RESPECTER** les usagers de drogues en se gardant de tout jugement et de toute discrimination, en reconnaissant leur autonomie, **tout en conservant leur libre arbitre pour évaluer les demandes des usagers et intervenir au mieux dans le respect de leurs éthiques professionnelles et des réglementations relatives à leurs professions respectives ;**
- 8 à **COMBATTRE** les préjugés qui circulent sur les personnes qui consomment des produits psychoactifs licites ou illicites en rappelant que les produits ne sont pas l'unique cause de l'addiction, et que les individus ne doivent pas être réduits à leurs consommations et à leurs pratiques ;
- 9 à **ASSURER** la bonne gestion des matériels d'injection stérile, en respectant les règles de qualité, d'approvisionnement, de stockage et de récupération qui ont été fixées par le programme et les textes réglementaires, en signalant tout dysfonctionnement, en faisant évoluer si nécessaire les procédures ;
- 10 à **PARTICIPER** à l'amélioration collective du programme afin que celui-ci s'adapte aux nouvelles réalités et offre une prestation de qualité en collaborant aux évaluations internes et externes, en proposant des pistes d'amélioration, en se formant et en veillant à la formation de leurs équipes.

RESPONSABLE DE L'OFFICINE

RESPONSABLE DE LA STRUCTURE MÉDICO-SOCIALE



Ambien CR is the only 2-layer sleep aid with a controlled-release formula:



*The first layer dissolves quickly to help you get to sleep fast.
The second layer dissolves slowly to help you stay asleep.**

**For a limited time only, get 7 days of AMBIEN CR FREE.
Visit www.AmbienCR.com or call 1-800-797-6138.**

AMBIEN CR
ZOLPIDEM TARTRATE EXTENDED-RELEASE TABLETS
A SUNOVION COMPANY

With AMBIEN CR, getting to sleep fast and staying asleep helps you wake up and get ready for the day.** AMBIEN CR is a treatment option you and your healthcare provider can consider along with lifestyle changes and can be taken for as long as your healthcare provider recommends. Ask your healthcare provider about the latest AMBIEN, AMBIEN CR — and don't forget to mention the CR.
*Power effective for up to 7 hours in clinical studies. **Individual results may vary.

Important Safety Information

AMBIEN is indicated for the short-term treatment of insomnia.

When you first start taking AMBIEN, use caution in the morning when engaging in activities requiring complete alertness until you know how you will react to this medication. In most instances, memory problems can be avoided if you take AMBIEN only when you are able to get a full night's sleep (7 to 8 hours) before you need to be active again. As with any sleep medication, do not use alcohol while you are taking AMBIEN.

Prescription sleep aids are often taken for 7 to 10 days — or longer as advised by your healthcare provider. Like most sleep medicines, it has some risk of dependency.

There is a low occurrence of side effects associated with the short-term use of AMBIEN. The most commonly observed side effects in controlled clinical trials were drowsiness (7%), dizziness (1%), and diarrhea (1%).

AMBIEN CR is indicated for treating insomnia.

It is a treatment option you and your healthcare provider can consider along with lifestyle changes and can be taken for as long as your healthcare provider recommends. Until you know how AMBIEN CR will affect you, you should not drive or operate machinery. Be sure you are able to devote 7 to 8 hours to sleep before being active again. Side effects may include next-day drowsiness, dizziness and headache. It's non-habit-forming; however, like most sleep medicines, it has some risk of dependency. Don't take it with alcohol.


sanofi aventis

*Not actual pill size. **Please see important patient information on adjoining page.

©2003-2007 sanofi-aventis U.S. LLC. All rights reserved. USACR6611059 December 2006 Printed in USA

Annexe 4 : Publicité pour du zolpidem dans le magazine Good Housekeeping – avril 2007



Faculté de pharmacie



SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maîtres de la Faculté,
je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes
de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et
d'actualiser mes connaissances.**

**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 déontologie, de l'honneur, de la probité et du
désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes
devoirs envers la personne humaine et sa dignité.**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes
connaissances et mon état pour corrompre les mœurs
et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient
été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans
l'exercice de ma profession.**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers
mes collègues pharmaciens.**

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

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

DUFOUR Claire

La dépendance aux opioïdes : la place du Pharmacien d'officine

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2020

Mots clés : Pharmacien, opioïdes, dépendance, addiction, crise des opioïdes, traitements de substitution aux opiacés, TSO, MSO

RÉSUMÉ

Dans cette thèse, en premier lieu nous parlons de l'opium et de la plante du pavot dont il est extrait. Nous allons retracer son histoire au fil des siècles jusqu'à nos jours. Puis nous verrons plus en détails la structure chimique, les caractéristiques physico-chimiques et la pharmacologie générale des différents opioïdes.

Dans un deuxième temps, cette thèse parlera de l'addiction où nous verrons plus en détails le mécanisme de l'addiction, l'installation de la dépendance chez un patient. Nous parlerons également des comorbidités et des différents facteurs de gravité qui peuvent augmenter le risque pour un patient de devenir addict. Nous verrons ensuite l'addiction aux opioïdes à proprement parler.

Puis, en troisième partie, cette thèse traitera de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient addict. On verra qu'il dispose de différents moyens et outils pour l'aider. Nous ferons un rappel sur la législation et la dispensation des médicaments de substitution disponible en officine. Nous mettrons donc en évidence la place du pharmacien au sein de la pluridisciplinarité dans le parcours de soins d'un patient addict.

Et enfin, en dernière partie, cette thèse mettra en opposition le modèle français et le modèle américain dans la prise en charge d'un patient addict. Cette thèse parlera de la crise des opioïdes que subissent les États-Unis qui est devenue une urgence sanitaire.

Président de jury :

Monsieur le Professeur NAASSILA Mickaël,

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur COTTENCIN Olivier

Membre :

Monsieur le Professeur CHILLON Jean-Marc

Madame la Pharmacien MACQUART Anne-Sophie