



HAL
open science

Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés

Lisa Roturier

► **To cite this version:**

Lisa Roturier. Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04187067

HAL Id: dumas-04187067

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04187067>

Submitted on 24 Aug 2023

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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

ANNEE 2023

N°

**THESE
pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

Lisa Roturier

Présentée et soutenue publiquement le 07 juin 2023

**ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA
PHARMACODEPENDANCE AUX OPIACES**

Présidente : Dr Catherine Roullier, Maître de Conférence de Pharmacognosie et
Phytothérapie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Nantes Université

Directrice : Dr Catherine Rabu, Maître de Conférence de Pharmacologie et
Pharmacocinétique, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Nantes Université

Membres du jury : Dr Marie-Hélène Quancard, Pharmacien d'officine, Nantes

REMERCIEMENTS

Tout d'abord à ma directrice de thèse, **Catherine Rabu**, merci pour votre disponibilité, votre bienveillance, vos conseils et vos encouragements.

A ma présidente de thèse, **Catherine Roullier**, en acceptant la présidence de ce jury.

A **Delphine Carbonnelle**, d'avoir pris le temps de corriger une partie de mon travail.

A **Marie-Hélène Quancard**, d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Merci à vous, et à votre mari, de m'avoir permis de travailler avec vous tout en finalisant ce travail dans de bonnes conditions.

A mes parents, sans lesquels j'aurais abandonné ces études il y a bien longtemps.

Merci pour votre patience, vos encouragements et pour avoir toujours cru en moi.

Merci d'avoir toujours essayé de créer les meilleures conditions de travail possibles et de m'avoir supportée pendant les révisions et les moments de baisse de moral.

Merci de m'avoir fait réciter mes cours pendant des heures dans la bonne humeur.

Merci à ma mère pour son travail de correction que je n'aurais confié à personne d'autre et de son implication dans ma vie pour que je ne manque jamais de rien.

Merci à mon père pour les nombreux trajets en voiture afin de me faire gagner du temps et de l'énergie.

A Sophie, Solène, Adrien, Yseult et Louise pour leur soutien, leurs encouragements et leur amour.

A Toby et Snoopy pour m'avoir permis de m'aérer l'esprit dans mes révisions solitaires et pour m'avoir écoutée me plaindre (très souvent).

A Alexandre pour son soutien sans faille et son amour inconditionnel.

Merci de m'avoir poussée hors de ma zone de confort et de croire en moi au quotidien.

A Manon et Clémence sans qui ces années n'auraient pas été les mêmes.

Je me souviendrais longtemps des révisions plantes et des annales comptabilité faites au téléphone. Merci pour votre soutien et votre présence.

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : PHARMACOLOGIE DES MEDICAMENTS OPIOÏDES | 8 |
| 1-1 Physiopathologie de la douleur..... | 8 |
| 1-1-1 Transduction du message douloureux | 9 |
| 1-1-2 Transmission du message douloureux (<i>voies ascendantes de la douleur</i>) | 10 |
| 1-1-3 Modulation du message douloureux | 11 |
| 1-2 Différents types de douleur | 14 |
| 1-2-1 Douleurs par excès de nociception | 14 |
| 1-2-2 Douleurs neuropathiques ou neurogènes..... | 14 |
| 1-2-3 Douleurs psycho-dysfonctionnelles..... | 14 |
| 1-3 Classification des antalgiques | 16 |
| 1-3-1 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé | 16 |
| 1-3-2 Classification de Lussier et Beaulieu..... | 17 |
| 1-4 Mécanisme d'action des opioïdes | 18 |
| 1-4-1 Le système opioïde endogène | 18 |
| 1-4-2 Localisation et structure des différents récepteurs opioïdes | 20 |
| 1-4-3 Mécanisme d'action des agonistes opioïdes..... | 21 |
| 1-5 Effets indésirables des agonistes opioïdes | 25 |
| 1-5-1 Constipation..... | 25 |
| 1-5-2 Nausées et vomissements | 26 |
| 1-5-3 Sédatation et somnolence | 26 |
| 1-5-4 Tolérance, dépendance et syndrome de sevrage | 27 |
| 1-5-5 Sensation de bouche sèche | 27 |
| 1-5-6 Prurit | 28 |
| 1-5-7 Rétention urinaire..... | 28 |
| 1-5-8 Dépression respiratoire | 29 |
| 1-5-9 Surdosage | 31 |
| 1-5-10 Troubles du sommeil | 31 |
| 1-5-11 Effets immunologiques..... | 31 |
| 1-5-12 Hyperalgésie induite par les opioïdes | 31 |
| 1-5-13 Effets cardiaques | 31 |
| 1-6 Contre-indications, précautions d'emplois et interactions médicamenteuses..... | 32 |
| 1-6-1 IRSS et IRSNa..... | 32 |
| 1-6-2 Alcool et sédatifs | 32 |
| 1-6-3 Agonistes partiels et antagonistes opioïdes | 32 |
| 1-6-4 Médicaments inhibiteurs du CYP2D6 | 32 |
| 1-6-5 Médicaments inhibiteurs CYP3A4 | 33 |
| 1-6-6 Enfants, femmes enceintes et allaitantes | 33 |
| 1-6-7 Antécédents psychiatriques | 34 |
| PARTIE II : PHARMACODEPENDANCE DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES | 35 |
| 2-1 État des lieux de la consommation française de médicaments opioïdes..... | 35 |
| 2-2 La crise des opioïdes aux Etats-Unis..... | 39 |
| 2-3 Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments opioïdes en France..... | 42 |
| 2-4 Pharmacodépendance aux médicaments opioïdes..... | 46 |
| 2-4-1 Pharmacodépendance | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 2-4-2 Du simple usage vers la dépendance et l'addiction | 48 |
| 2-5 Diagnostic du trouble de l'usage des opioïdes..... | 51 |
| 2-5-1 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) | 51 |
| 2-5-2 Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-11) | 52 |
| 2-5-3 Prescription Opioid Misuse Index..... | 52 |
| 2-6 Facteurs de risques du trouble de l'usage des opioïdes | 54 |
| 2-6-1 Le triangle multifactoriel de Claude Olievenstein | 54 |
| 2-6-2 Opioid Risk Tool | 56 |
| <i>PARTIE III : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES D'USAGE DES OPIOIDES.....</i> | 59 |
| 3-1 Médicaments de substitution aux opiacés | 59 |
| 3-1-1 Buprénorphine haut dosage | 60 |
| 3-1-2 Méthadone | 63 |
| 3-1-3 Avantages et inconvénients des traitements de substitution aux opiacés | 66 |
| 3-1-3-1 La buprénorphine | 66 |
| 3-1-3-2 La méthadone | 66 |
| 3-2 Prévention et traitement des surdosages | 68 |
| 3-2-1 Définition et prévention des surdosages | 68 |
| 3-2-2 Naloxone et surdosage | 69 |
| 3-2-2-1 Le Nyxoid® | 70 |
| 3-2-2-2 Le Prenoxad® | 72 |
| 3-2-2-3 Conduite à tenir | 75 |
| 3-3 Rôle du pharmacien d'officine pour le bon usage des médicaments opioïdes | 77 |
| 3-3-1 Panorama global des situations d'abus | 77 |
| 3-3-2 Bon usage des médicaments antalgiques opioïdes dans la douleur aiguë et chronique | 78 |
| 3-3-3 Vigilance du pharmacien d'officine | 83 |
| 3-3-3-1 Ordonnances suspectes..... | 83 |
| 3-3-3-2 Interactions médicamenteuses | 84 |
| 3-3-3-3 Troubles de l'usage des opioïdes | 85 |
| 3-4 Structures spécialisées dans la prise en charge des addictions..... | 86 |
| 3-4-1 Les CSAPA | 86 |
| 3-4-2 Les CAARUD | 88 |
| 3-4-3 Les CJC..... | 93 |
| 3-4-4 Et à Nantes ? | 93 |
| 3-4-4-1 Les Apsyades..... | 93 |
| 3-4-4-2 Oppelia le Triangle..... | 94 |

INTRODUCTION

L'opium vient du latex du pavot somnifère, *Papaver somniferum* des *Papavéracées* qui est récolté par incision des capsules encore vertes. Ce latex blanc laiteux qui coule par les incisions, va ensuite sécher au soleil pour devenir une résine brune récoltée en raclant la capsule (figure 1). Cette résine donne ce que l'on appelle l'opium brut qui contient de fortes concentrations d'alcaloïdes, notamment de morphine et de codéine.

Les opiacés sont des dérivés naturels du pavot (opium, morphine, codéine) tandis que les opioïdes sont des composés semi-synthétiques (héroïne, buprénorphine) ou synthétiques (fentanyl). (1)

Un médicament opioïde est une « substance qui reproduit les effets calmants de l'opium et de ses dérivés de synthèse, appelés opiacés », il peut donc être un dérivé naturel ou synthétique. (2)



Figure 1: récolte de l'opium par raclage du latex qui s'écoule des incisions faites dans la capsule (3)

L'opium est consommé depuis l'antiquité. Des résidus d'opium ont notamment été découverts dans le nord-ouest de la Syrie dans les fouilles d'un royaume datant de 2450 à 2300 avant JC. De plus, les vertus sédatives de l'opium ont été mises en avant dans un traité médical rédigé à Thèbes vers 1500 avant JC ; il était alors utilisé pour calmer les pleurs des enfants. (4)

Depuis l'antiquité l'opium a été consommé brut jusqu'au XVII^{ème} siècle sous forme de boules d'opium puis il a été dissout dans de l'alcool sous forme de laudanum appelé également « élixir parégorique ». Le laudanum est une préparation médicamenteuse liquide à base d'opium et d'alcool qui était utilisée pour ses propriétés apaisantes et analgésiques ainsi que dans le traitement des diarrhées chroniques résistantes à tout autre traitement. (5)

Thomas Sydenham a proposé une formule simple et efficace de ce laudanum au XVII^{ème} siècle qui a été très utilisée jusqu'au XX^{ème} siècle comme analgésique. Le laudanum de Sydenham

est composé de poudre d'opium, de safran, d'essence de cannelle et d'essence de girofle, ces derniers permettant de masquer le goût amer de l'opium. (6)
Cette teinture alcoolique est cependant très addictive.

En Extrême Orient, au XVIII^{ème} siècle l'opium est surtout fumé à la pipe après une préparation complexe du latex de pavot fermenté. La Chine constate alors que l'opiomanie se répand sur son territoire, ainsi que les effets néfastes de cette consommation sur sa population ; l'empereur de l'Empire Qing interdit alors l'usage et les importations d'opium en 1839. Comme les Britanniques détiennent à ce moment-là le monopôle du commerce de l'opium en l'important d'Inde, la décision de l'empereur de Chine va entraîner les guerres de l'opium. La première a eu lieu entre 1839 et 1842 entre le Royaume-Uni et l'Empire Qing, la seconde s'est déroulée entre 1856 et 1860 et a impliqué d'autres pays comme la Russie, l'Amérique et la France.

Les britanniques ont remporté la première guerre de l'opium et ont obtenu le droit de vendre de l'opium à la Chine grâce notamment à l'ouverture de 5 ports chinois pour le commerce de l'opium en plus de la gestion de la ville de Hong Kong avec la signature du traité de Nankin. (7)

La balance commerciale est restée déficitaire pour les occidentaux même après cette première guerre ; c'est pourquoi la deuxième guerre de l'opium, qui est un prolongement de la première, a eu lieu de 1856 à 1860. Les occidentaux souhaitaient plus de ports pour le commerce et voulaient légaliser l'opium qui était toujours illégal sur le territoire chinois. Comme l'Empire chinois a refusé, ils ont attendu un incident pouvant amener au conflit. C'est ce qu'il va se passer le 8 octobre 1856 avec « l'incident Arrow » ; les chinois vont arrêter un navire chinois sous pavillon britannique suspecté de trafic d'opium et vont capturer les douze hommes à bord. Cette seconde guerre amènera l'ouverture de 10 ports supplémentaires et la légalisation du commerce de l'opium. (8)

Au XIX^{ème} siècle, l'usage de l'opium est fortement répandu, la limite entre usage thérapeutique et usage récréatif devient fine, d'autant plus que les préparations pharmaceutiques opiacées sont en vente libre au Royaume-Uni. Les abus de consommation apparaissent notamment dans la littérature puisque certains poètes comme De Quincey et Baudelaire en consomment et décrivent cette consommation dans leurs textes. On commence à parler d'opiomanie (toxicomanie par usage d'opium) qui va toucher toutes les classes sociales.

L'opium est finalement réglementé par la Convention internationale de l'opium de 1912 qui sera révisée par la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 pour limiter la production et le commerce de substances interdites en établissant une liste de ces substances qualifiées de stupéfiants. (9)

La loi du 31 décembre 1970 réprime l'usage et le trafic de stupéfiants. Les peines encourues peuvent aller jusqu'à la réclusion criminelle à perpétuité et une amende de 7,5 millions d'euros. L'injonction thérapeutique peut aussi être prononcée par le juge. (1)

L'opium va inspirer l'hémisynthèse de nombreux psychotropes comme l'oxycodone (issue de la thébaïne qui est un alcaloïde puissant présent dans l'opium) et l'héroïne qui sont des molécules plus puissantes que la morphine. Il va être aussi utilisé dans des spécialités médicamenteuses en association avec du paracétamol. La morphine produite par l'industrie

pharmaceutique provient en partie de cultures licites de l'Inde mais également de France à partir de pavots cultivés légalement sans passer par l'opium (paille de pavot).

L'utilisation de l'opium et de ses dérivés est dorénavant contrôlée.

Les médicaments opioïdes que l'on reverra plus tard sont prescrits sur ordonnance et les derniers médicaments opioïdes à base de codéine que l'on pouvait se procurer sans ordonnance ont été retirés de la vente libre en juillet 2017. Cependant, les français sont de plus en plus nombreux à consommer des médicaments antidouleur opioïdes disponibles sur ordonnance notamment le tramadol, la codéine et la poudre d'opium associée au paracétamol.

L'ANSM observe une augmentation du mésusage ainsi que des décès liés à l'utilisation des médicaments antalgiques opioïdes ; en effet, le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'opioïdes sur prescription médicale a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017. (10)

Bien que les antalgiques opioïdes restent moins consommés que les antalgiques non opioïdes, ils peuvent entraîner une forte dépendance et ne sont pas dénués d'effets indésirables parfois graves pouvant aller jusqu'au décès du patient. Il est donc primordial de prévenir et détecter les situations à risque de mésusage de ces médicaments.

Dans cette thèse, il s'agit d'étudier les mécanismes de l'addiction aux médicaments opioïdes initialement prescrits pour des douleurs ne cédant pas aux médicaments de palier 1. Nous verrons comment l'addiction se met en place en étudiant la pharmacologie et la pharmacodépendance de ces molécules. Nous nous concentrerons également sur la sphère psychologique en essayant de comprendre les différents profils de patients et ce qui peut les conduire au mésusage des médicaments opioïdes faibles et forts. Nous ferons également un point sur les structures existantes en France pour prendre en charge ce type de problématique ainsi que le rôle du pharmacien face à ces situations auxquelles il doit faire face dans sa pratique professionnelle (traitements de substitution des opiacés, naloxone).

PARTIE I : PHARMACOLOGIE DES MEDICAMENTS OPIOÏDES

1-1 Physiopathologie de la douleur

Selon la définition officielle de l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), "la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes". (11)

Lors d'une blessure ou d'un coup, une réaction inflammatoire se met en place ce qui libère de nombreux médiateurs comme des prostaglandines, de l'adénosine triphosphate, des protons, de la bradykinine, de l'histamine et de la sérotonine. Ces molécules vont aller stimuler des récepteurs périphériques appelés nocicepteurs qui se situent sur les terminaisons nerveuses des nerfs sensoriels périphériques. (12)

Ces récepteurs sont principalement présents au niveau de la peau mais on en trouve également dans les vaisseaux, les os, les tendons, les viscères et les organes internes. Ils détectent les extrêmes de température, de pression et les produits chimiques liés aux blessures. Ils vont traduire ces stimuli en signaux électriques qui vont aller vers les centres cérébraux supérieurs. (13)

Les nocicepteurs sont les récepteurs périphériques de la douleur. Ils sont constitués de terminaisons nerveuses libres ; ce sont les dendrites des neurones sensitifs ayant leurs corps cellulaires dans les ganglions rachidiens (aussi appelés ganglions spinaux).

Il existe différentes classes de nocicepteurs en fonction des stimuli par lesquels ils sont activés, de leur sensibilité et de leur vitesse de conduction. La vitesse de transmission de l'information est corrélée au diamètre de l'axone des neurones sensoriels et à leur myélinisation.

En effet, les nocicepteurs des fibres A δ ont des axones myélinisés, ce qui leur permet d'avoir une vitesse de conduction entre 5 et 30 m/s tandis que les fibres C ont des axones non myélinisés de petit diamètre, ce qui entraîne des vitesses de conduction allant de 0,4 à 1,4 m/s. (13)

On observe les étapes suivantes entre l'élaboration du message douloureux et la perception de celui-ci (figure 4):

- 1) Transduction
- 2) Transmission
- 3) Modulation

1-1-1 Transduction du message douloureux

Les nocicepteurs présents sur la partie terminale du nerf sensoriel sont activés par les substances algogènes. Ils expriment une large variété de canaux voltage-dépendants (Nav, Cav, Kv), ce qui permet de transformer le message douloureux en signal électrique grâce à une succession de potentiels d'action.

En fonction de la myélinisation de la fibre sensitive, ce signal électrique va aller plus ou moins vite pour atteindre la moelle épinière via la racine dorsale (figure 2).

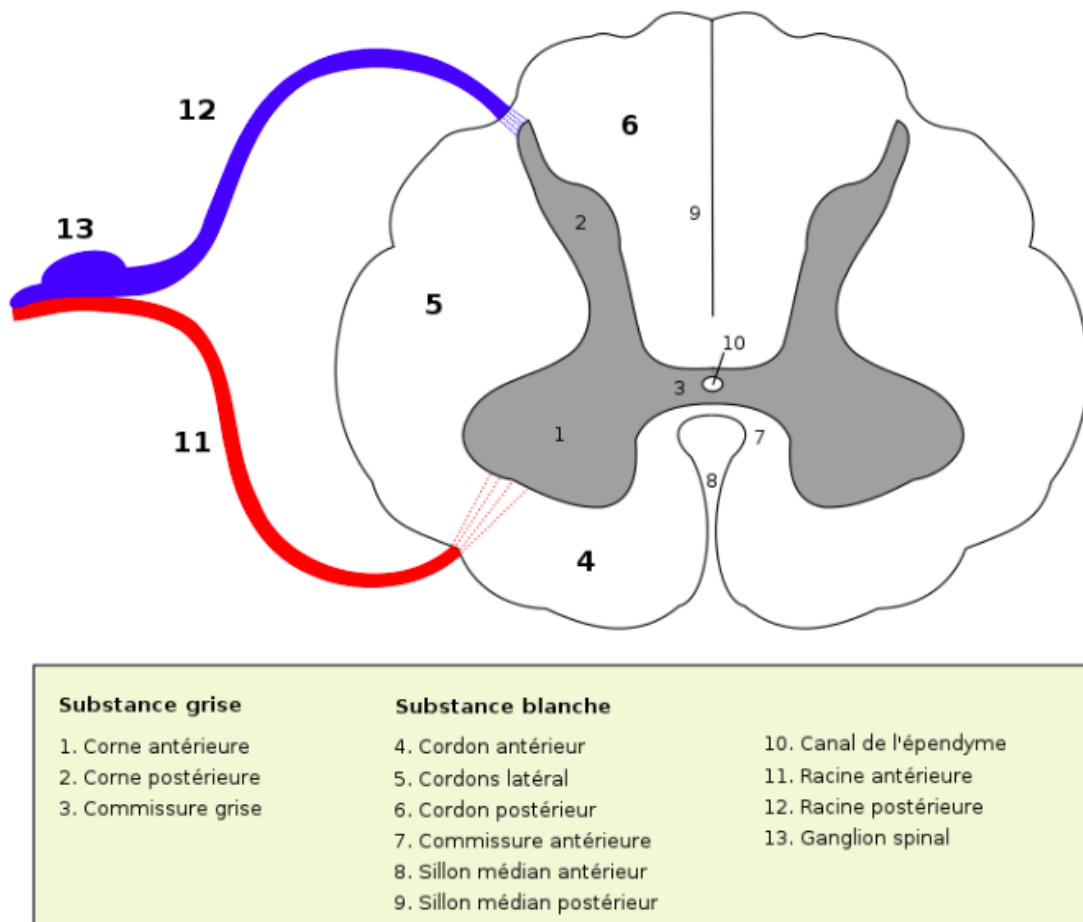


Figure 2: coupe transversale de la moelle épinière (14)

1-1-2 Transmission du message douloureux (*voies ascendantes de la douleur*)

Le message douloureux arrive au niveau médullaire via les fibres nociceptives, vers les neurones du ganglion spinal postérieur. Ces neurones vont ensuite transmettre le message dans la substance grise de la corne dorsale (corne postérieure) de la moelle épinière. En effet, plusieurs branches des neurones du ganglion spinal vont innerver différents segments spinaux qui se terminent principalement dans les lames I, II et V de la corne dorsale sur les neurones relais et les interneurons locaux (figure 3). (13)

Dans la substance grise, il va y avoir transmission du message électrique au niveau de la fente synaptique entre le neurone pré-synaptique sensitif qui a reçu l'information douloureuse et le neurone post-synaptique qui va relayer l'information vers le cortex. Le potentiel d'action arrivé au niveau de la synapse va provoquer la libération de différents neurotransmetteurs excitateurs comme la substance P, le CGRP (peptide relié au gène de la calcitonine) ou le glutamate.

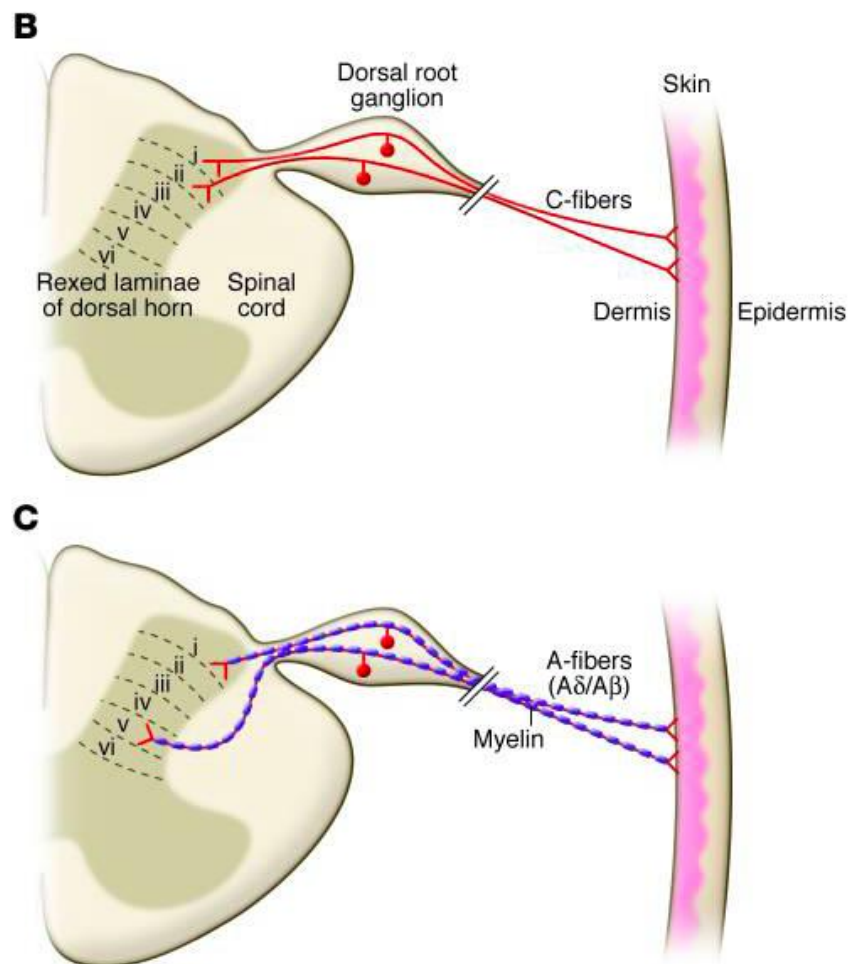


Figure 3: anatomie des nocicepteurs (13)

Les fibres A β sont impliquées dans le gate control (revu après)

Une fois que le message est arrivé au niveau des neurones-relais dans la corne dorsale de la moelle épinière, il va remonter par différentes voies vers le cortex pour permettre la localisation de la douleur, déterminer son intensité et procurer un vécu subjectif émotionnel (cortex limbique).

Ces voies ascendantes sont les suivantes : (15)

- Spinothalamique : le message part de la moelle épinière pour aller vers le thalamus puis le cortex.
- Spinoréticulothalamique : le message part de la moelle épinière pour aller vers la formation réticulée (neurones organisés en réseau au niveau du tronc cérébral) puis le thalamus et le cortex.
- Spinocervicothalamique : le message part de la moelle épinière pour aller vers le noyau cervical latéral puis le thalamus et enfin le cortex.

Dans tous les cas, le message douloureux va faire un dernier relais au niveau du thalamus avant d'arriver dans l'aire somesthésique primaire au niveau du cortex (gyrus post-central).

1-1-3 Modulation du message douloureux

Le neurone médullaire post-synaptique peut aussi recevoir un message des interneurons médullaires se trouvant dans la couche II de la moelle épinière (substance gélatineuse de Rolando) sous la forme de GABA ou d'enképhalines qui ont un effet inhibiteur (inhibition de la libération de substance P en pré-synaptique), ce qui bloque le message douloureux.

La modulation du message douloureux peut se faire par les voies descendantes qui vont moduler l'activité des neurones-relais de la corne dorsale par plusieurs apports inhibiteurs. Ces apports inhibiteurs peuvent être des interneurons locaux qui libèrent des peptides opioïdes, ainsi que des fibres enképhalinerigiques, noradrénergiques et sérotoninerigiques descendantes qui partent du tronc cérébral et qui sont elles-mêmes activées par les peptides opioïdes. (15)

Les peptides opioïdes peuvent diminuer l'activité des neurones-relais de la corne dorsale, ce qui induit un blocage du message douloureux et donc une analgésie.

Il y a 4 grandes voies descendantes inhibitrices qui sont les suivantes (figures 4 et 5) : (12)

- 1) Substance grise périaqueducule activée par le thalamus, le cortex et l'hypothalamus Elle va activer le noyau raphé magnus qui va inhiber le neurone relais de la corne dorsale de la moelle épinière et ainsi bloquer le message douloureux.
- 2) Locus coeruleus (noyau adrénérigique) qui va directement inhiber le neurone relais.
- 3) Noyau raphé magnus qui est un des plus gros noyaux de la formation réticulée (noyaux sérotoninerigiques) qui va inhiber le neurone relais mais qui va aussi aller activer la couche II de la substance grise (substance gélatineuse de Rolando) qui va inhiber le neurone relais.
- 4) Noyau réticulaire paragigantocellulaire qui active le noyau raphé magnus qui va lui-même aller inhiber le neurone relais de la corne dorsale pour bloquer le message douloureux.

Les opiacés ont des cibles à tous les niveaux de ce contrôle descendant, d'où leurs propriétés antalgiques. Ils ont des récepteurs au niveau du noyau réticulaire paragigantocellulaire, de la

substance grise périaqueducale, de la substance gélatineuse de Rolando et directement au niveau du neurone relais. (15) (16)

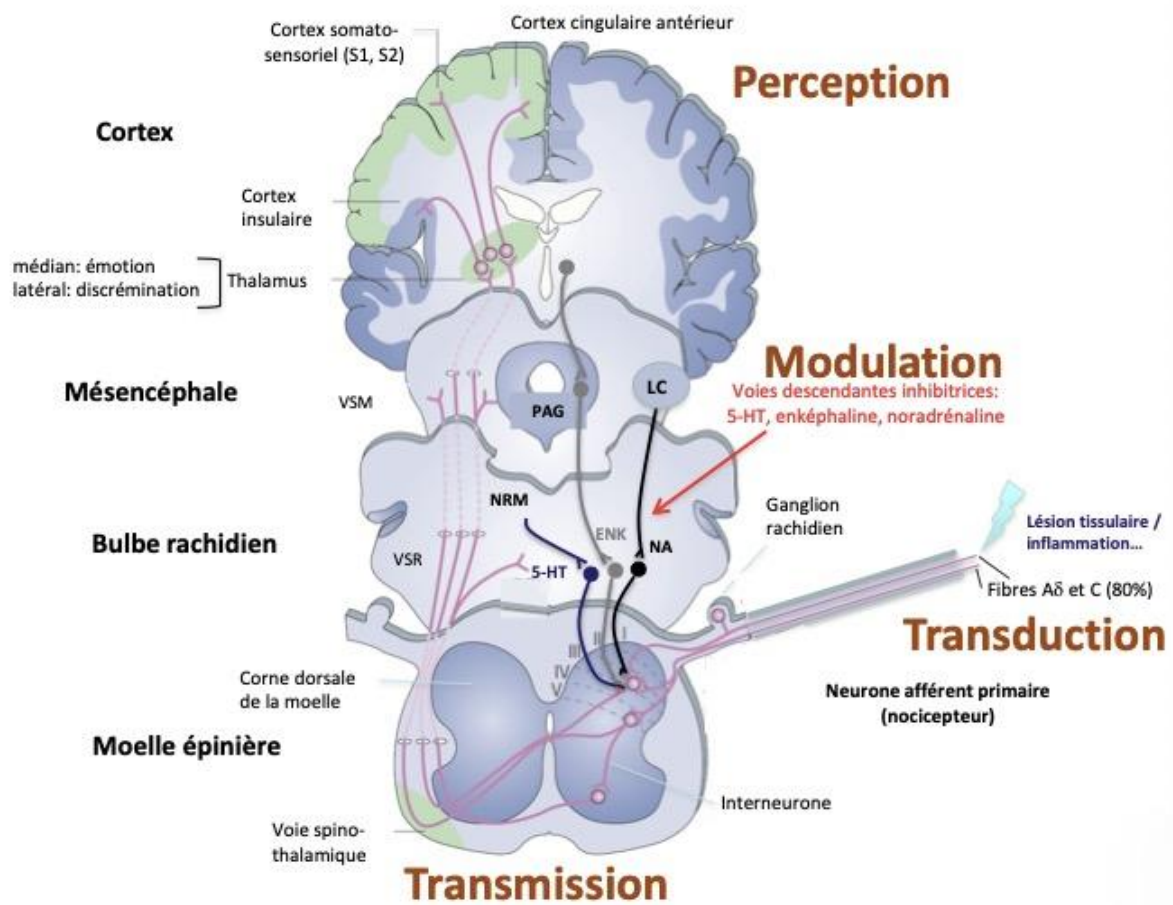


Figure 4: voies ascendantes et descendantes du message douloureux (12)

LC = locus coeruleus

NRM = noyau raphé magnus

PAG = noyau paragigantocellulaire

5-HT = 5-hydroxytryptamine = sérotonine

NA = noradrénaline

ENK = enképhaline

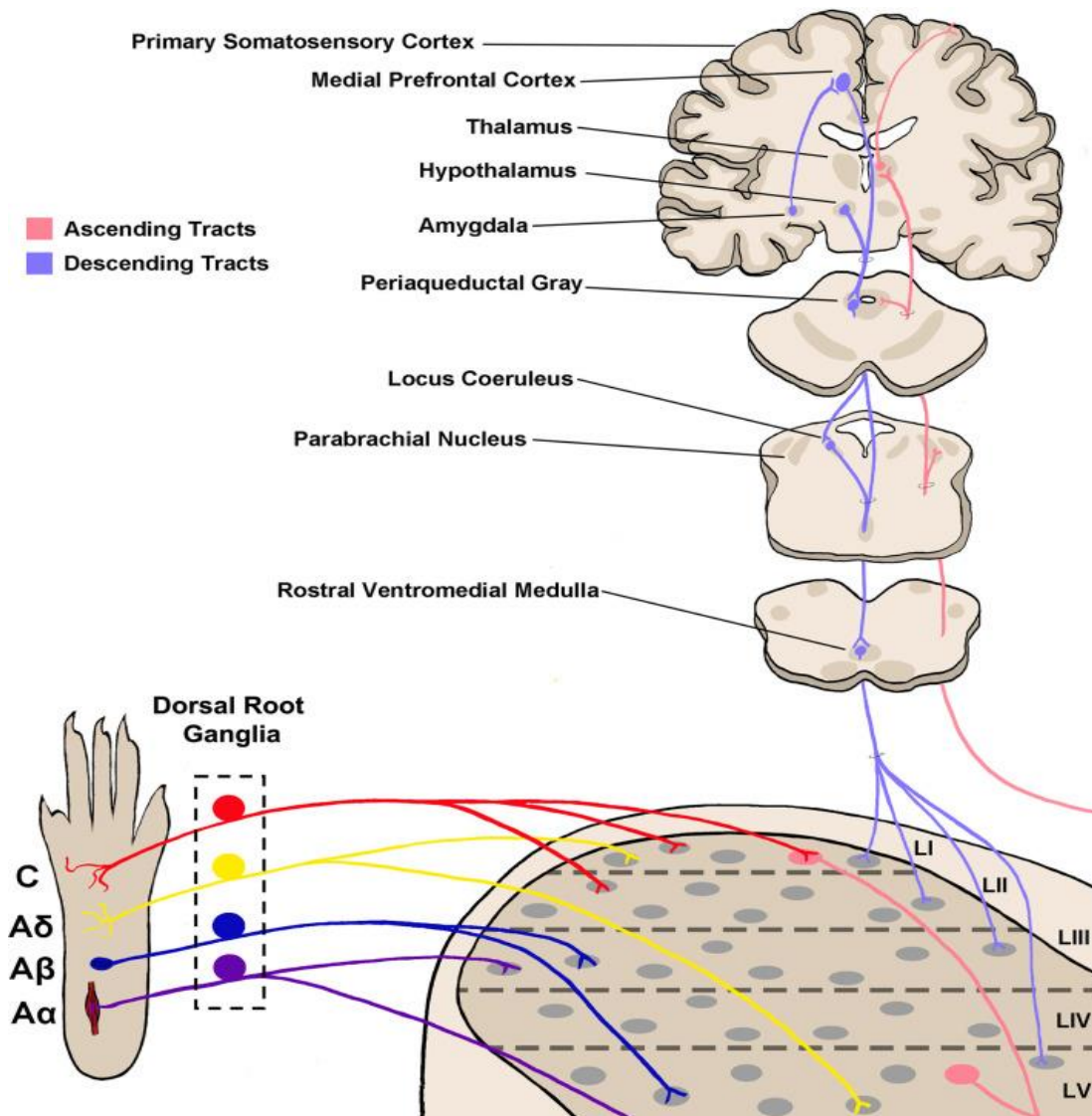


Figure 5: circuit de la douleur de la périphérie vers le cerveau (7)

Les contrôles descendants ne sont cependant pas les seuls impliqués dans la modulation du message douloureux. Il existe également un contrôle dit « médullaire » ; c'est la théorie du « gate control ».

Les fibres A α et A β qui sont des fibres nerveuses de plus gros calibre vont aller activer les interneurons inhibiteurs au niveau médullaire. Comme ces fibres vont beaucoup plus vite que les fibres A δ et C qui véhiculent le message douloureux, elles permettent de masquer la douleur avant même que celle-ci ne soit perçue. (18)

Les fibres A α et A β transportent des informations sensorielles (tactiles et proprioceptives) et non le message douloureux ; c'est pourquoi on dit qu'il faut frotter la zone douloureuse. (19)

1-2 Différents types de douleur

Il faut différencier la douleur aiguë qui est un signal d'alarme que nous envoie notre corps pour corriger un problème (fonction de protection) de la douleur chronique qui est une maladie. On dit qu'une douleur devient chronique lorsqu'elle est présente depuis plus de 3 mois et qu'elle entraîne une perte d'autonomie ainsi qu'une détérioration de la qualité de vie. Elle entraîne souvent un syndrome anxiodépressif et des insomnies. Environ 30% de la population française serait victime de douleurs. (20)

Les douleurs peuvent être de différents types : (21)

- Douleurs par excès de nociception (les plus courantes)
- Douleurs neuropathiques ou neurogènes
- Douleurs psycho-dysfonctionnelles

1-2-1 Douleurs par excès de nociception

Ce sont des douleurs qui surviennent lorsque les informations transmises par les fibres nociceptives sont suffisamment importantes pour arriver au niveau du cortex (cf physiopathologie de la douleur) ; ces douleurs correspondent à un excès de stimulation des nocicepteurs (extrémité des fibres nerveuses sensibles). Elles sont la plupart du temps dues à des traumatismes physiques ou à des phénomènes inflammatoires. (22)

1-2-2 Douleurs neuropathiques ou neurogènes

Ces douleurs sont dues à des lésions nerveuses au niveau du système nerveux périphérique (section d'un nerf, zona) ou central (colonne vertébrale, cerveau). Il peut s'agir d'un traumatisme (amputation), d'un apport en oxygène trop faible (AVC), d'une infection (zona), d'une maladie métabolique (diabète) ou bien encore d'une intoxication (alcool).

Elles se manifestent par des fourmillements, des sensations de brûlures, de picotements ou de décharges électriques. Elles sont particulières car dans la plupart des cas elles ne font pas suite à un stimulus ou bien alors à un stimulus normalement non douloureux (courant d'air, effleurement).

Ces douleurs sont difficiles à soulager ; dans la plupart des cas, elles ne répondent pas aux médicaments opioïdes et ont un véritable retentissement sur la vie sociale du patient. (23)

1-2-3 Douleurs psycho-dysfonctionnelles

Ces douleurs se manifestent en l'absence de toute lésion et nécessitent l'avis d'un psychiatre. Elles peuvent être associées à l'anxiété et la dépression mais il faut faire attention à ne pas les confondre avec des douleurs chroniques entraînant un syndrome anxiodépressif.

Ici, les facteurs psychologiques modifient la perception douloureuse entraînant le patient dans un cercle vicieux.

Ces douleurs se manifestent par des :

- Somatisations : expressions d'une souffrance psychique ou psycho-sociale par des plaintes corporelles.

- Douleurs dysfonctionnelles : douleurs liées à un dysfonctionnement des systèmes de contrôle de la douleur sans identification de la lésion (fibromyalgie, syndrome du côlon irritable)

1-3 Classification des antalgiques

1-3-1 Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé

En 1986, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé une classification selon trois paliers mettant en relation l'intensité de la douleur avec l'efficacité présumée des antalgiques. A l'origine, cette échelle devait servir d'aide pour les médecins dans l'élaboration de plans thérapeutiques dans le cadre de douleurs cancéreuses.

Cette classification est basée sur l'intensité de la douleur par excès de nociception et est fondée sur la puissance des molécules. Selon cette échelle analgésique il faudrait utiliser des antalgiques faibles pour des douleurs faibles et des antalgiques forts pour des douleurs fortes. (24)

La classification de l'OMS ordonne les antalgiques selon les trois paliers suivants (figure 6):

- Palier 1 : antalgiques non opioïdes avec l'aspirine, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, kétoprofène, naproxène, diclofénac, célécoxib, étoricoxib).
- Palier 2 : antalgiques opioïdes faibles avec le tramadol, la codéine, la poudre d'opium et la dihydrocodéine.
- Palier 3 : antalgiques opioïdes forts avec la morphine et ses dérivés (buprénorphine, fentanyl, hydromorphone, nalbuphine, oxycodone).

Les douleurs de palier 1 correspondent à des douleurs légères à modérées tandis que les douleurs de palier 2 sont des douleurs qualifiées de modérées à intenses. Quant aux douleurs de palier 3, la classification faite par l'OMS les définit comme intenses ou rebelles aux antalgiques de paliers 1 et 2. (25)

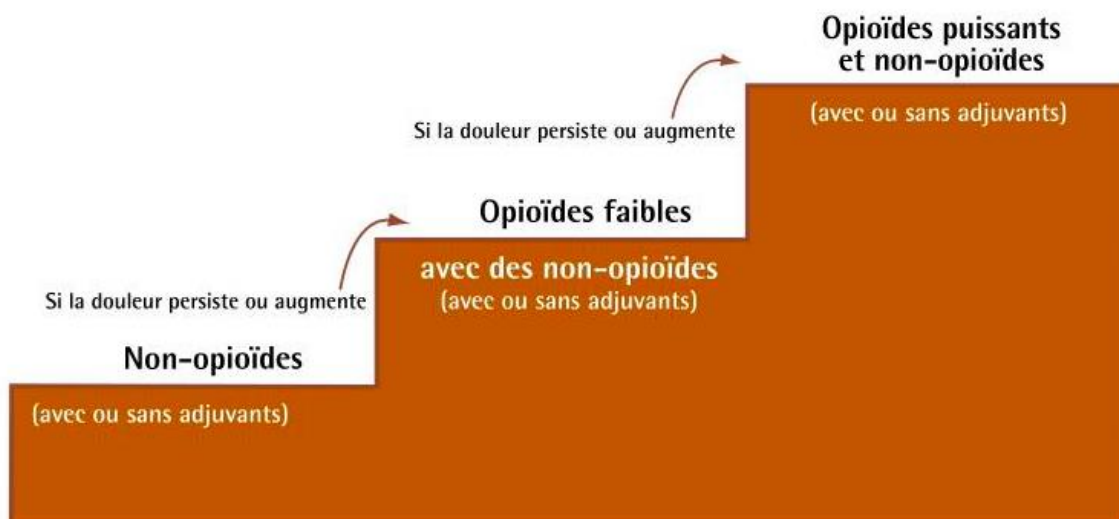


Figure 6: échelle analgésique de l'OMS pour traiter la douleur cancéreuse (26)

1-3-2 Classification de Lussier et Beaulieu

En 2010, cette classification a été remise en cause par deux cliniciens, David Lussier et Pierre Beaulieu. En effet, la classification de l'OMS a été critiquée car elle ne prend pas en compte la physiopathologie de la douleur et le mécanisme d'action des antalgiques. De plus, elle ne répond pas aux besoins des différents types de douleurs puisqu'elle est centrée sur la douleur par excès de nociception.

David Lussier et Pierre Beaulieu ont donc proposé une classification moins restrictive permettant de ne pas faire de lien entre une intensité douloureuse et une classe d'antalgique, ce qui peut être source d'erreurs. Cette nouvelle classification ordonne les médicaments en fonction de leur mécanisme d'action ce qui oblige à analyser le mécanisme de la douleur du patient. Elle a pour but d'être évolutive pour pouvoir intégrer au fur et à mesure de nouvelles molécules y compris celles normalement prévues pour d'autres indications comme les antidépresseurs. (27) (24)

La classification de Lussier et Beaulieu en fonction du mécanisme d'action donne donc 5 classes différentes qui sont les suivantes : (24) (28)

⇒ **Antalgiques anti nociceptifs :**

Cette classe regroupe les antalgiques non opioïdes comme le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que les opioïdes faibles et forts. Ils sont utilisés pour les douleurs par excès de nociception.

⇒ **Anti hyperalgiques :**

Ils regroupent les antagonistes NMDA (kétamine), les antiépileptiques (gabapentine, prégabaline) et le néfopam.

Ils sont indiqués dans les douleurs neuropathiques centrales ou les autres situations avec hyperalgésie comme l'hyperalgésie aux opioïdes (exposition prolongée aux opioïdes induisant une augmentation de la sensibilité à la douleur). (29)

⇒ **Modulateurs des contrôles descendants inhibiteurs/exciteurs :**

Ils sont constitués des antidépresseurs tricycliques (clomipramine, amitriptyline) et des inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (duloxétine).

Ils sont indiqués dans les douleurs neuropathiques.

⇒ **Modulateurs de la transmission de la sensibilisation périphérique :**

Ils comprennent les anesthésiques locaux (lidocaïne), la carbamazépine et la capsaïcine.

Ils sont indiqués dans les douleurs neuropathiques périphériques.

⇒ **Analgésiques anti nociceptifs et modulateurs de l'inhibition/excitation descendante**

Cette classe comprend le tramadol qui possède un double mécanisme d'action qui sera revu plus tard. Il est utilisé pour les douleurs mixtes, nociceptives et neuropathiques.

Cependant, la classification actuellement la plus utilisée reste celle de l'Organisation Mondiale de la Santé.

1-4 Mécanisme d'action des opioïdes

1-4-1 Le système opioïde endogène

Le système opioïde endogène qui comprend les récepteurs aux opioïdes ainsi que les peptides opioïdes endogènes a été découvert en 1973. (30)

On parle d'opioïde endogène lorsque celui-ci est naturellement libéré par le neurone.

Ce système est composé de quatre récepteurs couplés aux protéines Gi/Go transmembranaires qui sont les suivants : (30,31)

- Récepteurs μ
- Récepteurs κ
- Récepteurs δ
- Récepteurs nociceptine aussi appelés récepteurs ORL-1 (Opioid Receptor-Like 1)

A ces quatre récepteurs sont associées quatre grandes familles de peptides qui sont les β -endorphines, les enképhalines, les dynorphines et la nociceptine (aussi appelée orphanine FQ). Ce système opioïde endogène est largement distribué dans le système nerveux central. Ces peptides sont contenus dans des vésicules et transportés vers les terminaisons axonales. Ces peptides opioïdes proviennent de grosses molécules appelées les prépropeptides qui après différentes réactions enzymatiques, deviennent les peptides opioïdes endogènes que l'on connaît (figure 7).

En effet, la proopiomélanocortine (POMC) est le précurseur de la proopiocorticotropine ou de l'adrénocorticotropine qui vont ensuite devenir de la β -endorphine (action préférentiellement sur le récepteur μ), de l' α -hormone de stimulation des mélanocytes (action sur les récepteurs mélanocortine) et de l'hormone de libération de la corticotropine (récepteurs corticotropine). La préproenképhaline donne de la met-enképhaline ou de la leu-enképhaline.

La prodynorphine donne de la dynorphine-A[1-17], dynorphine-B[1-13] et de l' α -néoendorphine.

La dynorphine peut également être clivée en leu-enképhaline ou dynorphine-A.

Enfin, la prépronociceptine donne la nociceptine qui a une affinité plus élevée pour le récepteur nociceptine par rapport aux autres récepteurs opioïdes.

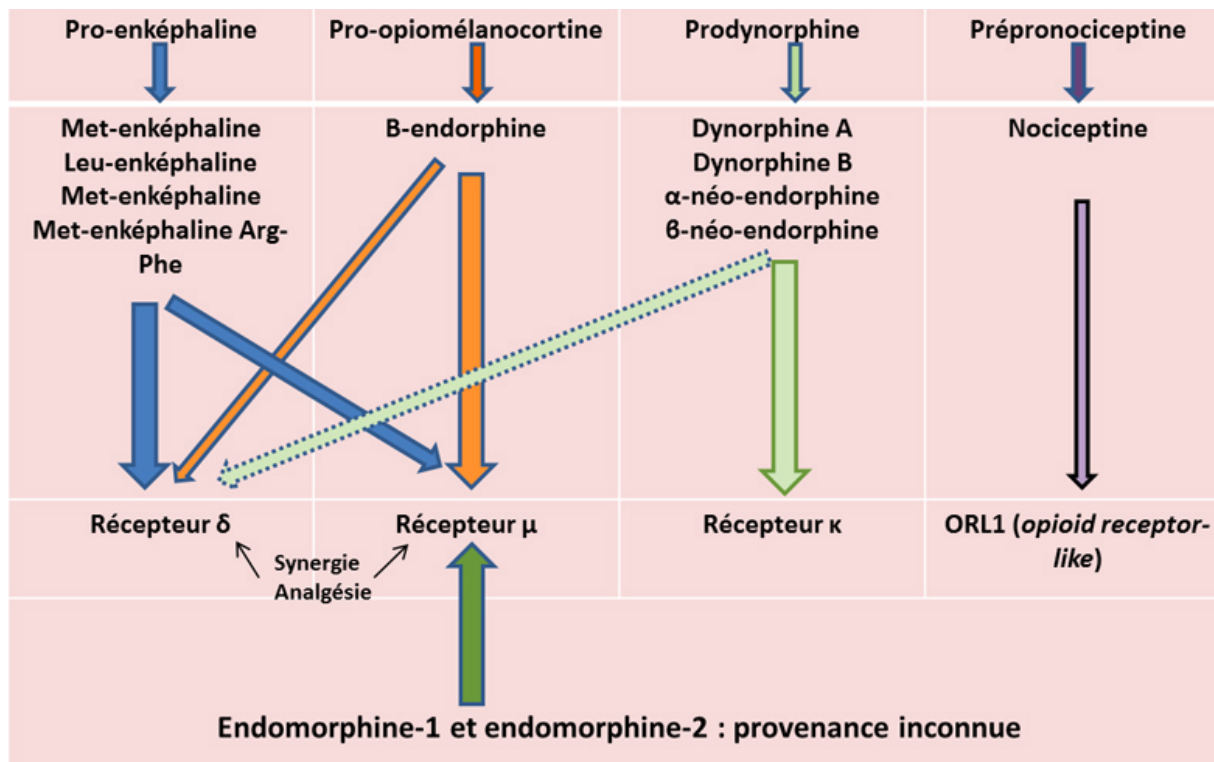


Figure 7: peptides opioïdes endogènes et récepteurs opioïdes (32)

Les récepteurs μ sont la cible principale des peptides opioïdes exogènes (analgésiques opioïdes) mais les autres récepteurs ont également dans une moindre mesure une action sur la douleur et l'analgésie. (33)

1-4-2 Localisation et structure des différents récepteurs opioïdes

Les récepteurs opioïdes μ se trouvent principalement dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus, le noyau du tractus solitaire ainsi qu'au niveau de la moelle dans la substance gélatineuse de Rolando et directement sur les neurones relais.

Les récepteurs δ sont préférentiellement retrouvés au niveau du cortex, du striatum et des noyaux du pont.

Les récepteurs κ quant à eux sont exprimés dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et le noyau du tractus solitaire.

Pour les récepteurs ORL-1, ils sont principalement retrouvés dans le cortex, l'amygdale, l'hippocampe postérieur, le thalamus, l'hypothalamus, les noyaux mamillaires, le locus coeruleus et le noyau du raphé dorsal. (30)

Les récepteurs opioïdes sont donc présents quasiment dans tous les locus neuronaux contribuant à l'expérience de la douleur. Ils sont notamment exprimés par les neurones nociceptifs du ganglion de la racine dorsale, y compris les interneurons excitateurs et les neurones présents dans la lame I de la corne dorsale qui transmettent les informations nociceptives au thalamus et à la matière grise périaqueducale. (31)

Les récepteurs opioïdes ne sont pas présents qu'au niveau central, il en existe également en périphérie notamment au niveau des intestins.

Les récepteurs aux opioïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G à 7 domaines transmembranaires (site de liaison des opioïdes) avec 3 boucles extracellulaires (sélectivité de la liaison) et 3 boucles intracellulaires. (34)

Les protéines G sont composées de 3 sous-unités α , β et γ et la sous-unité α de tous les récepteurs opioïdes de type α_i (couplage G_i) porte l'activité GTPasique intrinsèque. (35)

Ces récepteurs sont activés par des peptides opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphines) mais aussi par des alcaloïdes naturels et autres molécules semi-synthétiques et synthétiques. (34)

Ils ont un rôle crucial dans la gestion de la douleur et des troubles de l'humeur.

1-4-3 Mécanisme d'action des agonistes opioïdes

Un opioïde est une substance de synthèse ou naturelle qui a des effets similaires à ceux de l'opium. Les médicaments opioïdes ont principalement une action sur les récepteurs μ mais ce ne sont pas tous des agonistes ; il y a aussi des agonistes partiels et des antagonistes.

Les agonistes sont le tramadol, la codéine, la morphine, l'hydromorphone, l'oxycodone, le fentanyl et la méthadone.

Les agonistes partiels sont la buprénorphine et la nalbuphine tandis que les antagonistes sont la naloxone, la naltrexone, la méthyl-naltrexone et le naloxegol.

Comme vu précédemment, les quatre récepteurs opioïdes sont couplés à des protéines G inhibitrices. Lorsqu'un agoniste opioïde endogène ou exogène se fixe sur le récepteur, il y a une dissociation des sous-unités $G\alpha$ et $G\beta\gamma$. Cette dissociation entraîne une grande variété de cascades de signalisation intracellulaire (figures 8 et 9). (31)

L'activation des récepteurs opioïdes entraîne les cascades suivantes : (15,31,35,36)

- Inhibition de l'adénylate cyclase qui transforme normalement l'ATP (adénosine triphosphate) en AMPc ; il y a donc une diminution de la production de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique). Cette diminution d'AMPc entraîne une moindre phosphorylation de la protéine kinase A responsable de la phosphorylation de nombreuses protéines impliquées dans la transduction de gènes cibles (notamment le facteur de transcription CREB).
- Inhibition des canaux calciques voltage-dépendants de type N, P/Q et L par la sous-unité $G\beta\gamma$.

Il n'y a donc plus de calcium qui entre dans les cellules nerveuses or ce calcium participe à l'excitabilité des cellules et au processus moléculaire de transmission synaptique (permet la fusion présynaptique des vésicules). Il va y avoir une inhibition pré-synaptique de la libération de neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, sérotonine, substance P).

- Activation en post-synaptique via la sous-unité $G\beta\gamma$ des canaux potassiques, ce qui entraîne une hyperpolarisation dendritique.

Il y a une augmentation de la conductance au potassium entraînant une hyperpolarisation (sortie du potassium intracellulaire) de la membrane et de la cellule. Cela donne un PPSI (potentiel post synaptique inhibiteur) ; l'influx nerveux n'est alors plus transmis.

- Blocage de la libération des neurotransmetteurs impliqués dans le message douloureux comme le glutamate, la substance P, le CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide)
- Inhibition de la transmission GABAergique or le GABA est un neuromédiateur inhibiteur qui contrôle la quantité de dopamine produite et libérée ; il va donc y avoir une levée d'inhibition du système dopaminergique et une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens (euphorie, plaisir, dépendance).

Après activation, les récepteurs opioïdes vont être phosphorylés par les GPCR kinases (GPCR = récepteurs couplés aux protéines G) conduisant au recrutement de la β -arrestine 2 ou 3. Les molécules d'arrestine sont des protéines importantes qui vont se lier aux récepteurs aux opioïdes phosphorylés afin de réguler leur signalisation par désensibilisation et internalisation. (31)

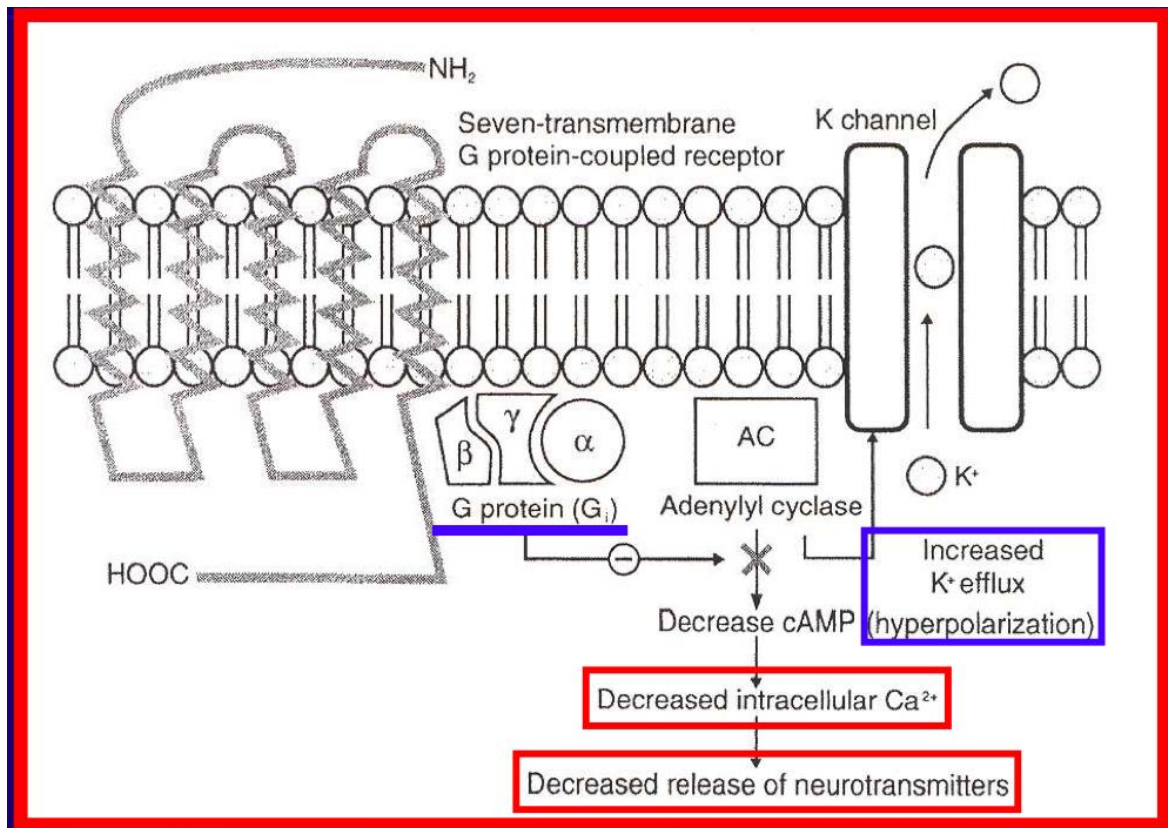


Figure 8: mécanisme d'action des récepteurs aux opioïdes (35)

À droite : l'activation des récepteurs opioïdes favorise la dissociation des sous-unités protéiques inhibitrices $G\alpha$ et $G\beta\gamma$. Les sous-unités $G\alpha$ inhibent l'adénylate cyclase et les sous-unités $G\beta\gamma$ inhibent de manière présynaptique l'ouverture des canaux calciques et activent de manière post-synaptique les canaux potassiques, entraînant respectivement une réduction de la libération de neurotransmetteurs et une hyperpolarisation membranaire.

(c) Dans les circuits de la douleur, les récepteurs opioïdes sont activés par des analgésiques opioïdes tels que l'enképhaline (endogène) ou la morphine (exogène). Les opioïdes endogènes, tels que les enképhalines, peuvent être libérés par les cellules immunitaires présentes sur le site des blessures et par les neurones du système nerveux central.

Abréviations : AMPA, acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique ; DRG, ganglion de la racine dorsale ; EPSC, courant post-synaptique excitateur ; ERK, kinase régulée par signal extracellulaire ; GIRK, protéine G contrôlée vers l'intérieur rectifiant le potassium ; JNK, kinase N-terminale c-Jun ; NMDA, N-méthyl-D-aspartate ; RVM, rostral ventromedial medula ; VGCC, canal calcique voltage-dépendant.

1-5 Effets indésirables des agonistes opioïdes

Les agonistes opioïdes sont utilisés pour leurs propriétés analgésiques dans la prise en charge de la douleur mais ils peuvent entraîner des effets secondaires.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont la constipation, les nausées et vomissements ainsi que la sédation., la dépendance physique et la tolérance.

Cependant, d'autres effets indésirables peuvent survenir à des fréquences moindres comme le prurit, l'hyperalgie, la dépression respiratoire, les torsades de pointe, la rétention urinaire, et l'immunodépression. (15) (35,37,38)

1-5-1 Constipation

On parle de constipation lorsqu'il y a moins de trois selles par semaine avec une aggravation des efforts pour évacuer les selles qui ont une consistance plus dure. (37)

Lorsque la constipation est provoquée par la prise d'un traitement opioïde, on dit qu'il y a une constipation induite par les opioïdes (CIO).

Cet effet indésirable est à prendre au sérieux car il peut avoir des conséquences graves comme une mauvaise observance du traitement, une qualité de vie diminuée, des douleurs abdominales, des hémorroïdes voire une obstruction intestinale.

C'est un effet indésirable très fréquent puisque la CIO toucherait environ 40% des patients sous traitement opioïde. (39)

Les opioïdes vont avoir une action au niveau des récepteurs opioïdes centraux entraînant l'analgésie mais ils vont aussi se fixer sur les récepteurs μ périphériques notamment au niveau du tractus gastro-intestinal. Leur fixation sur ces récepteurs μ périphériques va entraîner une hyperpolarisation par augmentation de la conductance au potassium. Cela va inhiber la libération d'acétylcholine et donc diminuer la motilité intestinale ainsi que les sécrétions intestinales ; il y a une augmentation de l'absorption des liquides et une inhibition de la motilité intestinale. (40) (35) (15) (37,38)

Ces effets sont d'ailleurs exploités avec l'utilisation du loperamide qui est un agoniste synthétique des récepteurs μ utilisé dans le traitement de la diarrhée. En effet le loperamide va entraîner un retard de transit intestinal, une diminution de la fréquence des selles et une augmentation de l'absorption d'eau et d'ions. Comme cette molécule ne passe pas la barrière hémato-encéphalique il n'y a pas d'effets centraux. (37,38)

La constipation induite par les opioïdes n'est pas un effet secondaire qui passe avec le temps contrairement à d'autres effets comme les nausées et la sédation ; il n'y a pas de tolérance. (38)

C'est pourquoi, il faut systématiquement prescrire un laxatif en prévention (la plupart du temps un laxatif osmotique) et partager les règles hygiéno-diététiques qui sont les suivantes :

- Boire 1,5 à 2 L d'eau par jour,
- Favoriser les aliments contenant beaucoup de fibres (fruits et légumes),
- Limiter les aliments qui ralentissent le transit (riz, bananes),
- Pratiquer une activité physique régulière (30 min de marche par jour).

Dans les cas où la constipation ne cède pas malgré la prise de laxatifs et la mise en place des conseils hygiéno-diététiques, les antagonistes opioïdes périphériques peuvent avoir un rôle

majeur comme le naloxéol (Moventig®) qui est le premier médicament indiqué dans la prise en charge de la CIO chez les adultes pour lesquels les laxatifs ne fonctionnent pas.

Il existe également une association oxycodone/naloxone (Oxsynia®) dans laquelle la naloxone déplace l'oxycodone des récepteurs μ gastro-intestinaux. Comme la naloxone a une action systémique négligeable par son métabolisme hépatique de premier passage élevé, il n'y a pas de changement de biodisponibilité de l'oxycodone au niveau central ce qui permet de traiter la douleur et la CIO simultanément. (37)

Il existe aussi la méthylbaltrexone (Relistor®) qui est un antagoniste des récepteurs périphériques opioïdes et qui se présente sous forme injectable (administration par voie sous-cutanée).

1-5-2 Nausées et vomissements

Le mécanisme principal entraînant les nausées et les vomissements est central ; les opioïdes stimulent la zone gâchette chémoréceptrice (CTZ = Chemoreceptor Trigger Zone) de l'area postrema qui se situe dans le tronc cérébral au niveau du plancher du 4^{ème} ventricule où il n'y a pas de barrière hématoencéphalique. (37) (40) (15) (41)

Ils ne sont pas systématiques et peuvent disparaître au bout d'une semaine car une tolérance se met en place.

Le médecin peut prescrire un antiémétique dans les premières semaines de traitement (dompéridone, métoclopramide) qui peut être combiné aux règles hygiéno-diététiques suivantes :

- Éviter les aliments gras, frits et épicés,
- Fractionner les repas,
- Manger lentement,
- Boire en dehors des repas.

1-5-3 Sédation et somnolence

Il faut d'abord distinguer la somnolence induite par le traitement, de la somnolence induite par le manque de sommeil dû à la douleur qu'on tente de soulager.

De plus, la sédation induite par les médicaments opioïdes peut être majorée s'il y a une prise concomitante d'autres médicaments sédatifs comme les benzodiazépines, il est donc important de connaître tous les traitements pris par le patient.

Cette sédation serait due à l'activité anticholinergique des opioïdes. (38)

Une tolérance à la sédation peut se développer mais en attendant qu'elle se mette en place, il peut y avoir une non-observance du traitement.

Si une somnolence importante persiste au bout de plusieurs jours, il faut en parler au médecin qui diminuera les doses ou changera d'opioïde (rotation des opioïdes).(38)

1-5-4 Tolérance, dépendance et syndrome de sevrage

Sur le long terme, la prise d'opioïdes peut entraîner une tolérance, une dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

Il y a une diminution de l'efficacité de l'opioïde au fil du temps. Les récepteurs opioïdes sont désensibilisés ; la fixation d'un agoniste sur ces derniers entraîne une baisse de la transduction du signal et de la réponse effectrice. (37)

La tolérance à un opioïde particulier ne confère pas nécessairement une tolérance à un autre ; il n'y a pas forcément de tolérance croisée complète.

La dépendance physique quant à elle est le développement d'un état physiologique altéré qui se révèle par un syndrome de sevrage aux opioïdes à l'arrêt du traitement. (38)

Pour éviter la tolérance, il faut que le traitement soit de courte durée. Le syndrome de sevrage quant à lui peut être évité en diminuant progressivement les doses d'opioïdes mais cela ne fonctionne pas toujours.

1-5-5 Sensation de bouche sèche

Lors de la prise d'opioïdes, le patient produit moins de salive (on ne connaît pas encore vraiment le mécanisme d'action, il semblerait que les opiacés interagissent avec la transmission de l'acétylcholine, ce qui bloquerait la stimulation des glandes salivaires) ce qui donne une bouche sèche et pâteuse.

Pour y remédier, voici quelques conseils :

- Consommer de manière fréquente sur la journée de petites quantités d'eau, de glace, de fruits,
- Humidifier la bouche avec un vaporisateur d'eau,
- Bains de bouche prescrits par le médecin (surtout si cancer avec une chimiothérapie en même temps),
- Mâcher un chewing-gum,
- Éviter la caféine et le tabac.

Cet effet indésirable est fréquent (> 1/1000) (42,43)

1-5-6 Prurit

Cet effet indésirable rare serait provoqué par l'activation des voies sérotoninergiques par les opioïdes mais le mécanisme d'action n'est pas encore bien connu. Il serait également possible que ce prurit soit provoqué par les récepteurs μ au niveau central. En premier lieu on peut conseiller d'éviter les douches et bains chauds et encourager l'application de crèmes émoullientes pour que la peau soit parfaitement hydratée car une peau sèche est plus à même de gratter. (44)

On peut également proposer la paroxétine qui est un antidépresseur inhibant la recapture de la sérotonine à prendre le soir à petites doses (5 mg) pour éviter les effets indésirables (nausées et vomissements) ou bien l'ondansétron qui est un antagoniste des récepteurs 5-HT₃.

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'efficacité de la paroxétine dans la prise en charge du prurit. En effet le traitement chronique avec cette molécule pourrait modifier sur le long terme les récepteurs opioïdes centraux possiblement impliqués dans le prurit. (45)

La deuxième hypothèse de l'activité antiprurigineuse de la paroxétine pourrait être le fait qu'elle est un inhibiteur du cytochrome CYP2D6 qui serait impliqué dans l'activation d'autres substances entraînant un prurit. (45)

Une rotation des opioïdes est également possible et le prurit étant souvent dose-dépendant, on peut aussi essayer de diminuer les doses tout en faisant attention à garder une bonne gestion de la douleur.

La prise d'antihistaminique comme par exemple la desloratadine et l'ébastine n'est pas concluante dans ce cas-là car ce n'est pas la libération d'histamine qui pose problème.

La fréquence de cet effet indésirable est inconnue. (46)

1-5-7 Rétention urinaire

Cet effet indésirable serait particulièrement présent en post-opératoire. (38)

Elle est probablement due aux effets anticholinergiques comme pour la sécheresse buccale. En temps normal, l'acétylcholine stimule le détrusor (muscle lisse de la vessie sous la dépendance du système neurovégétatif) et inhibe le sphincter entraînant ainsi la miction. Ici comme les opioïdes semblent bloquer la transmission cholinergique, il se passe l'inverse ce qui donne une rétention urinaire. (15)

Il est possible de réduire les doses d'opioïdes pour diminuer l'incidence de la rétention urinaire. Il faut être d'autant plus vigilant chez les hommes présentant une hypertrophie bénigne de la prostate et chez les patients prenant des médicaments ayant des effets anticholinergiques (antidépresseurs, antihistaminiques de 1^{ère} génération)

La fréquence de cet effet indésirable est inconnue. (46)

1-5-8 Dépression respiratoire

Les opioïdes entraînent une dépression du contrôle central de la respiration ; la réponse ventilatoire à un stimulus est alors moins efficace ce qui entraîne une bradypnée ainsi qu'une hypotonie des muscles des voies aériennes supérieures. La fréquence respiratoire va diminuer (< 10/min) ainsi que son amplitude. Cette diminution de la fréquence respiratoire va entraîner une hypoxémie (diminution du taux d'oxygène dans le sang) et une hypercapnie (augmentation pathologique de la concentration du gaz carbonique dans le sang), ce qui va faire souffrir tous les organes notamment le cœur et le cerveau.

Les signes pouvant alerter sont des céphalées, une somnolence pouvant aller jusqu'au coma, une désorientation et une confusion. La détection clinique de la dépression respiratoire peut se faire sur deux éléments : la sédation et la diminution de la fréquence respiratoire (bradypnée). La dépression respiratoire est toujours précédée d'une sédation et l'arrêt de la respiration peut prendre entre 5 et 15 minutes. (47)

Cet effet indésirable rare (< 1%) mais grave peut être évité. En effet, les facteurs de risques d'une dépression respiratoire induite par les opioïdes sont liés aux caractéristiques du patient, aux pathologies associées, aux modalités de prescription ou au type de chirurgie qui sont résumés dans le tableau 1.

Il est cependant important de préciser que des doses appropriées d'opioïdes ne causent pas de dépression respiratoire et qu'elles peuvent même soulager les dyspnées dans certaines maladies. (47)

Cet effet indésirable est le plus sévère de tous mais c'est aussi le plus rare car il est lié à un surdosage. (46)

| Liés aux patients et/ou aux situations | Liés aux Pathologies associées | Liés aux prescriptions | Liés à la chirurgie |
|--|---|--|------------------------|
| Age > 70 ans | insuffisance rénale | PCA ou PCEA | Chirurgie thoracique |
| IMC > 35 | Maladie respiratoire (BPCO, SAOS diagnostiqué ou suspecté) | Voie périmédullaire | Chirurgie abdominale |
| ASA 3-4 | Pathologies cardiovasculaires (Ins Card, FA, Isch Myo, HTA) | Co-prescription de sédatifs (bénzodiazépines, barbituriques, agents antidépresseurs, antiémétiques, antihistaminiques) | Chirurgie orthopédique |
| 24 premières heures postopératoires | Insuffisance hépatique | Forte dose d'opioïdes | Transplantation |
| Dépendance aux opioïdes | DID | Plusieurs opioïdes prescrits | |
| Evènements respiratoires en SSPI | Pathologie neurologique ou neuromusculaire (démence, AVC) | Plusieurs prescripteurs | |
| Sédation associée | | | |
| Patients naïfs aux opioïdes | | | |
| Douleur intense cédant subitement | | | |
| Association avec alcool / substances illicites | | | |

Tableau 1: facteurs de risque de dépression respiratoire (48)

IMC = indice de masse corporelle

ASA = c'est une classification (American Society of Anesthesiologists) qui permet de classer l'état physique des patients en 6 catégories pour évaluer un patient avant une chirurgie

SSPI = salle de surveillance post-interventionnelle

BPCO = bronchopneumopathie chronique obstructive

SAOS = syndrome d'apnées obstructives du sommeil

Ins Card = insuffisance cardiaque

FA = fibrillation auriculaire

Isch Myo = ischémie myocardique

HTA = hypertension artérielle

DID = diabète insulino-dépendant

AVC = accident vasculaire cérébral

PCA ou PCEA = pompes PCA ou PCEA = patient controlled (epidural) analgesia (analgésie (péridurale) contrôlée par le patient)

1-5-9 Surdosage

Une personne qui présente les symptômes suivants est probablement en train de faire une overdose aux opioïdes :

- Personne somnolente ou inconsciente.
- Respiration faible, irrégulière ou absente.
- Myosis.

Si tel est le cas, il faut injecter de la naloxone le plus vite possible (antagoniste des récepteurs aux opioïdes). Il est important de savoir reconnaître les signes de surdosage ; la conduite à tenir face à une overdose sera revue plus tard.

1-5-10 Troubles du sommeil

Les opioïdes réduisent la phase de sommeil profond et diminuent la durée totale du sommeil ainsi que la qualité de ce dernier.

Il est cependant difficile de différencier le rôle des opioïdes de celui des troubles sous-jacents (cancer, dépendance, douleur post-op) ; et le mécanisme d'action exact des opioïdes dans le sommeil n'est pas connu. (49)

1-5-11 Effets immunologiques

Les opioïdes exogènes ont un effet immunomodulateur. En effet, l'administration aiguë et chronique d'opioïdes peut avoir des effets inhibiteurs sur les réponses immunitaires (anticorps, activité des cellules tueuses, expression des cytokines, activité phagocytaire). (38)

1-5-12 Hyperalgésie induite par les opioïdes

Lorsqu'il y a une consommation sur le long terme d'opioïdes à des doses élevées ; une hyperalgésie peut se développer c'est-à-dire une douleur croissante malgré des doses croissantes d'opioïdes. (38)

1-5-13 Effets cardiaques

Des effets cardiaques peuvent être provoqués par les opioïdes mais ces effets indésirables restent très rares. On peut observer une hypotension orthostatique, des torsades de pointe et un allongement de l'intervalle QT sous méthadone (< 1/1000). (50)

1-6 Contre-indications, précautions d'emplois et interactions médicamenteuses

1-6-1 IRSS et IRSNa

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) sont contre-indiqués avec le tramadol. En effet, Le tramadol est un antalgique opioïde faible à deux mécanismes d'action, il interagit avec les récepteurs μ mais inhibe également la recapture de la sérotonine. (51)

L'association avec des IRSS ou des IRSNa pourrait entraîner un syndrome sérotoninergique dû à une accumulation de sérotonine dans le système nerveux central. Ce syndrome se manifeste par de la fièvre, des frissons, une hypersudation, des myoclonies, de la diarrhée et des troubles du comportement (confusion, agitation).

1-6-2 Alcool et sédatifs

L'alcool et les médicaments sédatifs (principalement les benzodiazépines) sont des déprimeurs centraux, cela majorerait le risque de sédation et de somnolence qu'entraînent déjà les opioïdes. C'est pourquoi, il est très important de connaître tous les traitements et toutes les habitudes du patient.

1-6-3 Agonistes partiels et antagonistes opioïdes

Ils entreraient en compétition avec les agonistes opioïdes, ce qui entraînerait une perte d'efficacité du traitement de la douleur et/ou un syndrome de sevrage.

Cependant, un antagoniste opioïde peut être nécessaire lors d'un surdosage (naloxone) ou lors d'une constipation induite par les opioïdes avec le naloxéol qui a une action périphérique et n'entrera donc pas en compétition avec le médicament opioïde au niveau du système nerveux central.

1-6-4 Médicaments inhibiteurs du CYP2D6

La codéine étant métabolisée par le CYP2D6 pour donner de la morphine (environ 10%), le traitement ne serait pas efficace si des médicaments inhibiteurs du CYP2D6 étaient donnés simultanément.

Parmi les inhibiteurs du CYP2D6, on retrouve certains antidépresseurs (citalopram, escitalopram, duloxétine, fluoxétine, paroxétine, sertraline), antipsychotiques (halopéridol, quétiapine, rispéridone) et antiarythmiques (amiodarone, flécaïnide)

Attention aux métaboliseurs rapides du CYP2D6 pour la codéine, le tramadol et l'oxycodone qui subissent une bioactivation en métabolites actifs ayant une activité opioïde.

Il y aurait dans la population caucasienne entre 3,6% et 6,5% de métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6, ce qui peut entraîner des surdosages mais malheureusement dans la plupart des cas on ne le sait pas. (52)

1-6-5 Médicaments inhibiteurs CYP3A4

Si des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 sont pris en même temps que le traitement opioïde, cela va favoriser la voie métabolique passant par le CYP2D6, ce qui va augmenter les métabolites actifs et pourrait donc provoquer un surdosage.

Parmi les inhibiteurs CYP3A4 on retrouve le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, l'amiodarone, le diltiazem et le vérapamil

1-6-6 Enfants, femmes enceintes et allaitantes

La codéine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans tandis que pour l'opium, les morphiniques et ses dérivés il faut attendre 15 ans. Ces médicaments ont d'ailleurs une galénique adaptée à l'adulte et non à l'enfant (comprimés et gélules) (figure 10).

Le tramadol peut être donné à partir de 3 ans, il existe une forme adaptée en solution buvable.

L'utilisation des antalgiques opioïdes faibles comme la codéine et le tramadol est possible quel que soit le terme de la grossesse mais le traitement doit être court. Pour ce qui est des antalgiques opioïdes forts, le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) préfère l'utilisation de la morphine quel que soit le terme de la grossesse pour une durée limitée. (53)

Pour ce qui est de l'allaitement, la prise de tramadol est possible à condition que le traitement soit le plus court possible (maximum 3 jours). La codéine peut également être utilisée deux semaines après l'accouchement dans les mêmes conditions que le tramadol.

Les antalgiques opioïdes forts (nalbuphine ou morphine) peuvent être utilisés dans les 3 jours qui suivent l'accouchement mais pas au-delà. (54)

Bien que certains opioïdes puissent être utilisés pendant la grossesse et l'allaitement, ce ne sont pas les antalgiques de première intention dans cette population. Pour les femmes qui allaitent, il ne faudrait pas dépasser trois jours de traitement. (55)

| Forme orale | |
|-------------------------------|---|
| Morphine | Enfant de plus de 6 mois pour les formes orales adaptées (solution buvable, gélule) Enfant de plus de 6 ans pour les formes orales non adaptées (comprimé) |
| Tramadol | À partir de 3 ans pour la solution buvable À partir de 12 ou 15 ans pour les autres formes orales |
| Buprénorphine | Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 7 ans De manière exceptionnelle entre 7 et 15 ans |
| Hydromorphone | Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 7 ans De manière exceptionnelle entre 7 et 15 ans |
| Codéine | À partir de 12 ans et contre-indiqué chez l'enfant de moins de 12 ans |
| Dihydrocodéine | Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans |
| Opium | Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans |
| Oxycodone | Réservé à l'adulte |
| Tapentadol | Réservé à l'adulte |
| Forme injectable | |
| Morphine | Dès la naissance |
| Péthidine | Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 6 mois |
| Nalbuphine | Pas de données suffisantes chez les enfants de moins de 18 mois |
| Buprénorphine | Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans |
| Tramadol | Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans |
| Oxycodone | Réservé à l'adulte |
| Autres formes | |
| Fentanyl transdermique | À partir de 2 ans |
| Opium suppositoire (Lamaline) | Contre-indiqué chez l'enfant de moins de 15 ans |
| Fentanyl à action rapide | Réservé à l'adulte |

Figure 10: les antalgiques opioïdes pouvant être utilisés chez l'enfant (56)

1-6-7 Antécédents psychiatriques

Chez un patient présentant un syndrome anxiodépressif et/ou des comportements addictifs ou ayant eu des antécédents de cet ordre, l'utilisation des médicaments opioïdes doit se faire sous surveillance avec un suivi rapproché du patient pour éviter un mésusage du traitement ou l'installation d'une dépendance.

PARTIE II : PHARMACODEPENDANCE DES MÉDICAMENTS OPIOÏDES

2-1 État des lieux de la consommation française de médicaments opioïdes

L'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) a publié en 2019 un rapport sur la consommation des antalgiques opioïdes en France.

Il a été observé qu'au cours des 10 dernières années, la consommation des médicaments antalgiques opioïdes avait augmenté. (56)

Ces données sont à inscrire dans un contexte plus global d'amélioration de la prise en charge de la douleur notamment grâce aux différents plans d'action de lutte contre la douleur mis en place depuis 1998.

L'OMS rapporte également un nombre élevé, et qui ne cesse d'augmenter, d'abus et d'overdoses mortelles liés à la prise de médicaments opioïdes dans le monde, notamment aux États Unis. En effet, ce pays subit actuellement une crise des opioïdes sans précédent.

En France, la situation n'est pas la même ; elle est bien moins grave car le système de prescription et de délivrance des médicaments opioïdes n'est pas le même. Cependant, la situation reste préoccupante et mérite une surveillance accrue : « le nombre d'hospitalisations liées à la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants entre 2000 et 2017 » (56)

Cette augmentation est due notamment à l'augmentation des prescriptions des médicaments opioïdes dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses. (56).

Environ 80% des antalgiques les plus consommés en France sont des antalgiques non opioïdes comme le paracétamol, l'aspirine et les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens). Les antalgiques opioïdes faibles représentent quant à eux environ 20% de la consommation d'antalgiques française. (56)

Cependant, près de 10 millions de français ont reçu un antalgique opioïde sur prescription en 2015, notamment le tramadol qui est l'antalgique opioïde le plus consommé et pour lequel on voit de plus en plus apparaître de dépendance. Les autres opioïdes les plus consommés en France sont la codéine en association (paracétamol ou ibuprofène) et la poudre d'opium associée au paracétamol (figure 11). Dans les opioïdes forts, ce sont la morphine et l'oxycodone qui sont les plus utilisés que ce soit en ville ou à l'hôpital. (56)

**LES PRINCIPAUX
ANTALGIQUES OPIOÏDES
CONSOMMÉS**
[DDJ/1000 Hab./Jour]

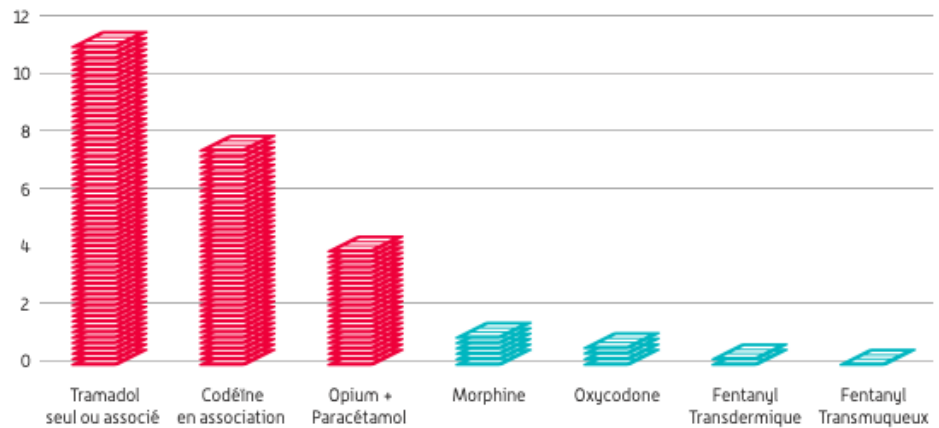


Figure 11: principaux antalgiques opioïdes consommés en France en 2017 (56)

DDJ = Dose Définie Journalière

Les cas de mésusages ont doublé entre 2006 et 2015 avec notamment un focus sur le tramadol qui est maintenant le premier antalgique opioïde rapporté dans les notifications d'usage problématique du réseau d'addictovigilance ainsi que dans les décès toxiques par antalgiques. De plus, cette molécule fait l'objet de nombreuses ordonnances falsifiées. (56)

**ÉVOLUTION DE LA CONSOMMATION
DU TRAMADOL ENTRE 2006 ET 2017**
EN VILLE

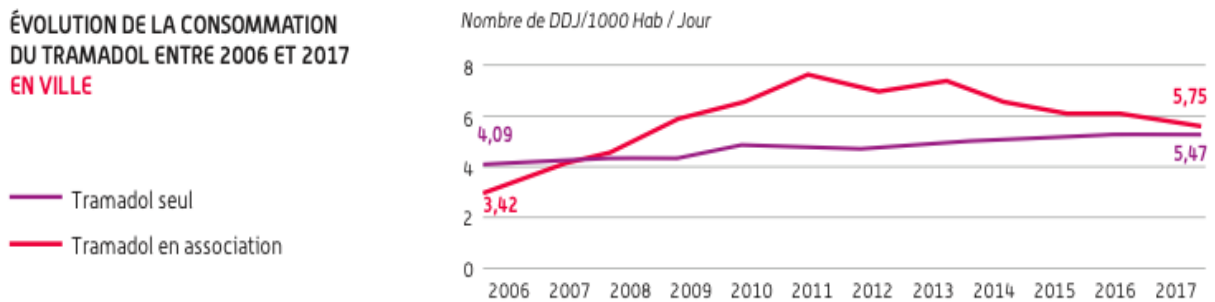


Figure 12: consommation du tramadol en ville entre 2006 et 2017 (56)

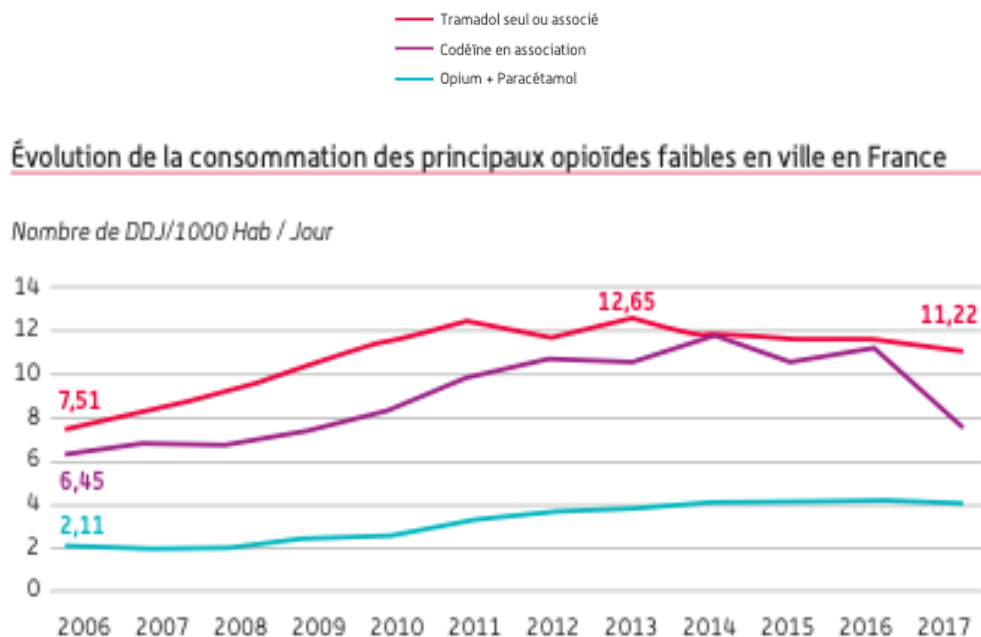


Figure 13: consommation des opioïdes faibles en ville en France (56)

La consommation de codéine a fortement diminué lorsque la vente libre a été interdite en 2017 (figure 13). Elle n'est maintenant disponible que sur prescription médicale. On a globalement l'impression que la consommation de tramadol est elle aussi en train de diminuer (figure 12) mais c'est pourtant l'antalgique opioïde le plus consommé (augmentation de plus de 68% entre 2006 et 2017) et le premier antalgique directement impliqué dans les décès (37 décès en 2016). (56)

Grâce au rapport fourni par l'ANSM, il est possible d'avoir des indications sur les profils de consommateurs. On peut noter que ce sont les femmes qui consomment le plus d'opioïdes (faibles et forts confondus) et que les opioïdes forts sont principalement consommés par des patients âgés. (56)

Dans ce contexte tendu, on pourrait se demander qui prescrit et pourquoi ?

En 2017, ce sont les médecins généralistes qui ont prescrit en majorité les médicaments antalgiques opioïdes (86,3% des opioïdes faibles et 88,7% des opioïdes forts), puis les dentistes, les rhumatologues et les orthopédistes. (56)

Selon une étude réalisée par l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA), les opioïdes faibles sont majoritairement prescrits pour des douleurs aiguës (71,1%) tandis que les opioïdes forts sont principalement prescrits pour des douleurs chroniques (42,9%).

Les notifications d'intoxications par antalgiques opioïdes de la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) ont augmenté entre 2005 et 2016. (56)

78% de ces intoxications sont considérées comme graves, certaines allant jusqu'au décès du patient puisque 304 décès liés à une intoxication par un antalgique opioïde ont été répertoriés entre 2005 et 2016 par la BNPV. (56)

En 2016, les substances qui revenaient le plus souvent dans ces intoxications étaient le tramadol, la morphine et l'oxycodone.

L'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) a révélé que ces dernières années le tramadol était le principal médicament opioïde impliqué dans les décès (37 décès en 2016). C'est une enquête qui est réalisée tous les ans par le réseau d'addictovigilance et qui est coordonnée par le CEIP-A de Grenoble.

L'enquête DTA a été mise en place en 2013 et s'appuie sur le recueil des décès dont l'analyse toxicologique a mis en évidence l'implication d'un médicament antalgique. (57)

Pour résumer la situation en France, voici les points à retenir :

- Les antalgiques non opioïdes et opioïdes faibles sont les plus utilisés.
- Le tramadol est l'antalgique opioïde le plus utilisé.
- La morphine est l'opioïde fort le plus consommé.
- L'oxycodone est l'opioïde qui a connu la plus grosse augmentation de consommation entre 2006 et 2017.
- Les médicaments antalgiques opioïdes sont principalement prescrits par des médecins généralistes.
- Les intoxications par antalgiques opioïdes augmentent.

2-2 La crise des opioïdes aux Etats-Unis

Chaque jour, 130 personnes meurent d'une overdose d'opioïdes aux Etats-Unis. (58)

En 2017, le pays a compté 70 000 overdoses mortelles et en 2018, 15% des américains avaient reçu au moins une prescription pour un antalgique opioïde. (58,59)

La crise des opioïdes qui sévit actuellement aux Etats-Unis et ce, depuis les années 2000, est sans précédent ; c'est la pire crise sanitaire qu'ait connu le pays jusque-là (figure 14).

Plus de 500 000 américains sont morts des suites de la consommation d'opioïdes durant les 20 dernières années. (60)

Cette épidémie qui touche principalement les classes moyennes blanches dans les zones post-industrielles des Etats-Unis a commencé dans un premier temps par la prescription médicale légale d'oxycodone pour des douleurs chroniques non cancéreuses (mal de dos, suites opératoires, migraines, arthrose). La plupart des gens ont sombré après avoir reçu en premier lieu des opioïdes de manière légale sur prescription médicale.

Derrière cette crise inédite, se cache une firme pharmaceutique, Purdue Pharma appartenant à la famille Sackler qui a mis sur le marché l'OxyContin® en 1995.

Ce médicament à base d'oxycodone (opioïde fort) va être proposé pour des douleurs d'origine cancéreuse mais aussi pour des douleurs chroniques non cancéreuses avec l'accord de la FDA (Food and Drug Administration qui est l'agence des produits alimentaires et pharmaceutiques des Etats-Unis) alors que les études sur leur innocuité en matière d'addiction reposaient sur des données très faibles (pas d'identification des molécules utilisées, pas de dosage et pas de durée de traitement). (59,61)

Entre 1996 et 2002, Purdue Pharma envoie des centaines de visiteurs médicaux vanter les mérites de l'OxyContin® dans la prise en charge des douleurs chroniques.

La firme a banalisé pendant des années le recours aux opiacés à des doses élevées et ce, grâce à une campagne de communication finement orchestrée. En effet, la firme a dissimulé les ressemblances avec la morphine pour faire croire que l'oxycodone était un opioïde « léger », avec de rares cas d'addiction, alors qu'elle est deux fois plus puissante que la morphine. (59) Elle fait également croire que la forme OxyContin Q12® diffuse progressivement sur 12h la rendant moins addictive que les autres formulations d'oxycodone administrées toutes les quatre heures, alors qu'aucun essai clinique ne l'a prouvé. (59)

De plus, les campagnes publicitaires sont bien rodées avec des vidéos, des brochures, des objets dérivés et même un slogan « Get in the swing with Oxycontin ». (61)

Purdue Pharma va même encore plus loin puisque la firme va délibérément cibler certaines régions des Etats-Unis dans sa stratégie commerciale où les taux de chômage et d'accidents du travail sont les plus élevés. Purdue va même aller jusqu'à payer des scientifiques pour encourager la prescription d'OxyContin® et minimiser les risques d'addiction auprès des médecins encore frileux.

Enfin, une société de logiciels médicaux, Practise Fusion a été payée par Purdue Pharma pour installer un logiciel programmé afin d'inciter les médecins à prescrire des médicaments antidouleurs opioïdes. (61,62)

Cette stratégie va s'avérer payante car entre 1996 et 2000, les ventes augmentent et passent de 50 millions de dollars à plus d'1 milliard de dollars. (59)

En 2000, les premiers problèmes sanitaires et les premières plaintes apparaissent ce qui a pour conséquence de durcir les conditions d'obtention d'oxycodone (limite de la période de prescription), mais cela n'aura aucun effet car le prix du comprimé d'oxycodone sur le marché noir va fortement augmenter, entraînant un glissement vers la consommation d'héroïne moins chère. (61)

De plus, l'OxyContin® dont l'usage était parfois détourné va connaître une nouvelle formulation en 2010 empêchant son injection, ce qui va finir de pousser les patients addicts à se tourner vers des produits beaucoup plus dangereux comme l'héroïne et le fentanyl (puissant analgésique de synthèse).

En 2007, Purdue est condamnée à plus de 600 millions de dollars d'amende pour publicité mensongère mais cela n'arrêtera pas la firme pour autant.

Entre 2007 et 2016, le nombre d'usagers d'héroïne va exploser, ce qui va entraîner une hausse de la demande et donc un redémarrage massif de la production d'héroïne au Mexique. (61)

Aujourd'hui, les organisations criminelles mexicaines semblent privilégier l'importation en provenance de Chine et la fabrication de fentanyl contrefait qui est 50 fois plus puissant que l'héroïne et 100 fois plus que la morphine.

Ces dernières années, la majorité des décès liés aux opiacés implique des dérivés clandestins du fentanyl dont on ne connaît pas vraiment la composition exposant ainsi à des risques de surdosage et d'infections.

Bien que de nombreuses poursuites aient été engagées à l'encontre des fabricants et distributeurs d'oxycodone, ces derniers ne font que payer des amendes sans reconnaître leurs responsabilités. Ce problème de santé publique majeur a fragilisé les Etats-Unis et a entraîné des répercussions sur plusieurs dizaines d'années avec notamment des conséquences sociales importantes associées à des usages détournés et frauduleux des opiacés.

En France, la situation doit être surveillée mais elle n'a rien à voir avec celle des Etats-Unis, car les prescriptions sont plus réglementées et la publicité pour les médicaments est interdite.



Figure 14: quartier de Kensington à Philadelphie en Pennsylvanie (58)

2-3 Les conditions de prescription et de délivrance des médicaments opioïdes en France

Depuis l'arrêté mettant fin aux doses d'exonération de la codéine paru en juillet 2017, tous les antalgiques opioïdes faibles sont désormais disponibles uniquement sur présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois.

Les opioïdes dits faibles sont inscrits sur la liste 1 des substances vénéneuses alors que les opioïdes dits forts sont sur la liste des substances classées comme stupéfiants (et assimilés stupéfiants comme la buprénorphine).

La prescription de tramadol est limitée à 12 semaines depuis le 15 mars 2020, au-delà il faut une nouvelle prescription. (63)

Les médicaments stupéfiants ne sont disponibles qu'avec une prescription médicale réalisée sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours et non renouvelable (55). L'ordonnance ne peut être délivrée en totalité que si elle est présentée dans les 3 jours suivant la date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle ne sera délivrée que pour la durée du traitement restant. De plus, les chevauchements sont interdits sauf si mentionnés sur l'ordonnance (tableau 2).

Pour les médicaments assimilés aux stupéfiants, ils ne sont disponibles que sur prescription médicale réalisée sur une ordonnance sécurisée et celle-ci doit être présentée au pharmacien dans les 3 mois suivant son établissement (tableau 3).

La buprénorphine peut être renouvelée sur 1 an pour des doses inférieures ou égales à 0,2 mg (cas particulier du temgesic). Dans les autres cas, la prescription n'est valable que 28 jours et le renouvellement est interdit.

La prescription de buprénorphine n'est valable que 28 jours et le renouvellement est interdit sauf dans le cas particulier du Temgesic® à 0,2 mg qui peut être renouvelé sur 1 an et qui est utilisé pour des douleurs intenses post-opératoires ou cancéreuses.

Pour ce qui est des antalgiques de palier 1 comme le paracétamol et l'ibuprofène, ils peuvent être délivrés avec ou sans ordonnance.

| Substance | Voie d'administration | Spécialités pharmaceutiques | Ordonnance sécurisée | Posologie et dosage en toutes lettres | Durée maximale de prescription | Fractionnement obligatoire sauf mention "délivrance en une seule fois" | Interdiction de chevauchement sauf mention contraire du prescripteur | Identité du pharmacien dispensateur sur l'ordonnance*** | Autres conditions | Quantité délivrée en unités de prise apposée sur l'ordonnance | Conservation copie de l'ordonnance * (3 ans) | Identité du porteur de l'ordonnance s'il n'est pas le malade** |
|-----------------|-----------------------|---|-------------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|---|--|---|--|--|
| fentanyl | transdermique | Durogésic® et G4 dont Matrifen® (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | 14 jours | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | transmuqueuse | Abstral® et Gé cp sublingual Actiq® cp avec applicateur buccal Breaky® film orodispersible Effentora® et Gé cp gingival Instanyl® solution pulv. nasale Pecfent® solution pulv. nasale Reclivit® cp sublingual (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | 7 jours | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| hydromorphe | orale | Sophidone® LP gélule (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| méthadone | orale (TSO) | Chlorhydrate de méthadone AP-HP® sirop unidose (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 14 jours | 7 jours | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Prescription initiale réservée: - aux médecins exerçant dans les CSAPA - aux médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | orale (TSO) | Méthadone AP-HP® gélule (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | 7 jours | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Prescription initiale réservée: - aux médecins exerçant dans les CSAPA - aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | orale (analgésique) | Zoryon® gélule et sirop unidose (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | 7 jours | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Prescription initiale hospitalière | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| méthylphénidate | orale | Concerta® LP cp Médikinet® gélule LM Quasym® LP gélule LM Ritaline® cp Ritaline® LP gélule LP (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services de neurologie, pédiatrie ou psychiatrie | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| morphine | orale | Actiskan® gélule et orodispersible Moscontin® LP cp LP Oramorph® sol buvable Sévedol® cp Skénan® LP gélule LP (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| | injectable | Morphine (chlorhydrate) Aguetant® Morphine (chlorhydrate) Cooper® Morphine (chlorhydrate) Lavolsier® Morphine (chlorhydrate) Renaudin® Morphine (chlorhydrate) Lavolsier® (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | - 7 jours - 28 jours en cas d'administration à l'aide d'un système actif pour perfusion | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| oxycodone | orale | Oxynia® LP cp LP Oxycontin® LP cp LP Oxynorm® gélule Oxynormo® cp orodispersible (tous dosages) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

* Copie papier ou scanner de l'ordonnance comportant les mentions obligatoires (notamment les quantités délivrées en unités de prise)

** Enregistrement ou transcription à l'ordonnancier des nom et adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade et s'il est inconnu du pharmacien, des références d'une pièce justifiant son identité

*** Pour la prise en charge par l'assurance maladie afin de lutter contre le mésusage

Tableau 2: tableau récapitulatif des conditions de délivrance des stupéfiants (64)

| Médicament Liste I | Ordonnance sécurisée | Posologie et dosage en toutes lettres | Durée maximale de prescription | Fractionnement obligatoire sauf mention "délivrance en une seule fois" | Interdiction de chevauchement sauf mention contraire du prescripteur | Identité du pharmacien dispensateur sur l'ordonnance | Autres conditions | Quantité délivrée en unités de prise apposée sur l'ordonnance | Conservation copie de l'ordonnance * (3 ans) | Identité du porteur de l'ordonnance s'il n'est pas le malade** |
|--|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|--|--|--|--|---|--|--|
| Buccolam ® (Midazolam voie orale) Tous dosages | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 12 mois | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | - Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services en neurologie et pédiatrie - Commande à usage professionnel possible par tout médecin pour sa trousse d'urgence (ordonnance sécurisée) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Midazolam ACCORD ® Midazolam VIATRIS ® (Midazolam voie injectable) 1mg/ml et 5mg/ml | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 28 jours | 7 jours | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Lyrica ® et Gé (Prégabaline) Tous dosages | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | 6 mois | non | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Rivotril ® (Clonazépam voie orale) cp et sol. buv. | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 12 semaines | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes et services en neurologie et pédiatrie | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Stablon ® 12.5mg et Gé (Tianeptine voie orale) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Stilnox ® 10mg et Gé (Zolpidem voie orale) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Subutex ® et Gé Orobuprè ® (Buprénorphine voie orale) Tous dosages | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | 7 jours | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Suboxone ® (Buprénorphine+ Naloxone voie orale) Tous dosages | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | 7 jours | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Temgésic ® 0.2mg (Buprénorphine voie orale) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 12 mois | non | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tranxène ® 20mg (Clorazépate dipotassique voie orale) | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 28 jours | non | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

* Copie papier ou scanner de l'ordonnance comportant les mentions obligatoires (notamment les quantités délivrées en unités de prise)

** Enregistrement ou transcription à l'ordonnancier des nom et adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le malade et s'il est inconnu du pharmacien, des références d'une pièce justifiant son identité



Tableau 3: tableau récapitulatif des conditions de délivrance des assimilés stupéfiants (65)

Pour éviter le mésusage, le surdosage et la dépendance aux médicaments opioïdes, la Haute Autorité de Santé (HAS) a établi des recommandations de prescriptions d'opioïdes. (66)
 Il est aujourd'hui important de sécuriser la prise des médicaments opioïdes sans en restreindre pour autant l'accès aux patients qui en ont besoin.

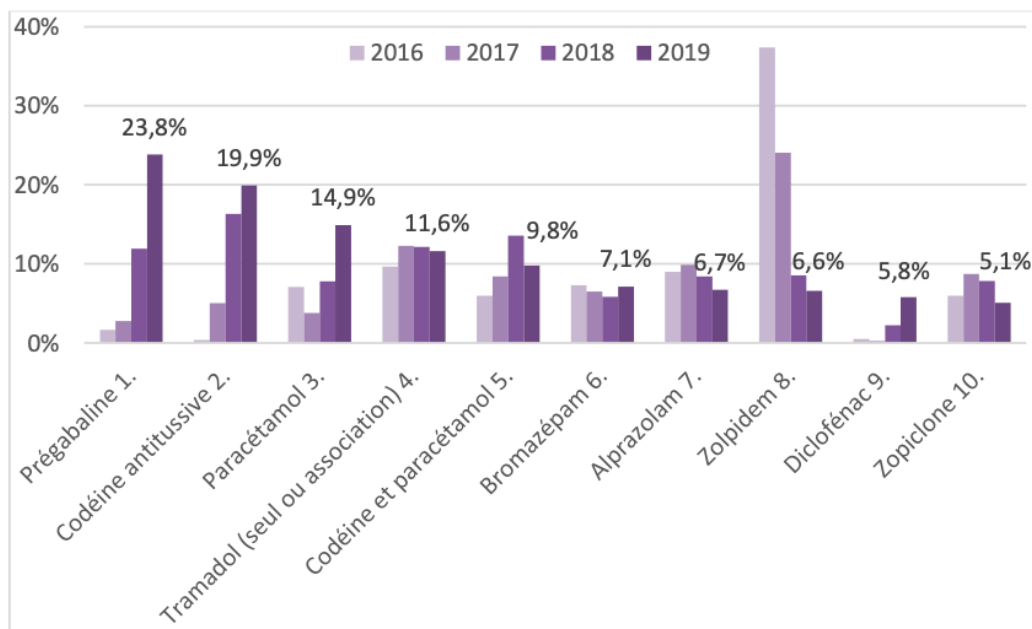
Les médicaments opioïdes sont recommandés en 1^{ère} intention dans les douleurs aiguës et sévères sans traitement étiologique rapide de cette douleur et en 2^{nde} intention dans les douleurs aiguës et les lombalgies aiguës. Ces traitements arrivent également en 2^{nde} intention dans les douleurs modérées qui ne cèdent pas aux antalgiques non opioïdes. (66)
 Les médicaments opioïdes ne sont pas recommandés pour la prise en charge des migraines.

Pour garantir la sécurité lors de la prise de médicaments opioïdes ils doivent être prescrits à la dose la plus faible efficace et pour une durée maximale de 14 jours pour que le traitement et la douleur soient systématiquement réévalués.

Il est important d'informer les patients sur les possibles effets indésirables de ces traitements mais également sur les signes de surdosage. Il faudrait dans l'idéal donner de la naloxone prête à l'emploi (antidote) avec chaque traitement opioïde. (66)

L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) participe à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments en recueillant et en analysant les ordonnances suspectes présentées auprès d'un réseau de pharmacies de ville sentinelles. Il a été mis en évidence encore une fois que les médicaments opioïdes faisaient partie des médicaments les plus déclarés après la prégabaline (figure 15). (67)

Evolution du Top 10 des médicaments cités depuis 2016



Les spécialités contenant du tramadol (seul et en association au paracétamol) ont été regroupées

Figure 15: médicaments les plus cités dans l'enquête OSIAP de 2016 à 2019 (67)

2-4 Pharmacodépendance aux médicaments opioïdes

Quels que soient les antécédents du patient et quelle que soit la durée du traitement, consommer des médicaments opioïdes expose à un risque d'abus, de mésusage et de dépendance ; on parle alors de pharmacodépendance aux opioïdes.

L'abus est une consommation à des doses ou des durées supérieures par rapport à ce qui est écrit sur l'ordonnance dans le but d'obtenir des effets majorés. Le mésusage désigne une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit du médicament (RCP) comme par exemple l'injection d'un produit qui se prend normalement par voie orale. (68)

La pharmacodépendance est définie selon l'OMS par « l'usage répété, compulsif d'un médicament ou d'un produit non médicamenteux pour le plaisir chimique qu'il procure ou pour éviter les effets désagréables de sa suppression » (69).

Il est important de différencier la pharmacodépendance de l'addiction. En effet, la pharmacodépendance entraîne une dépendance physique et psychique avec un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement opioïde mais on parle d'addiction lorsqu'il y a une envie irrésistible et un besoin immédiat de la substance (craving).

Il est tout à fait possible qu'une pharmacodépendance se développe sans qu'il y ait pour autant d'addiction.

2-4-1 Pharmacodépendance

Les médicaments opioïdes vont agir sur différentes structures cérébrales qui sont le noyau accumbens, l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal. Ces structures font partie du système mésocorticolimbique aussi appelé circuit de la récompense et communiquent entre-elles sous la dépendance des afférences dopaminergiques venant de l'aire tegmentale ventrale (ATV). (70)

Le noyau accumbens est activé lorsque le sujet attend une récompense ou une satisfaction (aliment plaisir, acte sexuel, drogues) ; l'amygdale est le centre des émotions ; l'hippocampe est impliqué dans la mémoire à long terme et le cortex préfrontal a un rôle dans la motivation et la focalisation de l'attention.

Toutes les substances addictives et en particulier les opioïdes agissent sur ce système mésocorticolimbique, ce qui entraîne une forte augmentation de la concentration extracellulaire en dopamine. En effet, la dopamine est le principal neurotransmetteur du circuit de la récompense ; il a un rôle majeur dans le développement des comportements addictifs quels qu'ils soient. Il n'est cependant pas le seul impliqué puisqu'il est présent aux côtés de la noradrénaline et de la sérotonine.

Les neurones dopaminergiques dont les corps cellulaires sont situés dans l'aire tegmentale ventrale (au niveau du mésencéphale) sont activés lors de l'arrivée d'un signal annonçant une récompense et vont atteindre le noyau accumbens, le cortex frontal et l'amygdale via leurs axones. (71)

Le système opioïde endogène joue un rôle majeur dans les circuits cérébraux de récompense car les récepteurs opioïdes sont très largement distribués dans le système nerveux central et notamment au niveau des structures associées au circuit de la récompense. (72)

Les opiacés augmentent la libération de dopamine dans le système limbique par deux voies principales : (71) (72)

- 1) Activation des récepteurs μ et δ dans le noyau accumbens.
- 2) Inhibition de l'activité GABAergique par l'activation des récepteurs μ dans l'aire tegmentale ventrale. Les opioïdes lèvent l'inhibition du fonctionnement de la voie mésocorticolimbique normalement assurée par les interneurons GABAergiques. En effet, les récepteurs μ étant principalement localisés en pré-synaptique dans l'aire tegmentale ventrale sur les neurones libérant du GABA ; il n'y a plus de libération de GABA ; or, ce neurotransmetteur permet d'inhiber l'activité des neurones dopaminergiques. Les neurones dopaminergiques n'étant plus inhibés, il y a une augmentation de la quantité de dopamine libérée au niveau de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens.

Le circuit de la récompense est actif dans tous les cas de la vie quotidienne où nous éprouvons du plaisir (manger, rapports sexuels) mais il l'est également lors de la consommation de substances opioïdes car celles-ci déclenchent la libération de dopamine.

La prise répétée de substances opioïdes va progressivement entraîner le sujet dans l'addiction en le faisant passer par trois paliers qui sont l'usage de la substance, l'abus et enfin la dépendance et le découplage des systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques (malaise quasi permanent en l'absence de substance). (70)

Les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques régulent le système dopaminergique et s'inhibent mutuellement. La noradrénaline, plutôt stimulante traite et amplifie les informations extérieures tandis que la sérotonine a un rôle limitant et protège le système nerveux central de l'excès d'informations extérieures.

Lors de la consommation de substances opioïdes, il y a un découplage entre les deux systèmes, ce qui entraîne une augmentation de la réactivité des neurones dopaminergiques et une dérégulation émotionnelle (émotivité exacerbée). Cet effet peut durer plusieurs mois après l'arrêt de la substance.

2-4-2 Du simple usage vers la dépendance et l'addiction

La dépendance est une condition multifactorielle impliquant la substance et ses effets pharmacologiques mais aussi des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux. (73)

La dopamine libérée dans le système mésocorticolimbique entraîne de l'euphorie et du plaisir. Les effets positifs procurés par la substance vont pousser le sujet à renouveler sa consommation ; c'est ce que l'on appelle le **renforcement positif**.

Les propriétés renforçantes de la substance sont à l'origine du maintien de sa consommation par son effet direct sur les voies du circuit de la récompense. (71)

A chaque consommation, il y a une libération de dopamine par les neurones stimulés par la substance psychoactive. Au début de la consommation, le taux de dopamine libéré est supérieur au seuil de base, il y a donc une sensation de plaisir.

Au fur et à mesure de la consommation, le seuil de dopamine pour ressentir du plaisir va augmenter, ce qui fait qu'après la consommation l'organisme va essayer de retrouver un équilibre qui sera différent de l'équilibre initial. Avec la répétition des prises, le seuil de dopamine que le sujet a besoin d'atteindre pour ressentir les effets positifs va augmenter ; le seuil d'équilibre va se trouver en dessous, ce qui fait que la personne va ressentir du manque et donc des effets négatifs. Le sujet va vouloir consommer à nouveau pour combattre la sensation de mal-être ; c'est ce que l'on appelle le **renforcement négatif**.

Au début, la personne consomme pour le plaisir et progressivement elle consomme pour éviter de se sentir mal.

Au bout d'un moment, des mécanismes moléculaires vont se mettre en place et une **tolérance** à la substance va se développer. Il va y avoir une diminution des effets malgré des doses équivalentes d'opioïdes ; le sujet va avoir besoin de plus en plus de substance pour obtenir les mêmes effets qu'au début de la consommation (74)

En effet, un traitement prolongé par des agonistes opioïdes entraîne une désensibilisation des récepteurs opioïdes ; il y a donc une diminution de la réponse des récepteurs suite à une stimulation prolongée.

Après fixation de l'agoniste opioïde sur le récepteur opioïde, celui-ci change de conformation ce qui permet l'activation des protéines G et la modulation des différentes cascades intracellulaires (cf mécanisme d'action des récepteurs opioïdes). Il y a ensuite une phosphorylation du récepteur activé par des kinases (principalement les GRK2 et GRK3). Une fois le récepteur phosphorylé, la β -arrestine va venir se fixer dessus et entraîner un découplage fonctionnel entre le récepteur et la protéine G, ce qui inactive le récepteur opioïde. La β -arrestine permet également le recrutement de protéines impliquées dans l'internalisation du récepteur comme la clathrine et le complexe AP-2. La dynamine va permettre l'endocytose du récepteur avec la fermeture du puit de clathrine (figure 16). Une fois les récepteurs internalisés, deux voies s'offrent à eux : (74)

- Dégradation dans les lysosomes.
- Déphosphorylation dans les endosomes puis recyclage à la membrane plasmique à l'état actif.

La tolérance entraînée par un médicament opioïde peut provoquer une tolérance aux effets d'autres médicaments appartenant à la même classe, c'est ce que l'on appelle la tolérance croisée. (69)

Il peut également se développer une tolérance partielle ; il y a une tolérance à une partie des effets d'une molécule mais pas forcément à tous les effets que celle-ci entraîne en temps normal. Par exemple, la constipation induite par les opioïdes ne subit pas de tolérance, elle sera toujours présente même après plusieurs mois de traitements.

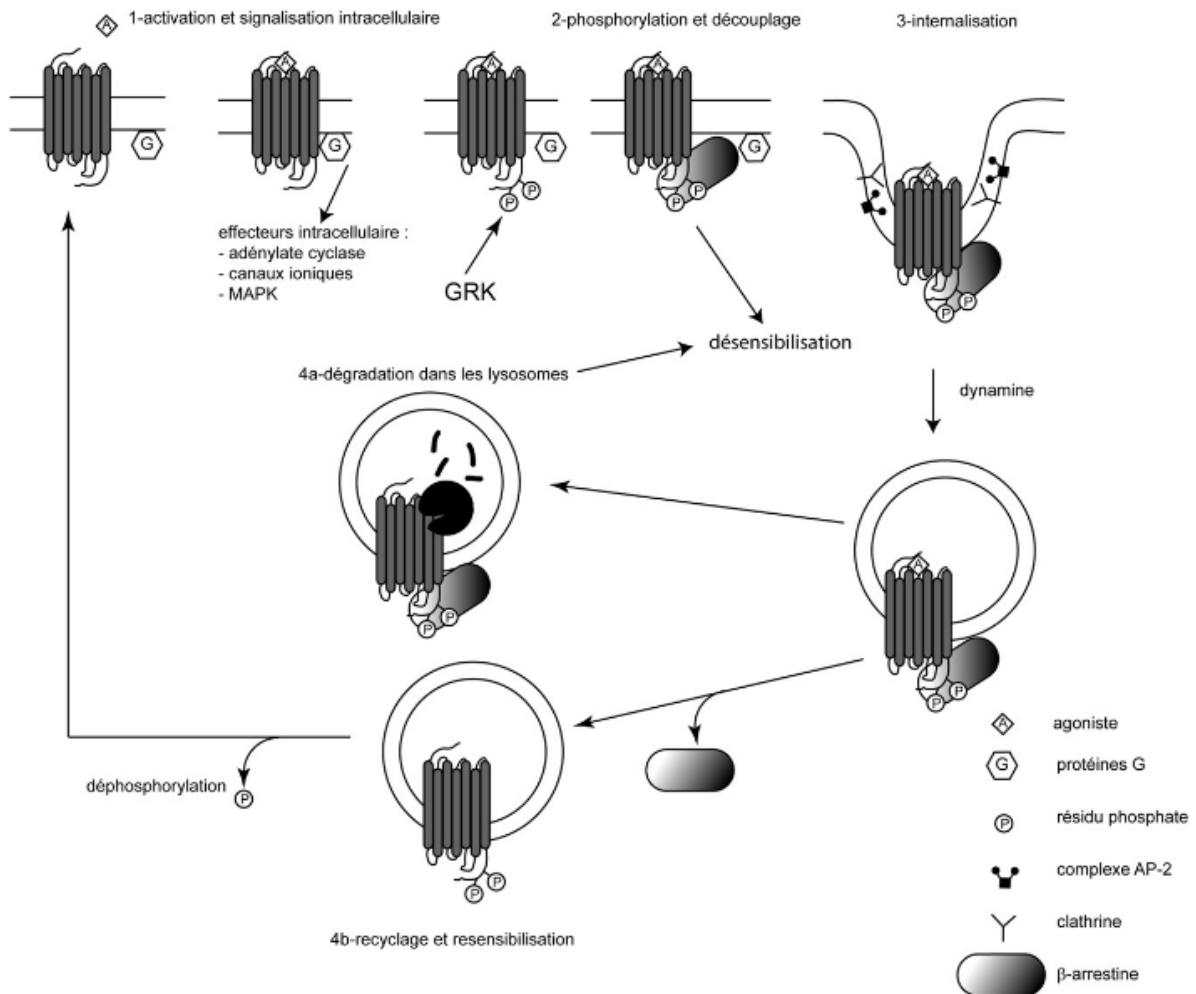


Figure 16: mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés (internalisation et désensibilisation des récepteurs) (74)

On parle de **dépendance** lorsque des symptômes physiques désagréables apparaissent à l'arrêt brutal de la molécule (ou lors d'une diminution trop rapide des doses) ; c'est ce que l'on appelle le **syndrome de sevrage**.

Les symptômes de dépendance aux opiacés sont nombreux, variables et peuvent être d'une intensité plus ou moins élevée. Parmi eux on observe la douleur, la dépression, la dysphorie, l'anxiété, l'agitation, les tremblements, l'hypersudation, la tachycardie, les larmoiements, la rhinorrhée et la mydriase.

Il est possible de confondre le sevrage aux médicaments opioïdes avec celui aux médicaments sédatifs et hypnotiques car ils se ressemblent beaucoup mais la rhinorrhée, la mydriase et le larmoiement sont caractéristiques des opioïdes. (75)

Les signes de sevrage apparaissent 8 à 16h après la dernière prise et peuvent durer 1 semaine pour les symptômes aigus.

Dans les premières 24h apparaissent l'anxiété, l'irritabilité et l'envie de produit puis s'en suivent les bâillements, la rhinorrhée, le larmoiement, l'hypersudation et les frissons.

Dans les deux jours qui suivent, il peut y avoir apparition de malaises, insomnies, douleurs diffuses, signes digestifs et cela peut durer entre 5 et 7 jours.

Les symptômes chroniques comme l'anxiété, les insomnies, l'anhédonie (perte de capacité à ressentir le plaisir) peuvent durer plusieurs semaines à plusieurs mois. (75)

Il y a une diminution progressive des symptômes avec le temps, mais c'est lors de cette période qu'il y a un risque important de rechute.

On parle d'addiction lorsque le sujet a un besoin irrésistible de consommer la substance (alors qu'il ne le souhaite pas), c'est ce que l'on appelle le **craving**.

Le craving comporte des dimensions émotionnelles, comportementales et expérientielles. ; il peut notamment se déclencher lorsque le sujet se retrouve dans un lieu où il avait l'habitude de consommer. (76)

Toutes les situations qui rappellent à la personne des moments où elle consommait peuvent déclencher ce besoin irrésistible. Le craving peut se manifester des semaines voire des mois après l'arrêt de la consommation et est le principal risque de rechute.

2-5 Diagnostic du trouble de l'usage des opioïdes

Le diagnostic du trouble de l'usage des opioïdes (TUO) repose en grande partie sur un examen clinique qui peut être éventuellement complété par la réalisation d'examen paracliniques. L'évaluation clinique se fait principalement en utilisant les critères de classifications internationales et en investiguant les antécédents et l'anamnèse du patient.

Un trouble de l'usage peut être de l'ordre du mésusage c'est-à-dire d'une utilisation non conforme à la prescription (indication, dosage, voie d'administration, bénéficiaire) et/ou de l'ordre de l'addiction avec impossibilité d'arrêter la consommation.

La communauté scientifique internationale se base sur deux grandes classifications pour porter un diagnostic d'addiction aux opioïdes aussi appelé trouble de l'usage des opioïdes (TUO) : le DSM-5 et le CIM-11

2-5-1 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)

Le diagnostic du trouble de l'usage des opioïdes repose sur des critères rassemblés dans le DSM (Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders). On se base aujourd'hui sur le DSM-5 qui est la 5^{ème} et dernière version datant de 2013 et rédigée par l'Association Américaine de Psychiatrie. (77)

Ce DSM-5 regroupe les 11 critères suivants : (78) (77)

- Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance (craving).
- Perte de contrôle sur la quantité ; les opioïdes sont pris en quantités plus importantes et sur une durée plus longue qu'initialement prévue.
- Beaucoup de temps est consacré à la recherche de la substance, à sa consommation et à se remettre de ses effets.
- Développement d'une tolérance à l'opioïde.
- Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation.
- La personne est dans l'incapacité de remplir des obligations importantes au travail, à l'école ou à la maison.
- La substance est consommée même lorsqu'il existe un risque physique.
- La consommation entraîne ou aggrave des problèmes personnels et/ou sociaux.
- Il y a un désir ou des efforts persistants et infructueux pour diminuer les doses d'opioïdes.
- Les activités sociales et récréatives ont été réduites ou abandonnées au profit de la consommation de la substance.
- La consommation est poursuivie malgré des dégâts physiques et/ou psychologiques provoqués ou aggravés par la substance.

Si la personne présente 2 à 3 critères on parle de TUO léger.

Si la personne présente 4 à 5 critères on parle de TUO modéré.

Si la personne présente 6 critères ou plus on parle de TUO sévère.

2-5-2 Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-11)

Cette classification a été créée par l'Organisation Mondiale de la Santé et sa 11^{ème} révision est disponible en français depuis début 2022. (79)

Elle regroupe 6 critères d'usage nocif et de dépendance à une substance (77) :

- Désir puissant ou compulsif de consommer une substance psychoactive (craving).
- Difficultés à contrôler l'usage de la substance.
- Présence d'un syndrome de sevrage physiologique quand la personne diminue ou arrête sa consommation ou bien le sujet consomme la substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- Tolérance aux effets de la substance.
- La personne laisse progressivement de côté toutes ses activités pour pouvoir se procurer la substance, la consommer et se remettre de ses effets.
- Le sujet continue à consommer la substance même s'il se rend compte des conséquences négatives sur sa vie.

Si la personne présente trois de ces critères en même temps au cours de la dernière année de consommation ; on peut poser un diagnostic de dépendance.

2-5-3 Prescription Opioid Misuse Index

Dans le cas d'une prise d'opioïdes pour traiter une douleur chronique, le POMI (Prescription Opioid Misuse Index) peut se révéler utile et mettre sur la voie d'un trouble de l'usage des opioïdes. Cette échelle a d'abord été développée en 2008 aux Etats-Unis pour faire face au mésusage de l'oxycodone (crise américaine des opioïdes) et a ensuite été adaptée à la situation sanitaire française. (80)

Il s'agit de poser 6 questions au patient en comptant 1 point à chaque réponse positive et de faire ensuite la somme des réponses positives (figure 17). Si le score est supérieur ou égal à 2 ; le médecin doit être très prudent quant à la prescription de médicaments opioïdes car il est face à un patient pouvant présenter un usage problématique avec cette classe pharmacologique.

ECHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

| ANTALGIQUE(S) OPIOÏDE(S) CONCERNÉ(S) PAR CES QUESTIONS : codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone | | Oui | Non |
|--|--|--------------------------|--------------------------|
| Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en QUANTITÉ PLUS IMPORTANTE, c'est-à-dire une quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ? | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS SOUVENT QUE PRESCRIT(S) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ? | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous déjà eu besoin de faire RENOUELER VOTRE ORDONNANCE de ce/ces médicament(s) anti-douleur PLUS TÔT QUE PRÉVU ? | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous déjà eu la SENSATION DE PLANER OU RESENTI UN EFFET STIMULANT après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ? | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| / Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour SOULAGER OU SUPPORTER DES PROBLÈMES AUTRES QUE LA DOULEUR ? | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Avez-vous déjà CONSULTÉ PLUSIEURS MÉDECINS, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ? | | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Score : | | <input type="text"/> | |

Compter 1 point par réponse positive. Faire la somme des réponses positives. Si le score est ≥ 2 , il est possible que vous présentiez un usage à risque de ce traitement antalgique. Il est recommandé d'en parler avec votre médecin traitant ou votre pharmacien en cas d'automédication.

Figure 17: échelle POMI (81)

Il est important de connaître les antécédents médicaux du patient, les comportements addictifs qu'il a pu avoir ou qu'il a au moment de l'instauration du traitement, ses consommations (prise d'autres traitements, interactions médicamenteuses). Il faut également investiguer son état de santé psychique (existence d'éventuelles comorbidités psychiatriques) ainsi que son environnement social et environnemental. Il faut tout connaître du patient avant l'instauration du traitement pour pouvoir éviter un TUO ; le prescripteur doit avoir toutes les données afin d'évaluer la balance bénéfique/risque du traitement.

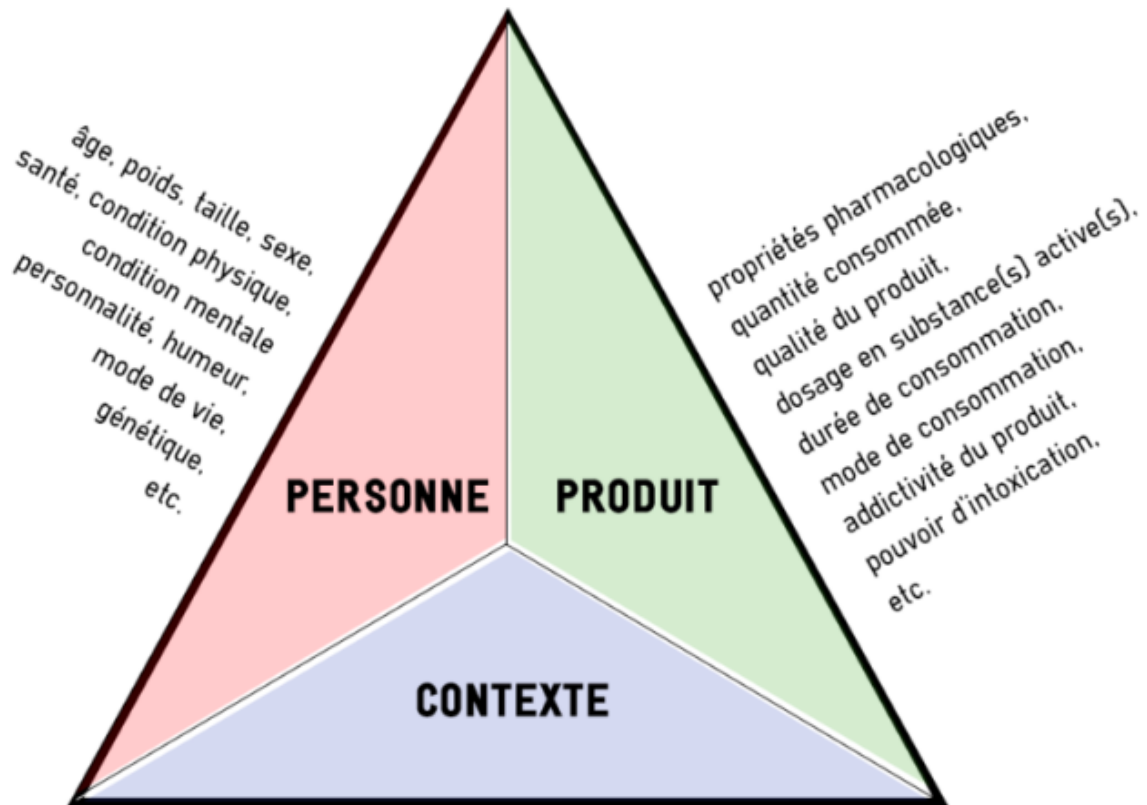
2-6 Facteurs de risques du trouble de l'usage des opioïdes

2-6-1 Le triangle multifactoriel de Claude Olievenstein

Il est difficile de dire précisément pourquoi une addiction peut apparaître sur un sujet et pas un autre. En effet plusieurs facteurs peuvent avoir un rôle dans l'addiction et peuvent s'influencer mutuellement.

L'addiction est une interaction entre le produit, l'individu et l'environnement. C'est notamment grâce au triangle multifactoriel du psychiatre français Claude Olievenstein que l'on peut aujourd'hui appréhender la consommation de substances dans une vision plus large incluant l'individu et ses caractéristiques propres ainsi que le contexte environnemental dans lequel a eu lieu la consommation. Selon lui, l'addiction n'est pas la résultante seule du produit ; il propose un modèle dit bio-psycho-social pour expliquer l'addiction à un produit (figure 18). (82)

Depuis les années 1970, de nombreux scientifiques mettent en lumière l'importance de l'environnement dans le développement des addictions.



A/ contexte social :

milieu de vie, conditions de vie, situation sociale, équilibre relationnel, schéma familial, culture, religion, lois/règlements, publicité, etc.

B/ contexte de la consommation,

environnement physique lors de la prise, accessibilité au produit, influence de groupe, etc.

Figure 18: triangle multifactoriel de Claude Olievenstein (83)

Le milieu de vie peut notamment être un facteur de risque puissant d'addiction. En effet, il y a plus de risque de développer une addiction à une substance si on évolue dans un milieu pauvre, violent, avec des conflits familiaux, des parents consommateurs ou encore si l'on est victime d'abus sexuels au sein même de l'environnement familial.

Le risque addictif va également dépendre du milieu social dans lequel évolue le sujet. S'il évolue dans un cercle d'amis qui consomme déjà des substances, dans un milieu exerçant des pressions ou dans un milieu dans lequel les conditions de travail sont difficiles, il va avoir plus de risque de consommer. Les échecs scolaires sont également un facteur de risque de consommation et donc de dépendance.

Il existe aussi des facteurs de risque dits individuels. Dans le cas où la personne a une faible estime de soi, s'isole, a une attitude de rébellion et peu de résistance au stress, elle sera plus à même de consommer. Ce risque peut aussi être amplifié dans les cas de souffrance psychologique, de troubles psychiatriques, de maladie ou de traumatismes durant l'enfance

d'où l'importance de connaître les antécédents et l'anamnèse du patient avant de prescrire des médicaments opioïdes.

La prescription de médicaments opioïdes est délicate et nécessite de prendre le temps de connaître le patient et ses antécédents. C'est pourquoi, avant toute initiation de traitement, il faut vérifier qu'un médicament opioïde est bien adapté à la douleur décrite par le patient et rechercher les possibles facteurs de risque de mésusage et de dépendance du sujet grâce par exemple à l'ORT (Opioid Risk Tool) que l'on va voir juste après et à un entretien clinique rigoureux.

Il faut également rester vigilant durant la prise du traitement en recherchant à chaque rendez-vous les signes d'une dépendance pharmacologique (tolérance, signes de sevrage) ainsi que les signes d'addiction (craving, retentissement sur la vie professionnelle et personnelle). Ce suivi peut être fait avec des outils comme le POMI (Prescription Opioid Misuse Index).

2-6-2 Opioid Risk Tool

L'ORT (Opioid Risk Tool) est un outil qui a été initialement conçu par une équipe américaine puis repris par une équipe canadienne ; il permet de savoir si un patient est à risque ou non de développer un trouble de l'usage des opioïdes au travers de 10 questions (figure 19).

Si ce questionnaire est fait avant la prescription de médicaments opioïdes, il permet d'anticiper un risque de dépendance et/ou d'addiction au médicament.

Les questions concernent les antécédents familiaux d'abus de substance quelle qu'elle soit, les antécédents personnels d'abus, l'âge, les antécédents d'abus sexuel et la psychopathologie. On peut d'ailleurs voir que les antécédents d'abus sexuels entraînent beaucoup plus de risque d'addiction chez la femme que chez l'homme car ils sont bien plus importants pour la femme. (66,68)

Chaque item vaut un nombre de points ; il faut faire la somme de ces points après que toutes les questions aient été posées au patient. Selon la somme obtenue, le médecin est capable de dire si le risque d'abus et de mésusage est faible, modéré ou élevé.

Les risques sont les suivants en fonction du score obtenu :

- Score < 3 : risque faible
- Score compris entre 4 et 7 : risque modéré
- Score > 8 : risque élevé

| | Score si femme | Score si homme |
|---|----------------|----------------|
| Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s) | | |
| Alcool | 1 | 3 |
| Drogues illicites | 2 | 3 |
| Médicaments prescrits | 4 | 4 |
| Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s) | | |
| Alcool | 3 | 3 |
| Drogues illicites | 4 | 4 |
| Médicaments prescrits | 5 | 5 |
| Âge entre 16 et 45 ans | 1 | 1 |
| Antécédent d'abus sexuel dans l'enfance | 3 | – |
| Trouble psychique | | |
| TDAH, TOC, trouble bipolaire, ou schizophrénie | 2 | 2 |
| Trouble dépressif | 1 | 1 |
| Score total | | |

TDAH : trouble déficit de l'attention/hyperactivité ; TOC : trouble obsessionnel compulsif.

Figure 19: Opioid Risk Tool (66)

Il est bien sûr possible que la mise en place d'un traitement opioïde soit nécessaire malgré un score à l'ORT élevé qui permet uniquement d'établir une grille de facteurs de risque de dépendance accrue. Cet outil permet d'aider le médecin à faire sa prescription, mais il ne doit pas empêcher la prescription d'opioïdes si elle est nécessaire. Il faudra être plus prudent qu'avec un patient avec un risque faible, le suivre plus régulièrement et prendre des précautions. (68)

Les précautions à prendre peuvent être par exemple :

- Ne pas prescrire de fentanyl transmuqueux.

Le fentanyl transmuqueux est très souvent prescrit en dehors de ses indications AMM qui sont le traitement des accès douloureux paroxystiques (ADP) chez les patients adultes ayant déjà un traitement de fond opioïde pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse.

La pharmacocinétique de ce médicament fait qu'il peut être rapidement addictif (pic élevé atteint rapidement et de courte durée).

- Adapter la posologie aux besoins du patient.

Cela ne sert à rien de prescrire des doses trop faibles car si la douleur est soulagée, le recours à l'automédication sera limité.

- Prendre en charge les comorbidités psychiatriques et/ou sociales.
- Délivrance fractionnée.

Il est possible de délivrer les médicaments à la semaine ou quotidiennement pour éviter de tout donner d'un coup. Cela évite que le patient ne maîtrise pas sa consommation et en prenne trop. Cette délivrance fractionnée doit être discutée entre le médecin et le patient et il est aussi important de prévenir le pharmacien pour qu'il puisse déconditionner les boîtes quand il s'agit de médicaments opioïdes faibles.

Grâce à ces différents outils, on peut voir que la substance ne suffit pas à expliquer l'addiction. En effet, l'addiction résulte d'une relation entre la substance, l'individu et son environnement.

PARTIE III : RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES D'USAGE DES OPIOIDES

Si un diagnostic de dépendance aux opioïdes est posé par le médecin grâce aux différents outils vus précédemment, le patient peut se voir proposer un parcours de soins comprenant les traitements de substitution aux opiacés (TSO).

Ces traitements permettent une prise en charge médicale, psychologique et sociale du patient incluant les médicaments de substitution aux opiacés (MSO).

Cette prise en charge globale du patient vise à soulager ce dernier et à obtenir son indépendance vis-à-vis des opioïdes.(84)

Les patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes vont venir à la pharmacie pour prendre leur médicament de substitution aux opiacés (MSO) prescrit par leur médecin.

C'est pourquoi le pharmacien d'officine doit faire part d'empathie et établir un lien de confiance avec le patient pour que la délivrance se passe dans les meilleures conditions possibles tout en restant ferme sur les conditions de délivrance du traitement. Pour cela, il doit communiquer le plus souvent possible avec le médecin prescripteur et le patient surtout à l'instauration du traitement jusqu'à ce que le patient soit stabilisé.

3-1 Médicaments de substitution aux opiacés

Deux médicaments de substitution aux opiacés sont actuellement utilisés dans le trouble de l'usage des opioïdes en France ; la buprénorphine haut dosage et la méthadone. Ces MSO utilisés dans l'objectif d'un sevrage de la consommation d'opioïdes vont permettre d'obtenir l'abstinence d'opioïdes, l'absence de signes de sevrage ainsi que la diminution progressive du craving et des effets indésirables induits par les opioïdes. Ces médicaments ne donneront pas un effet comparable à la consommation d'héroïne ; il est important de le rappeler au patient. (85)

Ils ont pour objectifs d'améliorer l'état de santé des patients dépendants aux opioïdes quels qu'ils soient, de permettre leur insertion sociale, de réduire la consommation problématique ainsi que les risques associés voire d'arrêter complètement la consommation.

La prescription des MSO est indiquée uniquement dans le cadre d'une dépendance aux opiacés ; la dépendance à d'autres substances comme la cocaïne ou le cannabis ne fait pas partie des indications des MSO.

3-1-1 Buprénorphine haut dosage

La buprénorphine haut dosage, (BHD) possède l'AMM (autorisation de mise sur le marché) pour le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale. Ce traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans.

Il faut faire la différence avec la buprénorphine dosée à moins de 0,2 mg (Temgesic®) qui est utilisée dans les douleurs intenses post-opératoires ainsi que dans les douleurs néoplasiques. On parle de buprénorphine haut dosage lorsque celle-ci est dosée à plus de 0,2 mg.

La buprénorphine haut dosage fait partie des médicaments assimilés stupéfiants (liste 1 mais avec des règles de prescription et de délivrance semblables à celles des stupéfiants) et peut être prescrite par tout médecin sur une ordonnance sécurisée sur laquelle est mentionnée la pharmacie qui délivrera le traitement. (86)

La délivrance est fractionnée par périodes maximales de 7 jours sauf si le prescripteur porte sur l'ordonnance la mention « délivrance en une fois » ; dans ce cas le traitement sera délivré pour 28 jours maximum. Le renouvellement de l'ordonnance est interdit et des chevauchements peuvent être faits s'ils sont mentionnés par le prescripteur. (84)

L'ordonnance doit être présentée dans les 3 mois qui suivent son établissement ; il n'y a pas de délai de carence pour la buprénorphine (délivrance de toute la quantité même si l'ordonnance a plus de 3 jours).

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs opioïdes qui se fixe au niveau des récepteurs μ et κ . (87)

L'intensité de l'effet euphorique étant moins élevée que pour les autres opioïdes et atteignant un plateau plus bas même à doses importantes, cette molécule a un potentiel d'usage abusif moindre. Cet effet de plateau est principalement dû à son activité d'agoniste partiel se caractérisant par une activité intrinsèque plus faible malgré une affinité de liaison élevée. (88)

Un agoniste partiel peut donc induire une réponse proportionnelle au nombre de récepteurs occupés mais il ne peut pas atteindre l'effet maximum qu'atteindra un agoniste complet même en occupant tous les récepteurs ; il doit occuper plus de récepteurs qu'un agoniste complet pour avoir le même effet que ce dernier. (89)

Lorsqu'un agoniste partiel est en compétition avec un agoniste plein il agit comme un antagoniste vis-à-vis de l'agoniste plein ; c'est pourquoi la buprénorphine peut induire un sevrage chez les patients dépendants aux opioïdes consommant des agonistes vrais (méthadone, héroïne) en déplaçant les opioïdes des récepteurs. (88) (90)

La demi-vie de la buprénorphine est comprise entre 2 et 5h. (91)

Elle se lie fortement aux protéines plasmatiques (96%) et est principalement métabolisée dans le foie par les CYP3A4 en divers métabolites dont la norbuprénorphine (molécule active).

La dissociation entre la buprénorphine et le récepteur opioïde est très lente, ce qui peut entraîner un blocage des récepteurs μ pendant 5 jours.

Elle est éliminée principalement dans les selles (70%) et le reste est éliminé dans les urines. (91)

Les effets indésirables les plus fréquents (communs aux opioïdes) sont la sédation, la constipation, les céphalées ainsi que les nausées et vomissements.

Il y a moins d'effets indésirables cardiaques qu'avec la méthadone du fait d'un allongement de l'intervalle QT moindre. (88)

L'administration se fait par voie sublinguale (Subutex®), le comprimé doit être mis sous la langue jusqu'à sa dissolution complète (5 à 10 minutes). (84)

Il existe également une forme lyophilisat (Orobupre®) qui se prend en le mettant sur la langue et non par voie sublinguale. Le comprimé doit être posé en entier sur la langue et sa dissolution se fait en 15 secondes (absorption ensuite par la muqueuse buccale).(92)

Il faut bien dire aux patients que la déglutition doit être évitée pendant 2 min et qu'ils ne doivent ni boire ni manger pendant les 5 minutes suivant la prise du médicament.

Il faut être particulièrement vigilant quand il y a un changement entre la forme sublinguale et la forme lyophilisat car les biodisponibilités ne sont pas les mêmes et les doses seront donc différentes ; ces deux voies ne sont pas interchangeables. (92)

Le traitement doit être commencé au moment où les premiers signes de sevrage apparaissent, le plus souvent à la dose de 8 mg. La posologie peut être revue en fonction des signes cliniques avec une augmentation par paliers de 2 à 8 mg/j toutes les 24h avec une posologie maximale de 24 mg/j pour la forme sublinguale et de 18 mg/j pour la forme lyophilisat oral. En général, la posologie optimale est de 16 mg/j pour la forme sublinguale.

Chez les patients dépendants aux opioïdes, il est important d'observer des symptômes de sevrage avant de commencer la buprénorphine parce que l'action agoniste partielle de celle-ci pourrait précipiter les symptômes de sevrage.

Certains patients s'injectent la buprénorphine ; c'est pourquoi des formes associant la naloxone (antagoniste opioïde) avec la buprénorphine peuvent être données (Suboxone®). En effet, l'association buprénorphine-naloxone (rapport 4/1) a un potentiel plus faible d'usage abusif car la naloxone prise par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire a une biodisponibilité beaucoup plus importante que par voie sublinguale, ce qui peut induire un syndrome de sevrage. (88)

La buprénorphine est contre-indiquée avec certains médicaments, c'est pourquoi le pharmacien doit être vigilant quant aux autres médicaments pris par le patient. En effet, l'association de la buprénorphine avec les traitements suivants mérite une surveillance accrue (87) :

- Analgésiques morphiniques, car cela entraînerait une diminution de l'effet antalgique par blocage compétitif des récepteurs opioïdes ainsi qu'un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Méthadone, car il y aurait une diminution de l'effet de cette dernière par blocage compétitif des récepteurs et apparition d'un syndrome de sevrage.
- Alcool (état sédatif majoré).
- Antitussifs morphiniques (codéine) car il y aurait une diminution de l'effet antitussif par blocage compétitif des récepteurs associé à un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Inhibiteurs des CYP3A4 (Itraconazole, kétoconazole, macrolides, amiodarone, vérapamil, diltiazem, jus de pamplemousse) car la buprénorphine est métabolisée par ces derniers. Cette association entraînerait une augmentation des concentrations de

buprénorphine par diminution de son métabolisme hépatique avec risque de majoration de ses effets indésirables.

- Benzodiazépines et médicaments sédatifs car cela entraînerait un risque majoré de sédation et de dépression respiratoire.
- Barbituriques (risque majoré de sédation et de dépression respiratoire).

L'utilisation de la buprénorphine est contre-indiquée dans les cas de delirium tremens et d'insuffisance hépatique sévère ainsi que dans les cas d'insuffisance respiratoire sévère. (87)
En cas d'allaitement ou de grossesse, cette molécule peut être utilisée dans le cadre d'une surveillance particulière.

3-1-2 Méthadone

La méthadone possède également l'AMM pour le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge globale du patient. Elle peut être utilisée chez les adultes et adolescents de plus de 15 ans.

La méthadone fait partie des stupéfiants et ne peut être prescrite que par des médecins exerçant dans les CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et par des médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. (93)

La prescription doit être faite sur une ordonnance sécurisée et doit être présentée au pharmacien dans les 3 jours qui suivent son établissement (délai de carence).

La délivrance est fractionnée par périodes maximales de 7 jours sauf si le prescripteur porte sur l'ordonnance la mention « délivrance en une fois ». Dans ce cas, La durée maximale de la prescription est de 28 jours pour les gélules et de 14 jours pour la forme sirop. Le renouvellement de l'ordonnance est interdit et les chevauchements sont possibles uniquement s'ils sont précisés par le prescripteur sur l'ordonnance. (93) (84)

Le renouvellement par le médecin traitant est possible sur ordonnance sécurisée si l'ordonnance initiale est présentée au pharmacien en même temps. Dans ce cas de figure, le médecin qui prescrivait initialement le traitement doit contacter le médecin qui va prendre le relais pour avoir son accord. Le médecin habilité devra rédiger une ordonnance de délégation de prescription (ordonnance relais) sur laquelle il indiquera notamment le nom du médecin relais. (94)

La délivrance peut être faite quotidiennement et le traitement peut être pris à la pharmacie si le prescripteur le précise sur l'ordonnance. Cela suppose une bonne communication entre le médecin prescripteur, le pharmacien et le patient.

Le médecin qui fait la prescription doit préciser sur l'ordonnance la pharmacie dans laquelle le patient va venir chercher son traitement (choix du patient) et dans la plupart des cas le médecin va contacter la pharmacie en amont pour parler de l'instauration du traitement.

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs opioïdes. (84)

Avant la mise en place d'un traitement par méthadone, la réglementation impose qu'une analyse d'urine soit faite et cela est préconisé pour le suivi du traitement (vérification de la présence d'opiacés). (84)

Le traitement est la plupart du temps commencé à des doses allant de 20 à 40 mg/j en fonction de l'historique du patient et une augmentation est possible par paliers de 5 à 10 mg tous les 3 à 5 jours (demi-vie plus longue que la buprénorphine). (95)

Les doses d'entretien se situent entre 60 et 120 mg/j bien qu'il soit possible de donner des doses plus importantes dans certains cas.

Ce médicament existe sous deux formes : la forme sirop (5, 10, 20, 40 et 60 mg) et la forme gélule (1, 5, 10, 20 et 40 mg).

La forme sirop est utilisée pour l'initialisation du traitement pour limiter le mésusage. Lorsque la posologie d'entretien est atteinte, il est possible de passer à la forme gélule le lendemain de la dernière prise de sirop à la même heure.

La posologie de la forme gélule sera la même que celle sous la forme sirop. (96,97)

L'arrêt du traitement se fait par diminution progressive de la posologie de 1 à 5 mg en paliers espacés d'une semaine et devra se faire sous haute surveillance pour détecter le plus tôt possible un syndrome de manque nécessitant de repasser au dosage précédent, ou la reprise de conduites addictives (risque de surdosage). (97)

Le patient doit être particulièrement surveillé à l'initialisation du traitement car le nombre d'hospitalisations et de décès lié à un surdosage en méthadone a augmenté (enquête DRAMES de 2020). (98) (99)

L'enquête DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) est coordonnée par le centre d'addictovigilance de Grenoble. Mise en place en 2002, elle a pour objectif de recueillir les décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives (médicament ou drogue illicite), d'identifier ces substances, et d'estimer le nombre de décès survenus en France dans ce contexte. Pour l'année 2020, il y a eu une augmentation des décès par opioïdes licites (hors MSO) et une augmentation des décès liés à la méthadone et à la buprénorphine. (100)

Les effets indésirables les plus fréquemment provoqués par la méthadone sont l'hypersudation, les nausées et la constipation. (96)

Elle peut également entraîner de la somnolence, des troubles du sommeil, une perte de poids, un allongement de l'espace QT et des torsades de pointe (rare, <1/1000). (101) (102)

En effet la méthadone bloque les canaux potassiques HERG au niveau cardiaque, ce qui peut entraîner des allongements de l'intervalle QT. Cet effet indésirable est dose dépendant et peut entraîner des troubles cardiaques graves souvent à cause d'une association avec un autre médicament allongeant l'intervalle QT (effet non réversible par la naloxone). (103)

Un ECG doit donc être fait avant et pendant le traitement et il doit y avoir une surveillance de la fonction cardiaque. (102)

La méthadone a une demi-vie très variable en fonction des patients, elle peut aller de 13 à 47h avec une moyenne de 25h. Elle est métabolisée en grande partie dans le foie donnant des métabolites inactifs et est principalement éliminée par voie rénale.

La méthadone est contre-indiquée avec les médicaments antagonistes et agonistes partiels des récepteurs μ opioïdes comme la naltrexone, le nalméfène (Selincro® utilisé dans la dépendance alcoolique) la nalbuphine et la buprénorphine car ils neutralisent les effets de la méthadone et peuvent entraîner des signes de manque. (101) (102)

La méthadone pouvant entraîner un allongement de l'intervalle QT ; elle est également contre-indiquée avec les médicaments entraînant des torsades de pointe comme le citalopram et l'escitalopram, la dompéridone ainsi que l'hydroxyzine et l'amiodarone et quelques neuroleptiques comme l'halopéridol.

La prise concomitante de ces molécules majore les risques de troubles du rythme cardiaque grave. (101) (102)

Comme pour la buprénorphine, la méthadone ne doit pas être prise avec des antitussifs morphiniques (codéine) car cela entraînerait un risque majoré de dépression respiratoire.

Elle doit faire l'objet d'une surveillance accrue en cas de prescription avec des inducteurs enzymatiques des cytochromes P450 comme le millepertuis et certains anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine) car cela pourrait diminuer les

concentrations de méthadone et entrainer un syndrome de sevrage. Dans ce cas, il est possible d'augmenter la fréquence des prises à deux fois par jour.

A contrario, il peut y avoir des interactions avec des médicaments inhibiteurs enzymatiques qui augmenteraient les concentrations plasmatiques de méthadone et donc le risque de surdosage et d'allongement de l'intervalle QT (cimétidine, fluvoxamine, antifongiques azolés (voriconazole), macrolides (érythromycine clarithromycine), inhibiteurs de protéases (ritonavir) (. (101) (102) (104)

Il faut également faire attention à la prise d'alcool, de barbituriques et de médicaments sédatifs qui pourraient augmenter l'effet sédatif de la méthadone.

La méthadone peut être utilisée pendant la grossesse et l'allaitement dans le cadre d'un suivi particulier.

3-1-3 Avantages et inconvénients des traitements de substitution aux opiacés

3-1-3-1 La buprénorphine

La demi-vie courte de la buprénorphine rend possible un ajustement des doses quotidien et permet également un relai plus simple vers la méthadone qui peut être donnée 24h après la dernière dose de buprénorphine (l'inverse n'est pas vrai à cause de la demi-vie longue de la méthadone).

Le fait que la buprénorphine soit un agoniste partiel entraîne un risque moindre de surdosage et il y a peu de variations inter-individuelles en termes de pharmacocinétique.

Cependant, la voie d'administration de la buprénorphine peut être détournée (sniff et injection) et la satisfaction est moindre par rapport à la méthadone, ce qui peut entraîner des consommations associées d'opioïdes ou autres.

Il faut bien expliquer au patient comment prendre le comprimé pour que le traitement soit efficace d'autant plus s'il y a un changement entre la forme sublinguale et le lyophilisat oral.

Il y a un risque de surdosage mortel en cas d'associations avec des benzodiazépines et autres déprimeurs du système nerveux central (SNC).

3-1-3-2 La méthadone

Il y a peu de risque de détournement de la voie d'administration avec la méthadone car la forme sirop ne peut pas être injectée.

La prise du traitement provoque une meilleure satisfaction et moins d'anxiété par rapport à la buprénorphine ce qui engendre moins de consommations associées.

Sa demi-vie longue entraîne un ajustement des doses plus long (3 à 5 jours) ainsi qu'un relai vers la buprénorphine compliqué qui se fait le plus souvent en milieu hospitalier si la dose de méthadone est supérieure à 30 mg/j. La première prise de buprénorphine peut se faire au plus tôt 36h après la dernière prise de méthadone.

Au niveau pharmacocinétique, il existe une grande variabilité entre les patients d'où l'intérêt d'effectuer un dosage plasmatique en cas d'échec du traitement ou de surdosage.

De plus, les patients doivent bénéficier d'un suivi cardiaque à cause des effets indésirables que la méthadone peut provoquer.

La forme sirop pose plusieurs problèmes, notamment à cause de la présence de saccharose et d'éthanol dans ses excipients (105). En effet, cela peut entraîner des complications chez les patients diabétiques et en cas de prise concomitante de médicaments à effet antabuse comme le métronidazole.

Des cas de surdosage accidentel ont également été rapportés chez des enfants, d'où l'importance de rappeler aux parents les bonnes règles d'usage lors de la prescription et de la dispensation de la méthadone, et plus généralement des opioïdes. (106)

Le stockage des médicaments au domicile doit se faire hors de la vue et de la portée des enfants (endroit fermé si possible en hauteur et à clef) et la prise du traitement ne doit pas se faire devant eux. Il faut bien redire aux parents de ne pas préparer les médicaments en avance pour éviter qu'ils soient visibles. Les professionnels de santé doivent également remettre au patient les brochures de bon usage de la méthadone. (106)

Depuis mai 2021, deux nouveaux cas de décès chez des enfants ont été notifiés suite à l'ingestion accidentelle de méthadone prescrite à leurs parents. (107)

3-2 Prévention et traitement des surdosages

Dans les cas de troubles de l'usage des opioïdes et même dans le cadre d'une consommation d'opioïdes simple le risque de surdosage est présent. C'est pourquoi il est important que le médecin et/ou le pharmacien informent le patient mais aussi son entourage pour pouvoir détecter un surdosage et savoir comment réagir.

3-2-1 Définition et prévention des surdosages

Définition

Un surdosage d'opioïdes, aussi appelé overdose, est détectable grâce aux 3 symptômes suivants : myosis, inconscience et dépression respiratoire. (108) (109)

Le myosis est une contraction de la pupille mais s'il n'est pas associé à une somnolence ou une dépression respiratoire ce n'est pas un signe de surdosage mais un signe d'imprégnation opioïde. (110)

La dépression respiratoire est définie par une fréquence respiratoire diminuée (< 10/min). L'inconscience quant à elle est visible quand la personne ne répond à aucun stimuli (demander à la personne d'ouvrir les yeux, de répondre ou de serrer les mains).

Si le sujet présente tous ces signes, il est urgent d'appeler le 15 après s'être soi-même mis en sécurité (enlever les seringues qui pourraient se trouver sur le sol), et de donner le plus vite possible de la naloxone en utilisant un kit de naloxone « prête à l'emploi » (antidote des overdoses revu plus tard) y compris chez les femmes enceintes. (108)

Cependant, la 1^{ère} dose de naloxone ne suffit pas à sauver une personne d'un surdosage, il faut souvent en redonner quelques minutes après et attendre les secours en mettant la personne en position latérale de sécurité si elle respire ou en commençant un massage cardiaque dans le cas contraire. Une fois que la personne sera prise en charge dans les établissements de santé, elle bénéficiera d'injections de naloxone puis d'une perfusion avec une dose d'entretien jusqu'à ce que tous les opioïdes soient éliminés par l'organisme. (108)

Il est important de noter qu'un surdosage aux opioïdes peut apparaître plusieurs heures après la prise de l'opioïde (notamment avec la méthadone). (111)

Prévention

La prévention des surdosages d'opioïdes commence par le respect de la prescription (posologie) et l'information qui va être donnée au patient. Il est important de dire au patient que s'il consomme d'autres substances opioïdes en plus de son traitement antalgique ou de son médicament de substitution un surdosage est possible.

Le médecin et/ou le pharmacien doivent donc décrire les symptômes associés à un surdosage pour que la prise en charge soit la plus rapide possible et ainsi éviter un décès.

Le médecin et/ou le pharmacien doivent également être attentifs aux co-prescriptions pour évaluer les risques d'interactions médicamenteuses pouvant entraîner un surdosage.

En effet, la prescription concomitante de dépresseurs centraux comme les benzodiazépines, la prégabaline, la gabapentine, d'autres opioïdes, des antihistaminiques de 1^{ère} génération et l'alcool peuvent majorer le risque de surdosage. (108)

Il faut également faire attention aux inhibiteurs enzymatiques dans le cas des troubles de l'usage des opioïdes pris en charge par la buprénorphine et la méthadone.

Les professionnels de santé doivent être vigilants à certaines populations plus à risque de développer un surdosage comme les patients douloureux insuffisamment soulagés qui pourraient augmenter leurs doses d'opioïdes sans les en informer mais aussi les patients ayant déjà fait un surdosage.

Ils doivent également faire attention dans tous les cas où il y a eu un arrêt de traitement (rupture de traitement, sortie d'hospitalisation ou d'incarcération) car la perte de tolérance peut être rapide et donc la prise d'opioïde à ce moment-là peut entraîner un surdosage. Dans ces cas, il faut prendre une dose plus faible que d'habitude. (108)

Une surveillance accrue doit également être faite pour les patients commençant un MSO notamment avec la méthadone au début du traitement et un mois après la fin du traitement. Les patients pour lesquels on soupçonne un TUO doivent aussi faire l'objet d'une surveillance étroite ainsi que les patients naïfs d'opioïdes.

En effet, il peut y avoir un surdosage à l'instauration d'un traitement opioïde chez un patient n'en ayant jamais pris jusque-là que ce soit sur prescription médicale ou sur automédication en utilisant par exemple les médicaments d'un membre de l'entourage.

3-2-2 Naloxone et surdosage

La naloxone est un antagoniste spécifique des morphinomimétiques sans effet agoniste ; elle va donc antagoniser les effets des opioïdes (dépression respiratoire, inconscience, analgésie) temporairement en attendant les secours. (112,113)

Ce dérivé semi-synthétique morphinique agit de manière compétitive au niveau des récepteurs opioïdes en déplaçant les molécules d'opioïdes grâce à sa grande affinité pour ces récepteurs. La naloxone peut avoir un effet moindre en présence d'un agoniste partiel tel que la buprénorphine et elle est sans effet en absence d'opioïdes.

La demi-vie d'élimination de la naloxone étant plus courte que celle des opioïdes, elle ne suffit pas à traiter l'overdose et une deuxième prise doit être faite 2 à 3 minutes après la première en attendant les secours.

Aujourd'hui en France, deux traitements via des kits prêts à l'emploi sont disponibles en pharmacie : le Prenoxad® (injectable) et le Nyxoid® (pulvérisateur nasal). (114)

Il existe également de la naloxone injectable disponible dans les hôpitaux (Narcan®).

3-2-2-1 Le Nyxoid®

Le Nyxoid® est une solution pour pulvérisation nasale qui se présente en récipient unidose. Ce médicament est disponible dans les établissements de santé et dans les pharmacies sur prescription médicale obligatoire (liste 1, remboursement à 65% par la sécurité sociale). Il est constitué de deux pulvérisateurs nasaux à dose unique contenant chacun 1,8 mg de chlorhydrate de naloxone et peut être utilisé chez les adolescents et adultes de plus de 14 ans. (115)

Le Nyxoid® s'utilise dans une seule narine et est activé par pression sur le piston jusqu'au clic. Il ne faut pas essayer de faire fonctionner le pulvérisateur avant de le mettre dans la narine du sujet car il n'y a qu'une seule dose dans chaque pulvérisateur (figures 20 et 21). La deuxième dose peut être utilisée 2 à 3 minutes après la première en l'absence d'amélioration des symptômes.

L'avantage du Nyxoid® par rapport aux autres formes de naloxone injectables est qu'il est facilement maniable par des personnes sans formation médicale. Ainsi, il est plus facile pour l'entourage de prendre en charge un surdosage aux opioïdes, il n'y a pas de risque de piqure avec une aiguille et le mode d'emploi est simple.



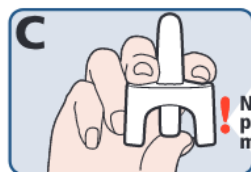
Figure 20: spray nasal Nyxoid (116)



A
Enlevez la pellicule protectrice au dos de l'emballage de Nyxoid®. Retirez le pulvérisateur nasal et placez-le à portée de main.



B
Allongez la personne sur le dos. Soutenez sa nuque et inclinez sa tête en arrière. Libérez le nez de toute obstruction visible.



C
Tenez le pulvérisateur comme indiqué — deux doigts de part et d'autre de l'embout, le pouce prêt à appuyer sur le piston.

! **N'appuyez pas** pour amorcer ou tester Nyxoid® avant de l'utiliser.



D
Insérez doucement l'embout du dispositif dans une narine. Appuyez fermement sur le piston jusqu'au clic pour administrer la dose. Retirez l'embout de la narine. Si possible, notez quelle narine a été utilisée.

Figure 21: mode d'emploi du Nyxoid spray nasal (117)

3-2-2-2 Le Prenoxad®

Le Prenoxad® est une solution injectable intramusculaire en seringue préremplie (0,91 mg/mL) disponible dans les CSAPA et CAARUD ainsi que dans les officines sans prescription médicale (remboursement à 65% par la sécurité sociale avec une ordonnance). (114)

Il est constitué d'une seringue préremplie de 2 mL contenant 5 doses chacune représentée par une graduation (1 dose = 0,4 mL) et de 2 aiguilles pour l'injection intramusculaire qui peut se faire au travers des vêtements. Tout ce matériel est regroupé dans une boîte en plastique avec une notice (figure 22). (109)

Pour administrer le Prenoxad®, il faut retirer le film plastique entourant la boîte puis tordre cette dernière pour rompre les scellés de garantie d'inviolabilité. Une fois la boîte ouverte, il faut prendre la seringue préremplie et en retirer le bouchon en plastique transparent en le dévissant puis retirer le papier de protection de l'aiguille afin de visser le raccord bleu de l'aiguille (avec sa protection) sur la seringue.

Une fois que l'aiguille est installée, il suffit de retirer le capuchon de protection de l'aiguille en le tournant dans l'axe de l'aiguille. Il faut ensuite introduire l'aiguille en angle droit dans la face latérale du muscle de la cuisse ou dans le haut du bras (possible à travers les vêtements) et injecter une première dose de 0,4 mL. Il ne faut surtout pas injecter toute la seringue en une seule fois car les autres doses vont servir en cas de non amélioration des symptômes ou si les symptômes de surdosage réapparaissent (2-3 minutes après la première injection). (109) Une fois que cette première injection est faite, il faut retirer l'aiguille puis remettre la seringue avec l'aiguille dans la boîte. Si une deuxième injection est nécessaire, il faut réutiliser la même seringue avec la même aiguille (la deuxième aiguille ne sert qu'en cas de chute sur le sol ou de casse de celle-ci).

Après utilisation du Prenoxad®, il ne faut pas tenter de retirer l'aiguille de la seringue mais il faut tout remettre dans la boîte et la remettre aux professionnels de santé (médecin, pharmacien, infirmiers, secours)

Chaque kit ne peut être utilisé que pour une personne et pour un seul épisode de surdosage.

Si jamais l'aiguille doit être changée entre deux injections, il ne faut pas essayer de remettre le capuchon de protection mais dévisser l'aiguille en la tenant par sa base et la déposer dans la boîte ou dans une boîte jaune DASRI. (111)



Figure 22: kit Prenoxad avec la seringue (1), les deux aiguilles (2), la notice (3) contenus dans une boîte en plastique solide (4) (118)

Chaque kit de Prenoxad® est accompagné d'une brochure comportant une carte patient qui doit être complétée. Cette carte patient permet d'informer que la victime porte un kit Prenoxad®, de rappeler l'importance d'appeler les secours et de reprendre les coordonnées du professionnel de santé ayant remis le kit pour l'informer de ce qu'il s'est passé (figure 23).

Attention, l'administration de Prenoxad® ne remplace pas l'intervention des secours ; elle permet juste de gagner du temps et d'éviter le décès.

Nom du patient : _____

Je porte sur un moi un kit PRENOXAD[®], une seringue pré-remplie contenant de la naloxone, indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes. La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes.

Ce médicament peut me sauver la vie en cas de surdosage aux opioïdes.

Toute personne (ami, famille, témoin) est en mesure de m'administrer ce médicament selon le schéma figurant dans la notice.

➤ **Avant toute utilisation de PRENOXAD[®], appeler le service d'urgence en composant le 15 ou le 112.**

➤ Administrer une dose de PRENOXAD[®] (indiquée par une ligne noire sur la seringue), en injectant le produit au niveau du muscle extérieur de la cuisse ou du haut du bras.

➤ Après 2 à 3 minutes, en absence d'amélioration de la respiration ou de l'état d'éveil, répéter l'administration de PRENOXAD[®] (une nouvelle ligne noire).

➤ Répéter l'opération autant de fois que nécessaire le temps de l'arrivée des secours ou le temps de la reprise de conscience.

Il est important de prévenir le professionnel qui m'a remis ce kit Prenoxad[®]. Ses coordonnées sont au verso de cette carte.

Toute personne ayant porté secours à ce patient (témoin, membre de la famille, ami, médecin, service d'urgence...) doit impérativement informer le professionnel ayant délivré ce kit :

Nom du professionnel : _____

Qualité (médecin, pharmacien...) : _____

Téléphone : _____

E-Mail : _____

Figure 23: recto verso de la carte patient donnée avec le kit Prenoxad (119)

3-2-2-3 Conduite à tenir

Étape 1 : approcher la personne prudemment en observant bien l'environnement pour éviter de se piquer avec le matériel d'injection qui a pu être utilisé. Dans le cas où des seringues se trouveraient sur le sol, il faut les éloigner avant d'intervenir.

Étape 2 : vérifier la présence d'une réponse en criant, en secouant les épaules, en pinçant les oreilles ou en demandant à ce que la personne nous serre les mains.

Étape 3 : Libérer la bouche et le nez de toute obstruction afin de vérifier si la personne respire pendant 10 secondes

Étape 4 : vérifier la présence de signes de surdosage (inconscience, respiration lente et irrégulière, lèvres bleues, ronflement, halètement)

Étape 5 : Appeler les secours (composer le 15 ou le 112)

Étape 6 : administrer la 1^{ère} dose de naloxone avec le Nyxoid® ou le Prenoxad®

Étape 7 : Mettre la personne en position latérale de sécurité (PLS) si elle respire normalement (10 à 12 inspirations par minute sans aide). (109)

Cette position vise à protéger les voies aériennes supérieures d'une personne inconsciente. (120)

Pour mettre la victime en PLS il faut qu'elle soit allongée sur le dos avec les jambes dans l'axe du corps (figure 24). Il faut ensuite mettre son bras le plus proche de vous à angle droit de son corps et prendre la main de son autre bras paume contre paume afin de placer le dos de sa main contre son oreille opposée. En maintenant la main de la victime contre son oreille, il faut aller attraper la jambe la plus éloignée de vous avec votre autre main juste derrière le genou pour la relever tout en gardant le pied au sol. Il suffit ensuite de tirer sur la jambe relevée de la victime pour la basculer vers vous jusqu'à ce que le genou touche le sol.

Il ne reste plus qu'à retirer délicatement la main qui était collée à l'oreille de la personne, ajuster la jambe située au-dessus pour que la hanche et le genou soient à angle droit et d'ouvrir la bouche de la victime sans toucher à la tête pour que les voies aériennes soient dégagées. (109)

Pour une femme enceinte, il faudra la mettre en PLS du côté gauche pour éviter une compression de la veine cave inférieure par l'utérus. (120)

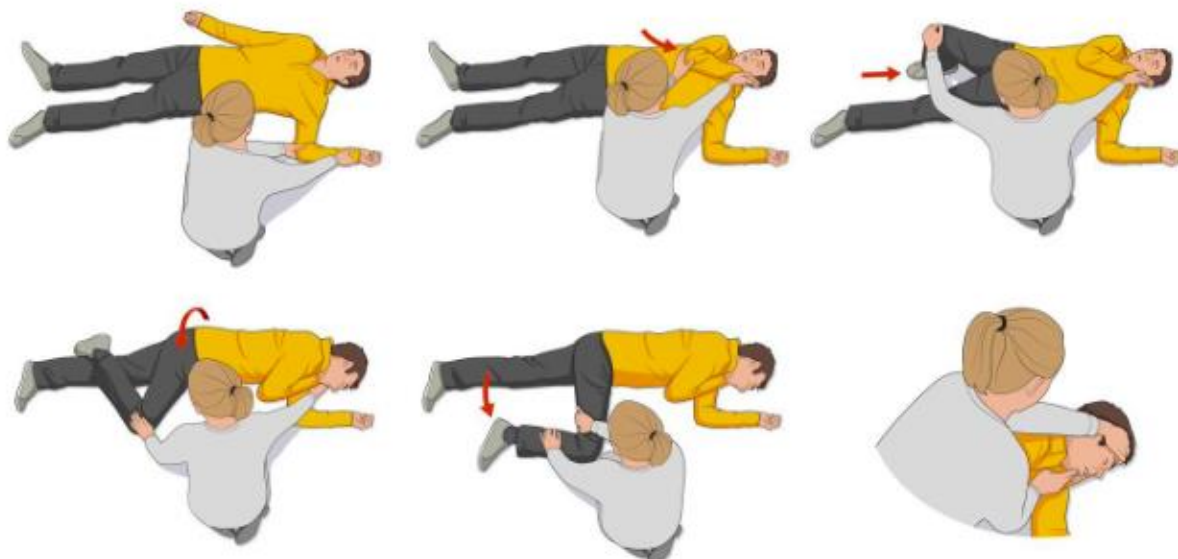


Figure 24: mise en position latérale de sécurité (PLS) (121)

Étape 8 : surveiller la personne en restant attentif à une amélioration de la respiration et de la réaction au bruit et au toucher. Il faut rester vigilant car la personne peut de nouveau perdre connaissance après s'être réveillée.

Étape 9 : administrer une 2^{ème} dose de naloxone (2 à 3 min après la 1^{ère}) en l'absence d'amélioration ou en cas de réapparition des symptômes de surdosage.

Étape 10 : surveiller la personne en attendant les secours.

Des symptômes de sevrage aigu peuvent apparaître chez les personnes dépendantes aux opioïdes (courbatures, nausées et vomissements, diarrhées, transpiration, frissons, fièvre, rhinorrhée, éternuements, nervosité) et certaines personnes peuvent être agressives au réveil.

Il est important d'attendre l'arrivée des secours car la naloxone n'a aucun effet sur la dépression respiratoire non provoquée par des opioïdes et son efficacité peut être limitée en présence d'un agoniste partiel des récepteurs opioïdes (buprénorphine).

Dans tous les cas, la demi-vie d'élimination de la naloxone étant plus courte que d'autres opioïdes, la dépression respiratoire peut réapparaître. (111)

Étape 11 : dire ce qui a été fait aux secours et leur donner les kits prêts à l'emploi usagés.

Étape 12 : s'assurer du renouvellement des kits prêts à l'emploi de naloxone (Nyxoid® ou Prenoxad®).

3-3 Rôle du pharmacien d'officine pour le bon usage des médicaments opioïdes

L'utilisation des médicaments opioïdes a beaucoup contribué à l'amélioration de la prise en charge de la douleur qui reste une priorité de santé publique en France, avec notamment la mise en place successive de plans d'action de lutte contre la douleur depuis 1998.

Les pharmaciens d'officine en étroite collaboration avec les médecins ont donc un rôle à jouer dans le bon usage des médicaments opioïdes pour éviter les abus, les dépendances physiques, les addictions et les surdosages ; le but étant de sécuriser la consommation des médicaments opioïdes sans en empêcher l'accès. (110)

3-3-1 Panorama global des situations d'abus

Médicaments :

Les médicaments opioïdes concernés par les situations d'abus ont été vus plus haut avec notamment le tramadol, les spécialités combinant du paracétamol et de la poudre d'opium ou de la codéine ainsi que les opioïdes forts comme la morphine et l'oxycodone.

Héroïne :

L'héroïne est un opioïde hémisynthétique obtenu à partir de morphine traitée chimiquement. Cette drogue illicite est très addictive car elle produit un effet immédiat d'euphorie suivie d'une période de sédation. (122)

Elle peut être prise de plusieurs manières : (122)

- Injectée dans une veine (injection intraveineuse ou « shoot »), dans un muscle (injection intramusculaire) ou sous la peau (injection sous-cutanée)
De cette manière, les effets apparaissent en quelques secondes et ne durent que quelques minutes.
- Aspirée par le nez ou « sniffée ».
- Inhalée ou fumée : l'héroïne est chauffée sur une feuille d'aluminium au-dessus d'une flamme et la fumée et les vapeurs sont ensuite respirées à l'aide d'un tube.

Cette drogue est très dangereuse car très addictive et le risque de surdose est grand car l'héroïne est parfois mélangée au fentanyl qui est un opioïde 100 fois plus puissant que la morphine. Cette drogue de la rue est imprévisible car on ne peut pas connaître son degré de pureté exact ni avec quoi elle a été coupée. Elle est aujourd'hui beaucoup utilisée aux Etats-Unis en raison de son coût moindre sur le marché noir comparé à l'oxycodone.

Outre le risque de surdosage, les injections d'héroïne peuvent entraîner des infections ; le risque d'hépatite B, C ou de VIH est grand en cas d'échange de seringues.

Les femmes qui consomment de l'héroïne n'ont quasiment plus de règles mais peuvent tomber enceinte, or cette molécule est très dangereuse pour le bébé.

Mélanges à des fins récréatives :

Le pharmacien d'officine est en première ligne pour détecter les usages détournés des opioïdes notamment chez les adolescents qui peuvent utiliser ces médicaments à des fins récréatives. On retrouve notamment la consommation de « purple drank » qui est une

boisson composée de sirop antitussif à base de codéine et d'un antihistaminique de première génération comme la prométhazine (phenergan®) mélangé avec un soda. (123)

Le sirop à base de codéine donne sa couleur violette particulière à cette boisson utilisée pour induire un état de « défoncé » liée aux propriétés sédatives et euphoriques des médicaments utilisés.

C'est pourquoi, il faut être particulièrement vigilant sur les prescriptions de sirops antitussifs comme l'Euphon® qui est très souvent source d'ordonnances suspectes. (124)

Depuis juillet 2017, toutes les spécialités à base de codéine sont disponibles uniquement sur ordonnance, ce qui a permis de diminuer les détournements de cette substance mais pas de les stopper complètement notamment à cause des ordonnances falsifiées.

3-3-2 Bon usage des médicaments antalgiques opioïdes dans la douleur aiguë et chronique

Quelle que soit la douleur rapportée par le patient, les médicaments antalgiques opioïdes ne doivent être proposés qu'après échec des médicaments antalgiques de palier 1 comme le paracétamol et l'ibuprofène et après échec de thérapeutiques non médicamenteuses (kinésithérapie par exemple). L'approche doit être plurielle incluant une prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse.

Dans certaines situations de douleurs aiguës, les antalgiques opioïdes ne sont pas recommandés notamment dans les douleurs dentaires, les entorses et les lombalgies aiguës (figure 25).

En effet, une prescription de tramadol faite par un dentiste doit interpeller le pharmacien qui doit alors proposer au patient d'essayer en premier lieu le paracétamol (sauf contre-indication formelle) et de n'utiliser le tramadol que si la douleur n'est pas soulagée.

Dans certaines douleurs chroniques, comme les migraines, les antalgiques opioïdes ne sont pas recommandés, pourtant des prescriptions existent pour cette indication.

Pour le bon usage des médicaments opioïdes et lorsque leur prescription est nécessaire, il convient de définir avec le patient les objectifs de la prise en charge en prenant en compte son histoire, ses préférences, l'évaluation de la balance bénéfices/risques et sa situation (figures 25 et 26).

L'instauration du traitement se fera alors par titration pour trouver la dose adéquate au soulagement de la douleur.

Pour éviter un mauvais usage des médicaments opioïdes, il convient de respecter les règles suivantes lors de la prescription :

- Évaluation clinique pour chercher un risque de TUO
 - Utilisation de l'ORT (Opioid Risk Tool) lors d'une première prescription d'opioïdes.
- Prescription de la dose efficace la plus faible.
- Prescrire des médicaments à libération immédiate (libération prolongée possible après réévaluation de la douleur et s'il y a toujours besoin d'un opioïde ou dans le cas de douleurs chroniques après évaluation du cas).
- Prescription pour une durée la plus courte possible (14 jours maximum).
- Réévaluation du traitement et de la douleur ressentie par le patient.
- Réévaluation clinique régulière pour chercher un risque de TUO :

- Utilisation du POMI (Prescription Opioid Misuse Index) avant un renouvellement de traitement.

Plus le risque de trouble de l'usage est révélé tôt, moins il y a de risque de le développer.

- Évaluer la pertinence de prescrire en même temps de la naloxone prête à l'emploi (Nyxoid® et Prenoxad®) en fonction des facteurs de risque ou de vulnérabilité du patient.

D'après l'enquête OPPIDUM 2021 (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), 57% des consommateurs d'opioïdes ont connaissance de la mise à disposition des kits de naloxone prêts à l'emploi contre 46% en 2020. Cependant, seulement 26% d'entre eux en ont un en leur possession, ce qui est mieux qu'en 2020 (20%) mais qui est encore trop peu. La connaissance et l'accès à la naloxone sont encore trop peu démocratisés, c'est pourquoi le pharmacien d'officine doit en parler aux patients consommateurs d'opioïdes (surtout chez ceux chez qui on suspecte un mésusage ou une addiction). (103)

Il faut bien expliquer au patient lorsqu'il y a des prises à libération immédiate (LI) et des prises à libération prolongée (LP) que les formes LI ne sont pas à prendre systématiquement mais uniquement en cas de besoin.

Avant le traitement, il est important de rechercher les principaux facteurs de risque de TUO comme l'existence d'un syndrome anxiodépressif, de troubles du sommeil, ou d'antécédents de troubles de l'usage de substances licites (tabac, alcool, médicaments) ou illicites (héroïne, cannabis, cocaïne). (110)

Il est également primordial de bien suivre le patient pendant son traitement pour repérer une douleur insuffisamment prise en charge, une mauvaise compréhension du traitement ou bien encore une utilisation du traitement à visée anxiolytique car ces différents points pourraient entraîner le patient vers un trouble de l'usage, une dépendance et possiblement une addiction aux opioïdes.

Dans les cas des traitements chroniques, il faut que le médecin réévalue la douleur du patient tous les mois ainsi que les effets indésirables et les signes de TUO. Il n'est pas recommandé de dépasser une dose quotidienne de 120 mg/j EMO (équivalent morphine orale), ni de poursuivre un traitement antalgique opioïde au-delà de 3 à 6 mois s'il n'y a pas de bénéfice.

Dans certains cas particuliers, il est important de demander l'avis d'un médecin spécialisé (médecin de la douleur, addictologue, psychiatre) comme dans des situations douloureuses complexes, pour des patients ayant un TUO actuel ou antérieur, pour des patients présentant des troubles psychiques et en l'absence d'amélioration clinique après 3 à 6 mois de traitement.

Lors de la prescription de médicaments opioïdes et afin d'éviter un trouble de l'usage, le prescripteur doit informer le patient et son entourage sur les points suivants :

- Il est important de respecter la prescription et de ne pas initier des changements sans en avoir parlé avec le prescripteur. Un changement de dosage ou de fréquence de prise fait seul, peut entraîner un surdosage.

Il est également important de bien communiquer avec le médecin pour qu'il soit au courant de toutes les molécules prises par le patient car la prise de substances avec un

effet dépressur sur le système nerveux central (benzodiazépines) peut entraîner une dépression respiratoire.

- Expliquer les principaux signes d'un surdosage, ainsi que la conduite à tenir.
- S'assurer que le patient, et son entourage, savent se servir de la naloxone prête à l'emploi.
- Prévenir qu'un certain nombre d'effets indésirables peut survenir pour éviter une mauvaise observance du traitement.
- Informer sur la démarche d'arrêt du traitement, la surveillance et l'apparition éventuelle de signes de sevrage.
- Bien expliquer qu'il faut rapporter les médicaments opioïdes à la pharmacie lorsqu'ils ne sont plus utilisés pour éviter une ingestion accidentelle par des enfants et pour éviter qu'un patient fragilisé psychologiquement se retrouve avec de gros stocks d'opioïdes chez soi (risque de tentative de suicide).
- Ne jamais proposer son traitement opioïde à une autre personne (risque de surdosage pour un patient naïf ou d'interactions médicamenteuses).

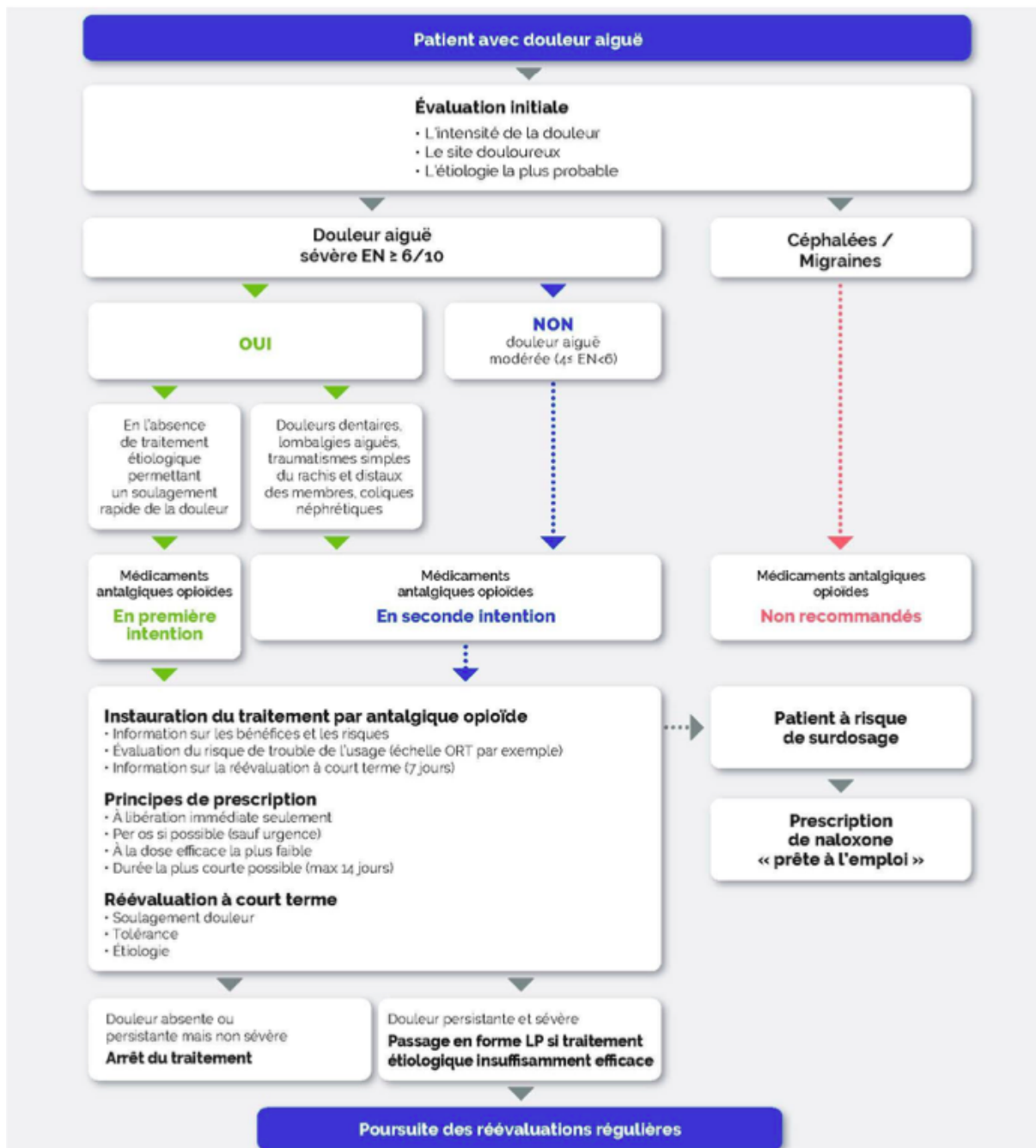


Figure 25: prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde (110)

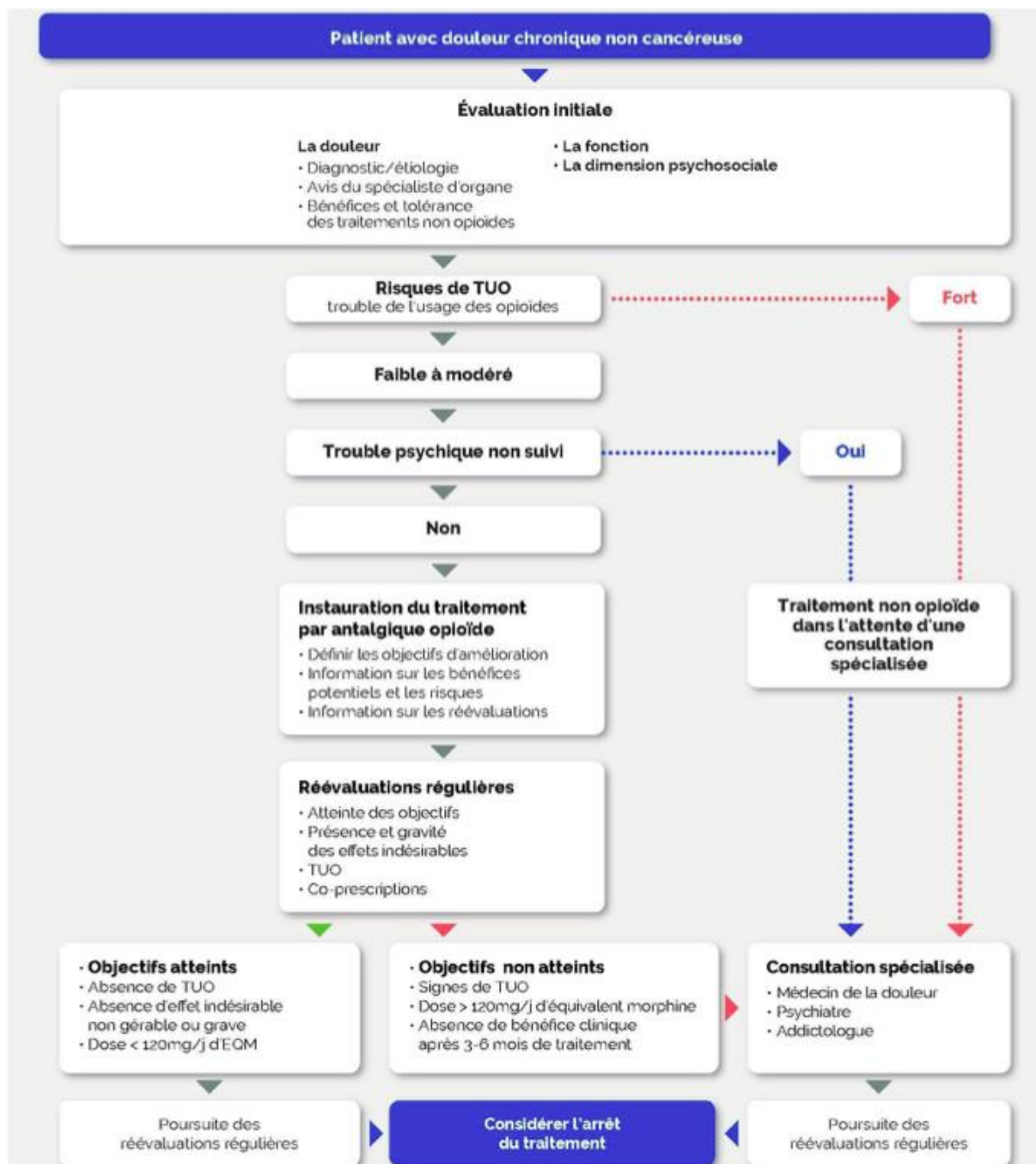


Figure 26: prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par traitement antalgique opioïde (110)

3-3-3 Vigilance du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine doit rester vigilant lorsqu'il délivre des médicaments opioïdes car c'est lui qui est en première ligne pour repérer les situations de mésusage, c'est-à-dire une utilisation non-conforme à la prescription (indication, dosage, voie d'administration, bénéficiaire) et détecter les situations d'addiction.

3-3-3-1 Ordonnances suspectes

Les médicaments opioïdes sont régulièrement cités dans les ordonnances suspectes que les pharmaciens d'officine signalent aux centres d'addictovigilance.

Une ordonnance dite « suspecte » est une ordonnance qui ne remplit pas tous les critères réglementaires et/ou médicaux nécessaires. Le rôle du pharmacien est donc majeur car l'identification de ces ordonnances repose essentiellement sur lui.

Ces ordonnances peuvent être des ordonnances falsifiées c'est-à-dire des ordonnances photocopiées, volées, scannées ou fabriquées sur ordinateur mais on peut aussi suspecter une ordonnance sur d'autres critères comme la rédaction non conforme à la législation, la calligraphie suspecte du prescripteur et l'incohérence de la prescription.

Les critères de suspicion peuvent aussi concerner une ordonnance valide qui a été modifiée après, avec le rajout d'un médicament, une modification de la posologie, du nombre de boîtes ou de la durée du traitement.

Les fautes d'orthographe ou une posologie anormale peuvent également faire penser à une ordonnance suspecte.

Les chevauchements sont aussi un critère d'identification d'ordonnances suspectes. Pour cela, il faut bien regarder l'historique de délivrance et/ou le dossier pharmaceutique du patient. C'est pourquoi, un refus de présentation de la carte vitale doit alerter le pharmacien.

L'enquête OSIAP 2020 (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible) dirigée par le centre d'addictovigilance de Toulouse qui est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées dans les officines, a permis de mettre en avant les principaux médicaments cités sur ces ordonnances. Cette investigation repose sur deux périodes d'enquêtes exhaustives de 4 semaines en mai et en novembre pendant lesquelles les pharmacies des réseaux CEIP (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) peuvent envoyer toutes les ordonnances qu'elles jugent suspectes.

Les spécialités antitussives contenant de la codéine arrivent en 2^{ème} position dans les médicaments les plus cités sur les ordonnances suspectes (23,2% en 2020 contre 19,9% en 2019), tandis que le tramadol seul ou associé au paracétamol se situe à la 4^{ème} place (12,3% en 2020 contre 11,6% en 2019) (figure 27). (124)

C'est la prégabaline qui est le médicament le plus cité en 2020 (26,7%). (124)

D'après l'enquête OSIAP 2020 les principaux critères d'identification des ordonnances suspectes étaient : la falsification c'est-à-dire des ordonnances fabriquées sur ordinateur ou photocopiées (86%), un élément de contexte comme le refus de présentation de la carte vitale (32%), les fautes d'orthographe (15,2%) ou une prescription non conforme (10,2%). (124)

Cette enquête permet également d'avoir un profil un peu plus précis des demandeurs qui seraient en majorité des hommes d'une trentaine d'années. (124)

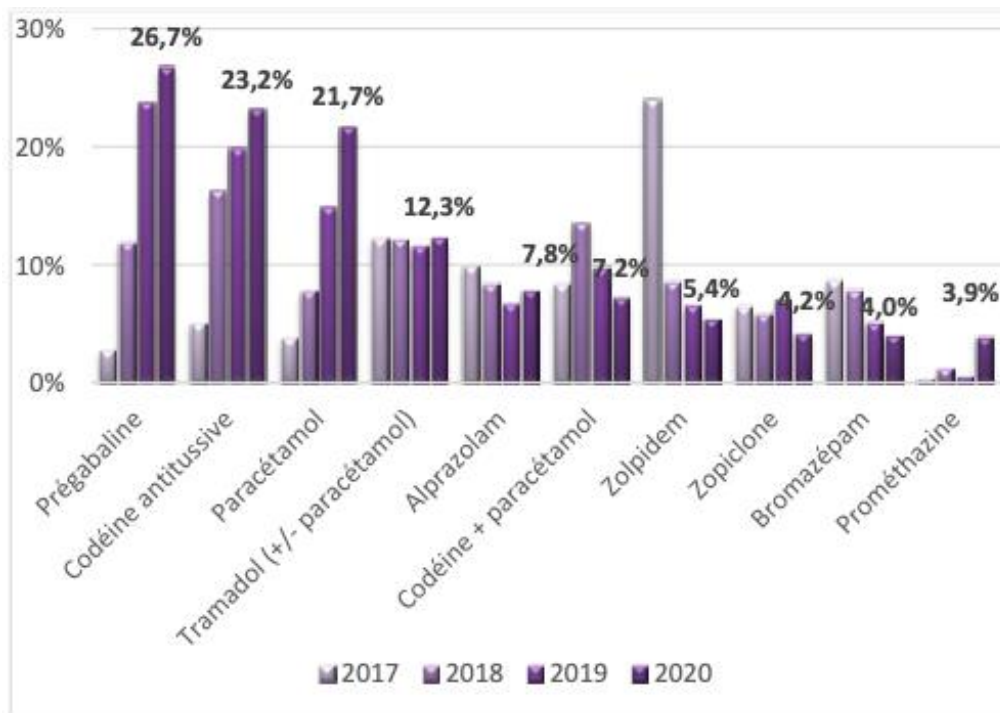


Figure 27: évolution du top 10 des médicaments cités depuis 2017 (124)

3-3-3-2 Interactions médicamenteuses

Le pharmacien doit surveiller qu'il n'y a pas d'interactions entre les différents traitements pris par le patient car le médecin n'est pas toujours au courant de tout l'historique. Il doit notamment être attentif si le patient prend des déprimeurs du système nerveux central comme les benzodiazépines ou les gabapentinoïdes (prégabaline et gabapentine). Dans les cas d'interactions majeures, il doit prévenir le médecin pour déterminer la conduite à tenir.

Il faut également que le pharmacien prévienne le patient que certains médicaments opioïdes comme l'Izalgi®, la Lamaline® ou l'Xprim® contiennent du paracétamol pour éviter un surdosage si le patient prend d'autres spécialités contenant du paracétamol en plus (toxicité hépatique).

Souvent les spécialités contenant un opioïde associé à du paracétamol sont prescrites en même temps que du paracétamol ; c'est pourquoi en fonction du dosage du paracétamol il faut rappeler au patient qu'il faut prendre l'un ou l'autre et que, si les deux traitements sont pris ensemble, il est nécessaire de diminuer la dose de paracétamol (500mg au lieu de 1000mg).

3-3-3-3 Troubles de l'usage des opioïdes

Pour déceler un trouble de l'usage des opioïdes, le pharmacien doit surveiller l'historique de délivrance et le dossier pharmaceutique quand le patient en possède un pour voir si le traitement est correctement pris.

Il doit être particulièrement attentif aux points suivants :

- Chevauchement d'ordonnances.
- Ordonnances suspectes.
- Nomadisme médical que ce soit pour les médecins ou les pharmacies.
- Comportement du patient : agressivité, refus de présenter la carte vitale, refus d'appeler le médecin prescripteur, impatience.
- Historique du patient (syndrome anxiodépressif, antécédents d'addiction, instabilité).

Il est également possible d'observer un usage détourné des opioïdes chez les patients qui disent le consommer pour se sentir mieux. Chez ces patients, les opioïdes sont utilisés dans un contexte anxiodépressif qui doit être traité par des médicaments adaptés et un suivi psychologique et/ou psychiatrique.

3-4 Structures spécialisées dans la prise en charge des addictions

Des structures spécialisées existent pour accueillir et aider les personnes en difficultés face à une conduite addictive. Il est possible de trouver une structure proche du domicile grâce à l'annuaire proposé par « Drogues Info Services ». (125)

3-4-1 Les CSAPA

Les CSAPA sont des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie qui regroupent depuis 2011 les anciens Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) et Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA). (126)

Ce sont des lieux d'écoute, d'information, de soins et d'accompagnement, destinés à des personnes ayant développé un comportement addictif vis-à-vis d'une substance licite détournée de son usage (médicaments psychotropes, méthadone, buprénorphine haut dosage), illicite (héroïne, cocaïne, cannabis, amphétamines) ou d'un comportement (jeu d'argent, sexe). (127,128)

Ces centres, qui sont financés par l'Assurance Maladie et portés par des associations ou établissements de santé publics, accueillent des personnes mineures et majeures (pas de critère d'âge) anonymement et gratuitement et sont présents dans tous les départements de France.

Les équipes des CSAPA sont pluridisciplinaires et regroupent des médecins addictologues, des psychiatres, des psychologues, des infirmier(e)s, des travailleurs sociaux ainsi que des secrétaires médico-sociales ; ce qui permet une prise en charge psychologique, sociale, éducative et médicale.

Le premier contact se fait via la secrétaire médico-sociale (téléphone ou en physique) qui oriente ensuite les personnes vers l'infirmier(e) ou les travailleurs sociaux pour un entretien d'accueil. Suite à cet entretien, l'ensemble de l'équipe se réunit pour décider de la prise en charge à proposer au consommateur (avec son accord).

Le suivi peut être court avec seulement quelques entretiens mais il peut aussi être beaucoup plus long et comporter des soins aigus comme un sevrage à l'hôpital ou un séjour en hôpital psychiatrique.

Les CSAPA essaient de répondre au mieux aux personnes dépendantes qui en font la demande pour les accompagner dans les meilleures conditions possibles dans leur projet de sevrage. Il est d'ailleurs possible d'opter pour un sevrage ambulatoire ou hospitalier (accueil dans un service partenaire) et le CSAPA peut poursuivre l'accompagnement pendant toute la durée du sevrage, et même après pour consolider l'arrêt de la consommation.

Les missions des CSAPA sont les suivantes :

- L'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale ainsi que l'orientation de la personne ou de son entourage.
- La réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives.

Les CSAPA s'adressent aux personnes qui peuvent avoir des comportements à risques à cause de leur addiction, que ce soit à cause du produit en lui-même, de ses modalités d'usage ou des circonstances de consommation.

- La prise en charge médicale (TSO), psychologique, sociale et éducative qui comprend le diagnostic, les prestations de soins, l'accès aux droits sociaux et l'aide à l'insertion ou à la réinsertion.

Les CSAPA peuvent accueillir les usagers en ambulatoire ou bien proposer des services de soins résidentiels qui peuvent être collectifs ou individuels. (127)

Ces dispositifs de soins résidentiels collectifs s'adressant à des personnes incapables de vivre seules, et dont l'accompagnement par le CSAPA seul est insuffisant, sont les suivants :

- Centres Thérapeutiques Résidentiels (CTR)

Ces centres aussi appelés centres post-cure sont des lieux de soins comprenant un hébergement collectif avec des durées de séjour pouvant aller jusqu'à un an.

Ces lieux permettent de consolider le sevrage ou le traitement de substitution pour aider la personne à se reconstruire individuellement (réinsertion sociale) et à retrouver une vie quotidienne équilibrée dans un cadre protégé.

- Communautés Thérapeutiques (CT)

Elles proposent des services de soins résidentiels avec un hébergement collectif. Les soins sont pris en charge par un groupe de résidents-pairs, et reposent sur la vie communautaire (activités de groupe, expression des émotions, interactions avec les pairs).

- Centres d'Accueil d'Urgence et de Transition (CAUT)

Ils proposent des séjours de courte durée afin de consolider ou mettre en place un projet de soin ou d'insertion. Ces centres peuvent notamment faire la transition entre le milieu carcéral et la proposition de soin adaptée à la personne.

A contrario, il existe des dispositifs de soins résidentiels individuels :

- Appartements Thérapeutiques (AT)

Ce sont des hébergements individuels qui permettent la réinsertion sociale du patient. Pendant leur séjour, les patients bénéficient d'un accompagnement thérapeutique, médical, psychologique et éducatif.

- Familles d'accueil

Ces dispositifs permettent à des personnes en situation d'addiction d'être hébergées dans des familles, leur permettant de retrouver un rythme de vie sain et de réapprendre les codes sociaux. Cette solution est particulièrement adaptée pour les personnes qui ne veulent pas intégrer une structure collective de soins résidentiels, mais qui ne souhaitent pas non plus vivre seules.

- Appartements de Coordination Thérapeutique (ACT)

Les ACT proposent un hébergement temporaire pour des personnes en situation de vulnérabilité psychologique et sociale qui ont besoin de soins et d'un suivi médical.

Ce type d'appartement permet d'assurer le suivi des soins, l'observance des traitements l'accompagnement psychologique et permet également d'accéder à une aide à l'insertion.

Ces dispositifs peuvent être utilisés pour toutes les personnes en situation de précarité touchées par une pathologie chronique invalidante (sida, hépatite, cancer, sclérose en plaque).

Les CSAPA proposent aussi d'accueillir l'entourage du patient sous la forme d'entretiens individuels, de couple ou de famille ou lors de rencontres collectives (groupes de parole). Des thérapies familiales peuvent aussi être proposées quand cela est jugé nécessaire par l'équipe médicale.

3-4-2 Les CAARUD

Les CAARUD sont des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues qui accueillent les usagers de drogues, sous réserve de respecter l'équipe et les autres usagers et de ne pas consommer sur place.

L'accueil est anonyme et gratuit comme dans les CSAPA et l'abstinence et le projet de sevrage ne sont pas exigés (accueil inconditionnel).

Bien qu'ayant pour la plupart des structures fixes pour accueillir les usagers, les CAARUD organisent également des interventions extérieures pour rencontrer les usagers de drogues qui ne fréquentent pas les centres d'accueil (rue, squat, prison).

Ces centres majoritairement financés par le fond de l'Objectif National des Dépenses de l'Assurance Maladie (ONDAM) sont portés par des associations ou des établissements publics de santé pouvant aussi gérer des CSAPA. Ils sont composés en grande majorité d'éducateurs et animateurs de prévention mais il peut aussi y avoir des infirmiers, des pairs (usagers ou ex-usagers), des assistants sociaux, des psychologues et des médecins.

Les CAARUD sont l'élément central de la politique de réduction des risques et des dommages (RdRD) en France puisqu'ils ont pour mission de diffuser les messages de prévention, de mettre à disposition le matériel de consommation à moindre risque, de proposer le dépistage des maladies infectieuses (VIH, VHC) et de soutenir les démarches d'accès aux droits. (129)

Ils s'adressent à des sujets vulnérables dont les consommations sont plus problématiques et moins maîtrisées que l'ensemble des consommateurs et qui s'exposent à des risques majeurs comme des surdoses mortelles, des intoxications, des maladies infectieuses (VIH, hépatite C) ou des infections diverses (abcès au point d'injection).

Les personnes se rendant dans les CAARUD ne sont pas forcément engagées dans une démarche de soins ce qui en fait souvent des usagers marginalisés se retrouvant dans des situations sociales précaires.

La mission principale des CAARUD est de prévenir et réduire les dommages sanitaires liés aux consommations et d'améliorer la situation sociale des usagers grâce notamment à la mise à disposition d'outils de prévention et de récupération du matériel usagé.

Pour cela, ils informent les usagers sur les risques des différentes substances et modes d'usage et distribuent du matériel stérile à usage unique (seringues, pipes à crack, matériel de sniff, kits d'injection et d'inhalation) (figure 28). Ils favorisent également l'accès aux soins et aux droits sociaux.

Les CAARUD occupent une position centrale dans la diffusion du matériel de prévention délivrant à eux seuls plus de la moitié (55%) des seringues aux usagers injecteurs. (130)

| Matériel d'injection | (en milliers d'unités) |
|--|-------------------------------|
| Seringues délivrées par le CAARUD à l'unité | 4 500 |
| Seringues délivrées par le CAARUD en kit* | 1 000 |
| Seringues distribuées par les pharmacies partenaires en kit* | 900 |
| Seringues délivrées via les automates du CAARUD en kit* | 400 |
| Nombre total de seringues distribuées par l'intermédiaire du CAARUD | 6 800 |
| Nombre de seringues récupérées par les CAARUD | 4 000 |
| Aiguilles | 400 |
| Cupules stériles | 2 400 |
| Filtres stériles | 1 700 |
| Eau (fliales de 5 ml) | 2 600 |
| Tampons alcoolisés | 2 700 |
| Matériel de sniff | (en milliers d'unités) |
| Petits carnets de feuilles | 600 |
| Sérum physiologique | 100 |
| Autre matériel lié au sniff | 14 |
| Matériel pour inhalation | (en milliers d'unités) |
| Doseurs | 100 |
| Embouts | 50 |
| Filtres crack | 30 |
| Carnets de feuilles « alu » | 250 |
| Lames | 20 |
| Grilles | 1 |
| Kits | 10 |
| Matériel de prévention des infections sexuellement transmissibles - IST | (en milliers d'unités) |
| Préservatifs masculins | 900 |
| Préservatifs féminins | 40 |
| Gel lubrifiant | 300 |
| Autre matériel RdRD distribué | (en milliers d'unités) |
| Crèmes | 250 |
| Lingettes | 200 |
| Brochures, flyers (CAARUD) | 180 |
| Éthylotests | 60 |
| Brochures, flyers (pharmacies partenaires) | 40 |
| Bouchons à oreilles | 20 |

Note : les données contenues dans le tableau ont été arrondies. * En nombre de seringues (chaque kit comporte deux seringues)
Source : ASA-CAARUD 2014, OFDT, DGS

Figure 28: mise à disposition du matériel de réduction des risques par l'intermédiaire des CAARUD en 2014 (130)

Les kits d'injection sont également disponibles dans les pharmacies au prix de vente de un euro. (131)

Ces kits étaient inchangés depuis 1996 mais l'Union Européenne a demandé une mise en concurrence pour tout ce qui concernait les services économiques d'intérêt général (SIEG).

Le ministère de la santé a finalement retenu de nouvelles troussees mises à disposition depuis le 1^{er} octobre 2022 pour remplacer les kits (distribution associative) et les stéribox (vendues en pharmacie) (131,132).

Ces nouvelles troussees appelées « Kit Exper' » sont disponibles en deux versions contenant soit deux seringues d'1 mL, soit une seringue de 2 mL ; ils ont subi quelques changements (figure 29) :

- Suppression du préservatif et des tampons d'alcool qui n'étaient pas utilisés par les usagers.
- Ajout de lingettes à la chlorhexidine alcoolique (pour la désinfection des mains et du point d'injection).
- Ajout de filtres à membrane de porosité inférieure ou égale à 0,22 µm (en plus des filtres existant).
- Remplacement de la cupule par une cupule plus grande avec manchon en plastique pour éviter les brûlures.

Kit Exper' 1ml

Ce Kit est conforme aux nouvelles réglementations ministérielles de sécurité sanitaire, selon les travaux d'équipes de recherches, de professionnels de la réduction des risques et de représentants des usagers.

Pour 2 injections, il contient :



4 lingettes antiseptiques

levuricides, bactéricides et virucides (Hépatite C et virus enveloppés).
2 pour la désinfection des mains, 2 pour la désinfection du point d'injection.



2 cupules 5ml

avec manchon prémonté pour vos préparations.



2 fioles d'eau PPI 5ml

pour diluer votre produit.



2 Seringues BD microfine

stériles, Aiguille 29G, celles que vous connaissez.



2 filtres universels

Sa membrane à 0,22µ permet de filtrer bactéries, champignons et particules. Il ne retient pas de produit quand on le rince.



2 filtres coton



2 tampons secs

pour stopper le saignement après injection.



www.edec-france.fr
Tél : 04 73 39 41 80

Kit Exper' 1ml - 01 44 21 28 81 - NE PAS JETER DANS LA Poubelle Publique

KitExper' existe aussi en 2ml / 1 injection

Figure 29: description d'une trousse Kit Exper' (132)

Au-delà d'accueillir les usagers de drogues et de les informer, le défi majeur d'un CAARUD reste d'établir un lien durable avec eux. Pour cela, l'ensemble des CAARUD propose dans la plupart des cas un espace d'accueil et de repos, de la nourriture, un accès au téléphone et à internet, des espaces sanitaires permettant de prendre une douche et des laveries.

Ces centres peuvent aussi proposer des activités d'accompagnement à caractère social comme de rétablir ou maintenir les droits sociaux, chercher un logement, une formation ou un emploi.

Cependant, les CAARUD ont quelques limites comme leur disparité géographique (surtout présents dans les grandes villes), leurs horaires peu homogènes ainsi que la présence inégale de toutes les professions médicales (peu de médecins).

3-4-3 Les CJC

Les CJC sont des Consultations Jeunes Consommateurs qui accueillent principalement des jeunes de 12 à 25 ans gratuitement et anonymement avec toutes les problématiques d'addiction comme l'alcool, le cannabis, les jeux vidéo, internet... (128,133)

Les CJC se situent au carrefour des problématiques de la jeunesse et des addictions ; leur pratique est donc tournée vers les problématiques plus spécifiques de l'adolescence.

Ce dispositif a été mis en place pour recevoir un public au début de ses expériences de consommation et qui ne se considère par forcément comme malade.

Ces lieux pluridisciplinaires qui permettent d'évoquer les habitudes de consommation, sans stigmatisation, s'appuient sur le savoir-faire de professionnels de l'addiction et sur le travail fait avec les familles ainsi que leur entourage. Les professionnels présents dans ces consultations sont spécifiquement formés à l'accueil des jeunes et de leur entourage, notamment les parents qui peuvent être présents lors des consultations en fonction du souhait du jeune qu'il soit mineur ou non.

Un jeune mineur peut venir sans accompagnateur ; s'il souhaite être accompagné, cela est également possible. Dans le cas où le médecin voudrait mettre un traitement en place avec l'accord du mineur (dans les CSAPA), si celui-ci s'oppose à ce que ses représentants légaux donnent leur accord et en soient informés, le médecin peut quand même mettre en place un traitement, mais la personne mineure devra se faire accompagner de la personne majeure de son choix. (134)

L'objectif principal est de faire le point avec l'adolescent ou le jeune adulte sur ses habitudes de consommation et ses conséquences, son état psychologique et son environnement familial afin de mettre en place des actions avant que la consommation ne devienne problématique.

Ces consultations sont présentes sur l'ensemble du territoire français et se déroulent au sein des CSAPA ou dans les lieux spécialisés dans l'accueil des jeunes.

L'entourage peut être reçu dans ces lieux pour parler et avoir des informations sur les produits consommés par leur proche.

3-4-4 Et à Nantes ?

A Nantes, deux associations existent pour prendre en charge les addictions. Il y a les Apsyades qui proposent des missions dans les domaines de l'addictologie et de la psychiatrie ainsi que Oppelia le Triangle qui gère deux établissements médico-sociaux.

3-4-4-1 Les Apsyades

Cette association est aujourd'hui composée de 4 établissements qui sont les suivants :(134)

- Les Consultations Médico-Psychologiques (CMPEA) qui sont un lieu de prévention, de soins et d'orientation pour les enfants en difficulté psychologique, de la naissance à l'adolescence. L'accompagnement des familles y est également possible.
- La Chicotière : centre de postcure psychiatrique qui accompagne et soigne les jeunes adultes souffrant de troubles psychiques pour leur permettre d'accéder à une autonomie suffisante en vue de leur réinsertion sociale.

- Les Soins Médicaux et de Réadaptation en Addictologie La Baronnais (SMRa) qui dispensent des soins spécialisés en addictologie, en hospitalisation complète et à temps partiel.
- Le Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) qui est constitué de 7 antennes et de 1 consultation de proximité sur tout le département de Loire-Atlantique.
Chaque antenne présente sur le territoire de Loire-Atlantique propose des Consultations Jeunes Consommateurs pour les jeunes et leur entourage.
Ces différentes antennes se trouvent à Nantes (Nantes centre et Nantes nord), Rezé, Ancenis, Châteaubriant, Nort sur Erdre, Pornic et Clisson.

Dans le parcours de soin du patient, il est tout à fait possible qu'il ne soit pas pris en charge uniquement par le CSAPA. Parfois, certains patients ont besoin d'être également hospitalisés, au début ou au cours de leur prise en charge, et de revenir ensuite vers le CSAPA. Aucun parcours de soin ne ressemble à un autre car tous les profils de patients sont différents et ils n'auront pas tous les mêmes besoins.

3-4-4-2 Oppelia le Triangle

Le Triangle qui est présent à Nantes gère un CSAPA et un CAARUD (l'Acôthé).

Le CSAPA est notamment composé de : (135)

- Un service ambulatoire et d'accompagnement de toutes les addictions que ce soit pour les usagers ou leur entourage.
- Un service résidentiel avec 4 appartements thérapeutiques et 2 appartements thérapeutiques de transition en colocation destinés à un public sortant de prison.
- Une Consultation Jeunes Consommateurs.
- Un dispositif d'intervention précoce et de prévention (Le Pass'AJE).
- Un Groupe Ressource qui est une fonction support auprès des partenaires du territoire (information, sensibilisation, formation).

CONCLUSION

La crise des opioïdes que subit actuellement, et depuis plusieurs années les Etats-Unis, doit rester dans l'esprit des professionnels de santé français. Même si les conditions de prescription et d'obtention de ces médicaments ne sont pas les mêmes en France, il est important de rester vigilant pour ne pas connaître le même fléau.

Bien que certains facteurs de risques prédisposent à développer une addiction aux opioïdes, celle-ci peut toucher n'importe qui. Les addictions aux opioïdes peuvent être multiformes et avoir des origines diverses. Le pharmacien a un rôle de prévention ; il est primordial d'informer les patients des risques de ces traitements et d'insister sur le fait qu'ils doivent être pris correctement. De plus, même si le risque semble parfois faible il est important de parler de la naloxone prête à l'emploi, car elle peut sauver des vies.

Le pharmacien d'officine est aujourd'hui le premier interlocuteur du patient dans son parcours de soin. C'est pourquoi il est important de tisser un lien de confiance avec ce dernier pour l'accompagner au mieux dans la prise en charge de ses traitements et l'orienter, si besoin, vers des structures spécialisées.

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1: récolte de l'opium par raclage du latex qui s'écoule des incisions faites dans la capsule (3) | 5 |
| Figure 2: coupe transversale de la moelle épinière (14) | 9 |
| Figure 3: anatomie des nocicepteurs (13) | 10 |
| Figure 4: voies ascendantes et descendantes du message douloureux (12) | 12 |
| Figure 5: circuit de la douleur de la périphérie vers le cerveau (7) | 13 |
| Figure 6: échelle analgésique de l'OMS pour traiter la douleur cancéreuse (26) | 16 |
| Figure 7: peptides opioïdes endogènes et récepteurs opioïdes (32) | 19 |
| Figure 8: mécanisme d'action des récepteurs aux opioïdes (35) | 22 |
| Figure 9: modulation opioïde de la signalisation et de la transmission synaptique (31) | 23 |
| Figure 10: les antalgiques opioïdes pouvant être utilisés chez l'enfant (56) | 34 |
| Figure 11: principaux antalgiques opioïdes consommés en France en 2017 (56) | 36 |
| Figure 12: consommation du tramadol en ville entre 2006 et 2017 (56) | 36 |
| Figure 13: consommation des opioïdes faibles en ville en France (56) | 37 |
| Figure 14: quartier de Kensington à Philadelphie en Pennsylvanie (58) | 41 |
| Figure 15: médicaments les plus cités dans l'enquête OSIAP de 2016 à 2019 (67) | 45 |
| Figure 16: mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés (internalisation et désensibilisation des récepteurs) (74) | 49 |
| Figure 17: échelle POMI (81) | 53 |
| Figure 18: triangle multifactoriel de Claude Olievenstein (83) | 55 |
| Figure 19: Opioid Risk Tool (66) | 57 |
| Figure 20: spray nasal Nyxoid (116) | 71 |
| Figure 21: mode d'emploi du Nyxoid spray nasal (117) | 71 |
| Figure 22: kit Prenoxad avec la seringue (1), les deux aiguilles (2), la notice (3) contenus dans une boîte en plastique solide (4) (118) | 73 |
| Figure 23: recto verso de la carte patient donnée avec le kit Prenoxad (119) | 74 |
| Figure 24: mise en position latérale de sécurité (PLS) (121) | 76 |
| Figure 25: prise en charge d'une douleur aiguë par traitement antalgique opioïde (110) | 81 |
| Figure 26: prise en charge d'une douleur chronique non cancéreuse par traitement antalgique opioïde (110) | 82 |
| Figure 27: évolution du top 10 des médicaments cités depuis 2017 (124) | 84 |
| Figure 28: mise à disposition du matériel de réduction des risques par l'intermédiaire des CAARUD en 2014 (130) | 89 |
| Figure 29: description d'une trousse Kit Exper' (132) | 91 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1: facteurs de risque de dépression respiratoire (48) | 30 |
| Tableau 2: tableau récapitulatif des conditions de délivrance des stupéfiants (64) | 43 |
| Tableau 3: tableau récapitulatif des conditions de délivrance des assimilés stupéfiants (65) | 44 |

BIBLIOGRAPHIE

1. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/>
2. Institut National du Cancer. Définition opioïde [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/O/opioide>
3. Le Figaro. Les dérivés de l'opium, des molécules antidouleur au potentiel addictif très fort [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://sante.lefigaro.fr/article/les-derives-de-l-opium-des-molecules-antidouleur-au-potentiel-addictif-tres-fort/>
4. Les stupéfiants étaient-ils courants au Moyen-Orient dès l'Antiquité ? – Un si Proche Orient [Internet]. Disponible sur: <https://www.lemonde.fr/blog/filiu/2021/02/28/les-stupefiants-etaient-ils-courants-au-moyen-orient-des-lantiquite/>
5. Larousse É. Définitions : laudanum - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/laudanum/46414>
6. Définition de laudanum | Dictionnaire français [Internet]. La langue française. Disponible sur: <https://www.lalanguefrancaise.com/dictionnaire/definition/laudanum>
7. Futura. Qu'appelle-t-on la guerre de l'opium ? [Internet]. Futura. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/questions-reponses/epoque-contemporaine-quappelle-t-on-guerre-opium-5503/>
8. Seconde guerre de l'opium [Internet]. Disponible sur: https://chine.in/guide/https://chine.in/guide/seconde-guerre-opium_1638.html
9. Wikipedia. Opium. In: Wikipédia [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Opium&oldid=193753367>
10. Actualité - Antalgiques opioïdes : l'ANSM publie un état des lieux de la consommation en France - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/antalgiques-opioides-lansm-publie-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-france>
11. La douleur - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur>
12. Beaulieu P. Anatomie et physiologie de la douleur (aiguë et chronique). :93.
13. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. J Clin Invest [Internet]. 1 nov 2010;120(11):3760-72. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2964977/>
14. Corne postérieure. In: Wikipédia [Internet]. 2019. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Corne_post%C3%A9rieure&oldid=165812854
15. Neal MJ, Depovere P. Pharmacologie médicale. 6e éd. Louvain-la-Neuve [Paris]: De Boeck supérieur; 2017.
16. Physiopathologie de la douleur chronique par Bernard CALVINO [Internet]. CAPDouleur. 2019. Disponible sur: <https://www.capdouleur.fr/physiopathologie-de-la-douleur-chronique-par-bernard-calvino/?locale=fr>
17. Harding EK, Fung SW, Bonin RP. Insights Into Spinal Dorsal Horn Circuit Function and Dysfunction Using Optical Approaches. Front Neural Circuits [Internet]. 12 juin 2020;14:31. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303281/>
18. Les bénéfiques de la neurostimulation électrique transcutanée - TENS [Internet]. Subli-med.fr. Disponible sur: <https://subli-med.fr/douleur-chronique-neurostimulation-electrique-transcutanee-tens/>
19. Les fibres nerveuses « nociceptives »: les fibres C et A Delta et leur fonction [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013. Disponible sur: <https://palli-science.com/manuel-de-la-douleur/les-fibres->

nerveuses-nociceptives-les-fibres-c-et-a-delta-et-leur-fonction

20. INSERM. Douleur · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
21. Les causes de la douleur [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/douleurs-fievres/prise-charge-douleur/causes.html>
22. Les douleurs par excès de nociception - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/les-douleurs-par-exces-de>
23. Les douleurs neurogènes ou neuropathiques - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/les-douleurs-neurogenes-ou>
24. GAUTIER JM. Webconférence interclud occitanie [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:GIaVGGxNzVUJ:https://www.interclud-occitanie.fr/DesktopModules/NBright/NBrightMod/XmlConnector.ashx%3Fcmd%3Ddownloadfile%26fileindex%3D1%26itemid%3D2601%26%26downloadname%3DWebconf%25C3%25A9rence_01122020_V2.pdf&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=safari
25. Soulager la douleur avec des antalgiques [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/utiliser-antalgiques>
26. Vargas-Schaffer G. L'échelle analgésique de l'OMS convient-elle toujours? Can Fam Physician [Internet]. juin 2010;56(6):e202-5. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902955/>
27. les-anti-douleurs.pdf [Internet]. [cité 25 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ahfmc.fr/wp-content/uploads/2015/03/les-anti-douleurs.pdf>
28. Bougouin-Kuhn D. Les traitements médicamenteux antalgiques. :41.
29. Calvino B. L'hyperalgésie induite par les opioïdes. Douleurs Eval - Diagn - Trait [Internet]. 1 oct 2013 [cité 26 oct 2022];14(5):226-33. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1624568713001157>
30. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr [Internet]. janv 2010;68(1):3-11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444724/>
31. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. Annu Rev Neurosci [Internet]. 8 juill 2018;41:453-73. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6428583/>
32. Opioïdes endogènes et récepteurs opioïdes [Internet]. Palli-Science : site officiel de formation en soins palliatifs et oncologie de 1ère ligne. 2013. Disponible sur: <https://palli-science.com/content/opioides-endogenes-et-recepteurs-opioides>
33. Valentino RJ, Volkow ND. Untangling the complexity of opioid receptor function. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. déc 2018;43(13):2514-20.
34. Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: Structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. Eur J Pharmacol. 15 sept 2015;763(Pt B):206-13.
35. Nguyen A. Pharmacologie des opioïdes [Internet]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/2018/11/9.Opioi%CC%88des.pdf>
36. HANOUNE J. Approche moléculaire de l'action des opiacés [Internet]. Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2535/1994_11_1116.pdf?sequence=1
37. Camilleri M, Lembo A, Katzka DA. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits. Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am

- Gastroenterol Assoc [Internet]. sept 2017;15(9):1338-49. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5565678/>
38. Benyamin R. Opioid Complications and Side Effects. Pain Physician [Internet]. 14 mars 2008;2s;11(3;2s):S105-20. Disponible sur: <https://painphysicianjournal.com/current/pdf?article=OTg1&journal=42>
 39. Commission de la transparence / RIZMOIC 200 microgrammes pour la CIO [Internet]. [cité 14 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19544_RIZMOIC_PIC_INS_AvisDef_CT19544.pdf
 40. Effets secondaires des opioïdes - Soulager avec des médicaments [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Douleur/Soulager-avec-des-medicaments/Effets-secondaires-des-opioides>
 41. NERON A. Les effets indésirables des opioïdes [Internet]. Disponible sur: <https://lemedecinquebec.org/Media/74678/059-066NERON1202.pdf>
 42. Oxycodone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oxycodone-6329.html>
 43. Tramadol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
 44. Seccareccia D, Gebara N. Prurit en soins palliatifs. Can Fam Physician [Internet]. sept 2011 [cité 15 juin 2022];57(9):e316-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3173438/>
 45. Zylicz Z, Krajnik M, Sorge AA van, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. J Pain Symptom Manage [Internet]. 1 déc 2003;26(6):1105-12. Disponible sur: [https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924\(03\)00435-4/fulltext](https://www.jpmsjournal.com/article/S0885-3924(03)00435-4/fulltext)
 46. Morphine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 13 déc 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/morphine-5636.html>
 47. Gallagher R. Éliminer les symptômes sans éliminer le patient. Can Fam Physician [Internet]. juin 2010;56(6):e210-2. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2902960/>
 48. Mise-au-point-surveillance-opioïdes-en-Post-Op-SFAR-SFETD [Internet]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2021/02/2020-08-Mise-au-point-surveillance-opio%C3%AFdes-en-Post-Op-SFAR-SFETD.pdf>
 49. Bruera E, Paice JA. Cancer Pain Management: Safe and Effective Use of Opioids. Am Soc Clin Oncol Educ Book [Internet]. mai 2015;(35):e593-9. Disponible sur: https://ascopubs.org/doi/10.14694/EdBook_AM.2015.35.e593
 50. Méthadone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methadone-6305.html>
 51. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. 2e éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck supérieur; 2018. (Prépa pharma).
 52. boss. Codéine, oxycodone, tramadol et le cytochrome CYP2D6 : attention aux métabolites actifs ! [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2020 [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/codeine-oxycodone-tramadol-et-le-cytochrome-cyp2d6-attention-aux-metabolites-actifs/>
 53. Antalgiques et grossesse (CRAT) [Internet]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=18
 54. Antalgiques et allaitement (CRAT) [Internet]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=853
 55. Médicaments antidouleurs opioïdes : une prescription sous surveillance [Internet]. vie-publique.fr. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/en-bref/284703-medicaments->

antidouleurs-opioides-une-prescription-sous-surveillance

56. ANSM. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. févr 2019;

57. DTA [Internet]. Addictovigilance. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/dta/>

58. Opiacés : portrait d'une Amérique à la dérive. Le Monde.fr [Internet]. 21 mars 2019; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/m-le-mag/article/2019/03/21/opiaces-portrait-d-une-amerique-a-la-derive_5439083_4500055.html

59. « J'ai expliqué à un médecin qu'il n'y avait pas de dose plafond » : comment les opiacés ont drogué les Etats-Unis. Le Monde.fr [Internet]. 31 janv 2020; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/economie/article/2020/01/31/opioid-files-dans-l-envers-du-decor-de-l-industrie-pharmaceutique_6027868_3234.html

60. Crise des opiacés aux Etats-Unis : CVS, Walgreens et Walmart vont payer plusieurs milliards de dollars pour solder les poursuites. Le Monde.fr [Internet]. 2 nov 2022; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2022/11/02/crise-des-opiaces-aux-etats-unis-cvs-walgreens-et-walmart-vont-payer-plusieurs-milliards-de-dollars-pour-solder-les-poursuites_6148240_3210.html

61. États-Unis : la crise des opioïdes comme révélateur social et... politique [Internet]. vih.org. Disponible sur: <https://vih.org/20210322/etats-unis-la-crise-des-opioides-comme-revelateur-social-et-politique/>

62. Aux États-Unis, un logiciel poussait les médecins à prescrire des opioïdes [Internet]. parismatch.be. 2020. Disponible sur: <https://parismatch.be/actualites/sante/367096/aux-etats-unis-un-logiciel-poussait-les-medecins-a-prescrire-des-opioides>

63. Meddispar - 3400930176870 - TRAMADOL ALMUS [Internet]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/TRAMADOL-ALMUS-50-B-30/\(type\)/name/\(value\)/tramadol/\(cip\)/3400930176870#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/TRAMADOL-ALMUS-50-B-30/(type)/name/(value)/tramadol/(cip)/3400930176870#nav-buttons)

64. Meddispar - tableau récapitulatif des conditions de délivrance des stupéfiants [Internet]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Actualites/2022/Nouveau-sur-Meddispar-un-tableau-recapitulatif-des-conditions-de-delivrance-des-stupefiants/\(medicament\)/3679#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Actualites/2022/Nouveau-sur-Meddispar-un-tableau-recapitulatif-des-conditions-de-delivrance-des-stupefiants/(medicament)/3679#nav-buttons)

65. Meddispar - Conditions de délivrance des médicaments assimilés stupéfiants [Internet]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>

66. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2022. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215131/fr/bon-usage-des-medicaments-opioides-antalgie-prevention-et-prise-en-charge-du-trouble-de-l-usage-et-des-surdoses

67. OSIAP - résultat enquête 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/26/20210325-osiap-resultats-enquete-2019.pdf>

68. Robinet S, Serrie A, Astruc N. Opioides et risques addictifs. Quelle est la situation en France ? Que faire pour limiter les risques ? Douleurs Éval - Diagn - Trait [Internet]. avr 2019;20(2):45-50. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S162456871930037X>

69. Tolérance – Dépendance [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance>

70. Le circuit de la récompense [Internet]. Planet-Vie. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/animaux/systeme-nerveux-et-systeme-hormonal/le-circuit-de-la-recompense>

71. INSERM. Médicaments psychotropes: consommations et pharmacodépendances

[Internet]. Disponible sur:

https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/Chapitre_12.html

72. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr* [Internet]. janv 2010 [cité 17 déc 2022];68(1):3-11. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444724/>

73. Praveen KT, Law F, O'Shea J, Melichar J. Opioid dependence. *BMJ Clin Evid*

[Internet]. 20 sept 2011;2011:1015. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275107/>

74. Marie N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes.

Réanimation [Internet]. oct 2009;18(7):626-32. Disponible sur:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1624069309001339>

75. Respadd. Médicaments antalgiques opioïdes [Internet]. Disponible sur:

<https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opioides-1.pdf>

76. Auriacombe M. 6 LE CRAVING : MARQUEUR DIAGNOSTIQUE ET PRONOSTIQUE DES ADDICTIONS ?

77. Qu'est-ce qu'une addiction ? | MILDECA [Internet]. Disponible sur:

<https://www.drogues.gouv.fr/quest-ce-quune-addiction>

78. Emmanuel N. Diagnostic du trouble de l'usage d'opioïdes.

79. CIM-10 et CIM-11 – Lexique de la prévention - infodrog.ch [Internet]. Disponible sur:

<https://www.infodrog.ch/fr/ressources/lexique-de-la-prevention/cim-10-et-cim-11.html>

80. Validation de l'échelle de mésusage des prescriptions d'opioïdes (POMI) en version française [Internet]. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/validation-de-lechelle-de-mesusage-des-prescriptions-dopioides-pomi-en-francais/>

81. Echelle POMI [Internet]. OFMA. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-pomi/>

82. Addiction | GREA - Groupement Romand d'Etudes des Addictions [Internet]. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.grea.ch/dossiers/addiction?page=1>

83. Tabac [Internet]. Infor-Drogues asbl. [cité 3 janv 2023]. Disponible sur:

<https://infordrogues.be/informations/produits/tabac/>

84. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur:

https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution

85. opiacés_recos.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/opiacés_recos.pdf

86. Meddispar - 3400938197693 - BUPRENORPHINE ARROW [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/BUPRENORPHINE-ARROW-4-B-7/\(type\)/name/\(value\)/buprenorphine/\(cip\)/3400938197693#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/BUPRENORPHINE-ARROW-4-B-7/(type)/name/(value)/buprenorphine/(cip)/3400938197693#nav-buttons)

87. Buprénorphine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/buprenorphine-6272.html>

88. Ducharme S, Fraser R, Gill K. Mise à jour sur l'utilisation clinique de la buprénorphine. *Can Fam Physician* [Internet]. janv 2012;58(1):e9-14. Disponible sur:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3264025/>

89. Notion d'agoniste [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/34-relations-concentration-effets/67-notion-d-agoniste>

90. Affinité, puissance, efficacité d'un agoniste (opioïde) : que recouvrent ces termes ? [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-addictions/affinite-puissance-efficacite-agoniste-opioi-que-recouvrent-ces-termes>

91. Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual -

- Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63025935&typedoc=R>
92. OROBUPRE 2 mg lyoph oral [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/orobupre-2-mg-lyoph-oral-187799.html>
 93. Meddispar - 3400937914628 - METHADONE AP-HP [Internet]. Disponible sur: [https://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-1-B-7/\(type\)/name/\(value\)/methadone/\(cip\)/3400937914628#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-1-B-7/(type)/name/(value)/methadone/(cip)/3400937914628#nav-buttons)
 94. D033_SRAEAddicto-MAJPlaquette-Methadone-A5-Fsstraits2.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: https://srae-addicto-pdl.fr/wp-content/uploads/2022/09/D033_SRAEAddicto-MAJPlaquette-Methadone-A5-Fsstraits2.pdf
 95. Emmanuel N. Traitement du trouble de l'usage d'opioïdes. :8.
 96. ct-5198_methadone.pdf [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-5198_methadone.pdf
 97. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 20 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63009443&typedoc=R>
 98. Actualité - Méthadone : les précautions à prendre pour éviter le surdosage - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/methadone-les-precautions-a-prendre-pour-eviter-le-surdosage>
 99. Resultats-DRAMES-2020.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/11/Resultats-DRAMES-2020.pdf>
 100. Resultats-DRAMES-2020.pdf [Internet]. [cité 15 mars 2023]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/11/Resultats-DRAMES-2020.pdf>
 101. 20211027-marr-methadoneaphpsirop-gelule-brochure-patient-02-2021-10.pdf [Internet]. [cité 17 janv 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/27/20211027-marr-methadoneaphpsirop-gelule-brochure-patient-02-2021-10.pdf>
 102. Méthadone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/methadone-6305.html>
 103. Plaquette-oppidum-2021.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/09/Plaquette-oppidum-2021.pdf>
 104. communique_association_addictovigilance_methadone_14_avril_2020.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/spip/pdf/communique_association_addictovigilance_methadone_14_avril_2020.pdf
 105. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R>
 106. Méthadone : rappel des règles de bon usage, suite au décès de 2 enfants [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28389-methadone-rappel-des-regles-de-bon-usage-suite-au-deces-de-2-enfants.html>
 107. Information de sécurité - Décès d'enfants suite à l'ingestion a - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/deces-denfants-suite-a-lingestion-accidentelle-de-methadone-rappels-des-regles-de-bon-usage>
 108. Emmanuel N. De la prévention du trouble de l'usage et des surdoses à la prise en charge des surdoses d'opioïdes. :5.
 109. EarthWorks T. Prenoxade Injection [Internet]. Disponible sur: https://prenoxad.fr/reco_opioides.pdf
 110. reco_opioides.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/reco_opioides.pdf
 111. prenoxad-brochure-professionnels-19.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible

- sur: <https://prenoxad.fr/downloads/prenoxad-brochure-professionnels-19.pdf>
112. La naloxone [Internet]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/la-naloxone>
113. Naloxone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/naloxone-8896.html>
114. Actualité - Surdosage et overdose d'opioïdes : point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/surdosage-et-overdose-dopioïdes-point-sur-loffre-therapeutique-de-la-naloxone-en-france>
115. MARR - Naloxone - ANSM [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/naloxone-1>
116. NYXOID® nasal spray by Mundipharma [Internet]. Disponible sur: <https://nyxoid.com.au/>
117. guide de formation nyxoid ansm.pdf.
118. PRENOXAD_Brochure-patient_patient_Version-2_2022_06.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: https://www.ethypharm.fr/wp-content/uploads/2022/06/PRENOXAD_Brochure-patient_patient_Version-2_2022_06.pdf
119. carte-patient.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.prenoxad.fr/downloads/carte-patient.pdf>
120. Position PLS : indications, étapes, gauche ou droite ? [Internet]. Disponible sur: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2735581-pls-indications-etapes-gauche-ou-droite-position-definition/>
121. CHARRIOT C. Prévention premiers secours - Perte de connaissance sans arrêt cardio-respiratoire [Internet]. Little Goat. Disponible sur: <http://little-goat.over-blog.com/2021/12/prevention-premiers-secours-perde-de-connaissance-sans-arret-cardio-respiratoire.html>
122. L'héroïne [Internet]. Disponible sur: <https://www.camh.ca/fr/info-sante/index-sur-la-sante-mentale-et-la-dependance/1%e2%80%99h%c3%a9ro%c3%afne>
123. Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents. [Internet]. Addictovigilance Paris. 2014. Disponible sur: <https://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drank-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/>
124. Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2020.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2023]. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/12/Resultats-nationaux-de-lenquete-OSIAP-2020.pdf>
125. Adresses utiles [Internet]. Drogues Info Service. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Adresses-utiles>
126. BORDEAUX : CENTRE DE SOINS SPECIFIQUES POUR TOXICOMANES (CSST) - Centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) - Contacts et Informations [Internet]. Disponible sur: <https://annuaire.action-sociale.org/?p=centre-de-soins-specifiques-pour-toxicomanes--csst--330021908&details=caracteristiques>
127. CSAPA [Internet]. intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/orienter/vers-qui-orienter/csapa/>
128. Les CSAPA et CAARUD [Internet]. Site de solidarités et d'entraides destiné aux personnes concernées par le handicap psychique. Disponible sur: <http://www.solidarites-usagerspsy.fr/se-soigner/structures-medicales-et-medico-sociales/csapa-et-caarud-pour-les-problemes-addictifs/>
129. La réduction des risques et des dommages [Internet]. Disponible sur: <https://addictions-france.org/la-prevention/reduction-risques-dommages/>

130. eftxcdwa.pdf [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxcdwa.pdf>
131. Kit Expert', la nouvelle trousse de prévention destinée à la réduction des risques | MILDECA [Internet]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/kit-expert-la-nouvelle-trousse-de-prevention-destinee-la-reduction-des-risques>
132. Gaubert M. De nouveaux kits d'injection à partir du 1er octobre 2022 [Internet]. Fédération Addiction. 2022. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/actualites/de-nouveaux-kits-dinjection-a-partir-du-1er-octobre-2022/>
133. CSAPA - Soins de suite et réadaptation en addictologie - Les Apsyades [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.lesapsyades.fr/addictologie/csapa>
134. Livret-daccueil-CSAPA-Version-30-Janvier-2023-1.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.lesapsyades.fr/wp-content/uploads/2023/02/Livret-daccueil-CSAPA-Version-30-Janvier-2023-1.pdf>
135. Oppelia Le Triangle – Oppelia [Internet]. Disponible sur: <https://www.oppelia.fr/structure/le-triangle/>
136. NYXOID® nasal spray by Mundipharma [Internet]. Disponible sur: <https://nyxoid.com.au/>

Nom – Prénoms : **Roturier Lisa**

Titre de la thèse : **ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA PHARMACODEPENDANCE AUX OPIACES**

Résumé de la thèse :

Le développement d'un trouble de l'usage des opioïdes résulte en partie de la pharmacologie de ces derniers, mais aussi des caractéristiques psychologiques et environnementales du sujet. Nous aborderons dans cette thèse le système monoaminergique impliqué dans les addictions, notamment au travers du système de la récompense ainsi que la sphère psychologique du patient. Nous verrons également le rôle que peut avoir le pharmacien d'officine au travers de la dispensation des médicaments de substitution aux opioïdes (méthadone et buprénorphine) ainsi que sa place centrale en termes de prévention. Nous verrons également les structures et les différents outils intervenant dans le parcours de soin du patient.

MOTS CLES :

PHARMACOLOGIE ; OPIOIDES ; METHADONE ; BUPRENORPHINE ; PHARMACIEN

JURY

PRESIDENTE : Dr Catherine Roullier, Maître de Conférences de Pharmacognosie et Phytothérapie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Nantes Université

ASSESEURS : Dr Catherine Rabu, Maître de Conférence de Pharmacologie et Pharmacocinétique UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Nantes Université

Dr Marie-Hélène Quancard, Pharmacien d'officine, Nantes