

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 14 décembre 2022 à POITIERS
par Monsieur MULLER Mathieu
05/04/1995

Prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés à l'officine

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, PU en Toxicologie, HDR

Membres :

- Directeurs de thèse : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférence en Toxicologie (HDR), Docteure en Pharmacie
Monsieur DELOFFRE Clément, Pharmacien d'officine, Maître de conférences associé à mi-temps
- Membre extérieure : Madame QUIDEAU Élisabeth, Docteure en Pharmacie, Pharmacien d'officine

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2022

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 14 décembre 2022 à POITIERS
par Monsieur MULLER Mathieu
05/04/1995

Prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés à l'officine

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, PU en Toxicologie, HDR

Membres :

- Directeurs de thèse : Madame PAIN Stéphanie, Maître de Conférence en Toxicologie (HDR), Docteure en Pharmacie
Monsieur DELOFFRE Clément, Pharmacien d'officine, Maître de conférences associé à mi-temps
- Membre extérieure : Madame QUIDEAU Élisabeth, Docteure en Pharmacie, Pharmacien d'officine



LISTE DES ENSEIGNANTS

Année universitaire 2022 – 2023

SECTION PHARMACIE

Professeurs des universités-praticiens hospitaliers

- COUET William, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique – **Assesseur pédagogique pharmacie**
- FOUCHER Yohann, santé publique, biostatistiques et épidémiologie
- MARCHAND Sandrine, pharmacologie, pharmacocinétique
- RAGOT Stéphanie, santé publique

Professeurs des universités

- BODET Charles, microbiologie
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie
- IMBERT Christine, parasitologie et mycologie médicale
- OLIVIER Jean-Christophe, pharmacie galénique, biopharmacie et pharmacie industrielle
- PAGE Guylène, biologie cellulaire, biothérapeutiques
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique
- SARROUILHE Denis, physiologie humaine – **Directeur de la section pharmacie**

Maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers

- BARRA Anne, immuno-hématologie
- BINSON Guillaume, pharmacie clinique
- THEVENOT Sarah, hygiène, hydrologie et environnement

Maîtres de conférences

- BARRIER Laurence, biochimie générale et clinique
- BON Delphine, biophysique
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, microbiologie
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, chimie analytique
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie et pharmacométrie (HDR)
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, toxicologie (HDR)
- PINET Caroline, physiologie, anatomie humaine
- RIOUX-BILAN Agnès, biochimie – **Référente CNAES – Responsable du dispositif COME'in**
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacotechnie
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire et moléculaire
- WAHL Anne, phytothérapie, herborisation, aromathérapie

Maîtres de conférences associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

ENSEIGNEMENT DE L'ANGLAIS

- DEBAIL Didier, professeur certifié

REMERCIEMENTS

Je tenais tout d'abord à remercier les membres composant le jury de cette thèse :

- Au Professeur Bernard FAUCONNEAU, merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous avez été au cours de mes études un enseignant pour qui j'ai toujours eu beaucoup de respect et d'estime, c'est pourquoi je suis heureux que vous présidiez ce jury.
- Au Docteur Stéphanie PAIN et au Docteur Clément DELOFFRE. Merci à vous deux d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour vos conseils avisés et la patience dont vous avez fait preuve lorsque mon travail trainait en longueur. Merci également pour les cours dispensés au sein de mon cursus qui me permettent aujourd'hui d'aborder ma pratique avec plus de sérénité.
- Au Docteur Élisabeth QUIDEAU, de me faire l'honneur de faire partie de ce jury. Merci pour ces années à mes côtés. Depuis mes premiers pas en officine jusqu'à la fin de mon stage de sixième année, tu as été là pour me voir grandir (perdre mes cheveux) et me conseiller et m'apprendre le métier avec « passion », et pour cela je resterai éternellement reconnaissant.

Merci également aux personnes ayant contribué à la réalisation de cette thèse.

Tout particulièrement à mon ami et camarade de promotion Paul BERNARD, pour m'avoir plus qu'assisté dans la partie d'analyse statistique et donc sans qui cette thèse ne comporterait aucune donnée chiffrée, graphique ou tableau. Merci également pour nos années d'aventures au sein de l'AEPP, on en aura perdu des cheveux à toujours vouloir organiser.

Merci au Professeur Guylaine PAGE de m'avoir accueilli pour mon stage SIR et pour votre engagement auprès de vos étudiants et des instances de notre université.

Merci à l'équipe de la Pharmacie Mathieu de m'avoir accueilli si chaleureusement dès mon stage de 3^{ème} année et par la suite de m'avoir donné l'envie de devenir pharmacien d'officine en travaillant à vos côtés, et à l'équipe de la Pharmacie Saint-Hilaire d'avoir partagé avec moi vos connaissances et vos expériences pour faire de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

Merci aux CSAPA, aux pharmaciens et aux patients pour m'avoir permis de récolter les données essentielles à ce travail de thèse.

Sur un plan plus personnel :

Merci à mes parents de m'avoir toujours aidé et soutenu dans ce que j'entreprends. Sans votre éducation, vos valeurs et votre amour je n'en serais tout simplement pas là.

Merci à ma compagne de me supporter depuis tant d'années et d'avoir largement participé à la relecture de ce travail au dépend de ses jolis yeux. Merci pour ce que tu m'as apporté, m'apporte et m'apportera.

Merci à mes amis, Léo, Paul, Anne-Sophie, Marion, Louis, Estelle, Barbara, Maud, Jessica, Clara, Alexia, Alexandra, ... d'avoir été là pour moi pendant ces années à Poitiers. L'amitié est quelque chose de fort que rien ne remplace.

Merci à l'AEPP et plus particulièrement aux membres du bureau sous mon mandat sans qui rien n'aurait été pareil dans cette aventure.

Merci à « la maison bleue » pour la force, la chaleur et l'humanité dont vous faites preuve. Je ne m'étendrai pas, mais vous savez.

Table des matières :

LEXIQUE	7
INTRODUCTION	8
I- GENERALITES :	9
A. LES OPIACES	9
1. <i>Historique</i> : ^{[1][2]}	9
2. <i>Pharmacologie</i>	10
3. <i>Usages médicamenteux des opiacés</i> :	14
4. <i>Usages des opiacés en tant que drogue</i> :	15
B. LA DEPENDANCE ET L'ADDICTION :	21
1. <i>Définitions</i> :	21
2. <i>Origine de la dépendance et dynamique de l'addiction</i> :	23
3. <i>Physiopathologie de la dépendance opiacée</i> : ^{[35][36]}	24
C. LE SEVRAGE :	25
1. <i>Définition</i> : ^{[38][39]}	25
2. <i>Enjeux</i> :	26
3. <i>Préparation et mise en place</i> :	27
4. <i>Modalités et conditions pratiques</i> :	29
5. <i>Les soins et le suivi post-cure</i> :	31
D. LES MEDICAMENTS DE SUBSTITUTION DES OPIACES :	35
1. <i>La Méthadone</i> :	35
2. <i>La buprénorphine haut dosage (SUBUTEX® et génériques)</i> ^{[56][57]}	42
3. <i>La SUBOXONE® (Buprénorphine + Naloxone)</i> ^{[58][59]}	46
4. <i>Nouveaux traitements</i> :	50
E. LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SEVRAGE OPIACE : ^{[62][63]}	56
1. <i>Quelques prérequis</i> :	56
2. <i>La délivrance, un « acte pharmaceutique » à part entière</i> :	57
3. <i>Le pharmacien, maillon indispensable de la chaîne de soin</i> :	57
II - ENQUETE AUPRES DES PATIENTS ET DES PHARMACIENS :	58
A. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :	58
B. CONTEXTE DE L'ÉTUDE :	58
C. RESULTATS :	58
1. <i>Patients</i> :	59
2. <i>Pharmaciens</i> :	66
D. DISCUSSION :	75
1. <i>Patients</i>	75
2. <i>Pharmaciens</i> :	76
3. <i>Limites de l'étude</i> :	77
CONCLUSION	78
BIBLIOGRAPHIE	80

Lexique

AMPC = Adénosine Monophosphate cyclique

AP-HP = Assistance Publique des Hôpitaux de Paris

ASI = Addiction Severity Index

ASSIST = Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test

ATV = Aire tegmentale ventral

CAARUD = Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogue

CIM-10 = Classification statistique Internationale des maladies et problèmes de santé connexes

COWS = Clinical Opiate Withdrawal Scale

CSAPA = Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

DSM = Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (association américaine de psychiatrie)

GABA = Acide Gama-amino-butérique

Gly- = Glycine

Leu- = Leucine

Met- = Méthionine

NMDA = Acide N-méthyl-D-aspartique

OR = Opioid-like receptor = Récepteur aux opioïdes

Phe- = Phénylalanine

PKA = Protéine Kinase A

RCPG = Récepteurs couplés à une protéine G

RESPADD = Réseau de Prévention des Addictions

SNC = Système nerveux central

TSO = Traitement de Substitution des Opiacés

Tyr- = Tyrosine

VHB = Virus de l'Hépatite B

VHC = Virus de l'Hépatite C

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

δ = delta

μ = mu

κ = kappa

Introduction

De tous temps, il semble que les opiacés aient été utilisés pour leurs propriétés médicinales et récréatives, mais ce n'est que relativement récemment que l'on a décrit ces substances comme addictogènes.

D'abord simplement prohibés, il n'a pas été entrepris d'aider les personnes souffrant de cette addiction pendant plusieurs décennies. Ce n'est qu'assez récemment que l'on a cherché à réellement prendre en charge les personnes touchées par cette dépendance. Dans un premier temps en leur proposant des « cures de sevrage » avec des traitements symptomatiques, puis avec l'arrivée sur le marché des médicaments de substitution dans les années 1990. Depuis, les traitements de substitution aux opiacés sont devenus la référence dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés.

Les pratiques ont évolué au fil des années avec d'abord une prescription et une délivrance majoritairement au sein de structures spécialisées, puis progressivement en ville pour atteindre aujourd'hui une majorité de prescriptions et de délivrances par le biais de la médecine et de la pharmacie libérale.

C'est au cours d'une discussion avec un camarade étudiant en pharmacie que nous en sommes venus à parler de nos expériences de comptoir, et notamment celles avec les patients sous traitement de substitution. Nous étions d'accord pour dire que nous ne savions que peu de choses sur la démarche qu'entreprennent ces patients et sur le long chemin qui les attend. Nous avons alors décidé de demander à nos patients respectifs quel était leur parcours et quel était leur ressenti vis-à-vis de leur prise en charge à l'officine et puis plus largement nous avons posé la question sur un forum pour que chacun puisse s'exprimer anonymement et librement.

Certaines des réponses obtenues nous ayant interpellées, un questionnement nous est alors apparu : « Mais nous, concrètement, que peut-on faire pour améliorer cela ? ».

Il m'a donc semblé pertinent de mener un travail visant à faire dans un premier temps un état des lieux des connaissances et des pratiques concernant la prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés de façon générale et plus spécifiquement à l'officine et dans un second temps de laisser entrevoir des perspectives d'amélioration possibles pour prendre en charge au mieux ces patients.

Pour mener à bien ce travail j'ai donc réalisé deux questionnaires. L'un à destination des patients, visant à connaître leur ressenti concernant leur prise en charge et proposant quelques pistes d'améliorations ; l'autre à destination des pharmaciens, visant également à évaluer leur ressenti sur la prise en charge de ces patients et leur proposant ces mêmes pistes d'améliorations.

Ces questionnaires ont été mis à disposition des patients via des CSAPA et des officines réparties sur tout le territoire national sur une durée de 6 mois.

Ce travail de thèse comportera donc en premier lieu des généralités sur les opiacés, leur pharmacologie et leurs usages, puis sur la dépendance et l'addiction, ainsi que sur le sevrage et les médicaments de substitution. Dans un second temps il présentera l'enquête réalisée auprès des patients et des pharmaciens et les résultats obtenus.

I - Généralités :

A. Les opiacés

1. Historique : ^{[1][2]}

Les plantes dont sont extraites les opiacés sont de la famille des Papavéracées avec en tête de liste le pavot (*Papaver somniferum*) à partir duquel on extrait l'opium en incisant la capsule et en récupérant le suc.

Les premières traces de son utilisation remontent aux Sumériens soit 4000 ans avant notre ère. Ce peuple de Mésopotamie parlait de l'opium par un idéogramme : « Hul Gil » signifiant « fleur de joie ».

On retrouve les premiers écrits attestant de l'utilisation de l'opium dans le Papyrus d'Ebers, une sorte de « pharmacopée » de l'époque regroupant de multiples remèdes à base de plantes dont l'opium qui est décrit comme présentant des propriétés analgésiques et sédatives.

Déjà à cette époque, des fresques et des papyrus font état d'un usage de l'opium par les pharaons pour ses propriétés psychotropes.

Par la suite, au IV^{ème} siècle avant J-C, dans la Grèce antique, Hippocrate reconnaît également ses propriétés thérapeutiques antidiarrhéiques et hypnotiques. A cette époque également l'opium était utilisé à des fins « spirituelles », pour échapper aux réalités difficiles de ce monde.

C'est au I^{er} siècle que l'on trouve la première description scientifique de l'opium. C'est Dioscorides - médecin, pharmacologue et botaniste romain – qui l'a décrit dans son ouvrage « *De Materia Medica* »

Puis au II^{ème} siècle, Galien utilise l'opium contre les maux de tête, les maladies de la vésicule biliaire, les coliques néphrétiques et les calculs rénaux, l'asthme et l'insuffisance cardiaque. Il formule alors la « thériaque », une préparation contenant 70 ingrédients noyés dans du miel dont 0.5% à 1% d'opium.

Au XVII^{ème} siècle, Sydenham formule le *Laudanum liquidum*, une teinture très riche en opium recommandée pour calmer les diarrhées, vomissements et douleurs violentes.

En 1817, on isole pour la première fois le principal principe actif de l'opium purifié. Il sera dénommé morphine (*en rapport avec Morphée, dieu grec des songes et du sommeil*).

En 1832, la codéine est isolée à partir de l'opium.

En 1850, l'invention de la seringue hypodermique rend possible l'injection intraveineuse de la morphine, permettant donc un effet analgésique puissant, rapide et reproductible.

De 1861 à 1865, on voit apparaître les premiers cas de dépendance à la morphine injectable, la "maladie du soldat". Ceci est la conséquence de son utilisation à grande échelle.

En 1875, Wright synthétise la diacétylmorphine, dérivé hémisynthétique de la morphine qui passe la barrière hémato encéphalique (BHE) plus rapidement, produisant ainsi un flash euphorique. Il fut d'abord utilisé comme traitement « héroïque » (c'est-à-dire énergique) de la tuberculose. Puis il est commercialisé par le laboratoire Bayer sous le nom « Héroïne » en tant que potion antitussive. Elle sera également utilisée pour le sevrage des morphinomanes. Elle est à ce moment-là présentée comme sans risque de toxicomanie.

Ce n'est qu'au début du XXème siècle que la communauté scientifique prend conscience du danger et du potentiel toxicomanogène de l'héroïne.

En 1908 la vente d'opium est interdite en France, puis en 1909 treize autres pays suivent la démarche et adoptent des réglementations visant à supprimer l'usage de l'opium et à réduire son emploi au strict usage médical.

Depuis les années 1920 et la prohibition aux États Unis jusqu'à nos jours, l'héroïne bien qu'illégale est toujours en circulation. Elle est fabriquée dans des laboratoires clandestins des régions productrices d'opium (Colombie, Mexique, croissant d'or, triangle d'or), ...

2. Pharmacologie

Les opiacés sont une famille de substances chimiques naturelles ou synthétiques, issues de l'opium, dont l'activité reproduit celle des opioïdes endogènes (endorphines, enképhalines, dynorphine).

Ils agissent en stimulant les récepteurs opioïdes de façon complète ou partielle, induisant une diminution de la libération de neuromédiateurs tels que le GABA. Cette inhibition des neurones GABAergiques renforce la libération de dopamine dans certaines régions spécifiques du cerveau.

Ce sont des dépresseurs du système nerveux central (SNC), qui entraînent une diminution de la douleur physique et de la souffrance psychique ainsi qu'un état d'euphorie calme.

a) Les récepteurs aux opiacés :

Les récepteurs aux opiacés font partie de la grande famille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) de type Gi/o.

Ils se composent comme suit : ^[3]

- 1 domaine N-terminal extracellulaire
- 7 domaines transmembranaires, plus ou moins reliés entre eux par des ponts disulfures
- 1 domaine C-terminal intracellulaire

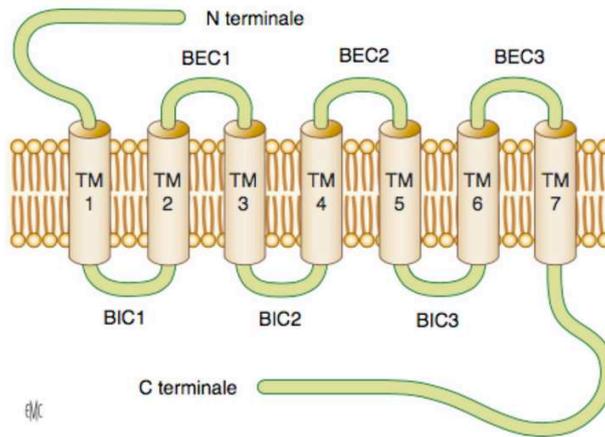


Figure 1 : Structure du récepteur opioïde [4]

Il existe 4 types de récepteurs aux opioïdes : les récepteurs μ (mu) ou OP3, δ (delta) ou OP1, K (kappa) ou OP2 et OR1 (Opioid receptor like type 1) ou OP4.

Ces 4 récepteurs sont très largement retrouvés dans le système nerveux central et périphérique [5]

Type de récepteur	Localisation
<p>μ (mu)</p> <p>$\mu 1$</p> <p>$\mu 2$</p>	<p>Supraspinale +++ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Striatum (noyau putamen et noyau caudé), • Thalamus, • Noyau accumbens, • Locus coeruleus • Noyau du tractus solitaire <p>Spinale ++ :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corne dorsale <p>Périphérie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Muscles lisses du tube digestif
<p>δ (Delta)</p> <p>$\delta 1$</p> <p>$\delta 2$</p>	<p>Spinale ++</p> <p>Supraspinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bulbe olfactif • Striatum • Néocortex <p>Périphérie : intestinal</p>
<p>K (kappa)</p>	<p>Spinale ++</p> <p>Supraspinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothalamus • Noyau accumbens, • Substance noire, • Aire tegmentale ventrale (ATV)

	<ul style="list-style-type: none"> • Noyau du tractus solitaire
OR1	<p>Supraspinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cortex, • Amygdale, • Hippocampe postérieur, • Thalamus, • Hypothalamus, • Noyaux mamillaires, • Locus coeruleus, • Noyau du raphé dorsal <p>Spinale</p>

Tableau 1 : Localisation des récepteurs aux opioïdes

Les agonistes opioïdes stimulent principalement 3 de ces récepteurs, induisant ainsi différentes réactions : [6]

- Les récepteurs **μ (mu)** responsables de :
 - Analgésie centrale
 - Sédation avec euphorie
 - Dépression respiratoire
 - Myosis
 - Diminution de la motilité intestinale (constipation)
 - Activation du système de la récompense
 - Dépendance physique
- Les récepteurs **K (kappa)** :
 - Analgésie spinale (de la moelle épinière) faible
 - Sédation sans euphorie (catatonie)
 - Hallucinations
 - Hyperthermie
- Les récepteurs **δ (delta)** :
 - Analgésie spinale faible ou absente
 - Convulsions
 - Effets antidépresseurs/anxiolytiques
 - Effets cardiovasculaires
 - Diminution de la motilité intestinale (constipation)
 - Augmentation de la motilité gastrique (vomissements)

b) Mécanisme d'action cellulaire :

Une fois que l'agoniste opiacé interagit avec son récepteur, l'activation de la protéine Gi/o entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale via 3 mécanismes distincts [7] [8] :

- Inhibition de l'adénylate cyclase entraînant une diminution de la concentration intracellulaire en AMPc (Adénosine Monophosphate cyclique), la PKA (Protéine Kinase A) est alors maintenue inactive ce qui empêche l'excitabilité électrique.
- Favorise l'ouverture des canaux potassiques entraînant une hyperpolarisation cellulaire post-synaptique qui va bloquer l'excitabilité.
- Inhibition de l'ouverture des canaux calciques voltages-dépendants, freinant ainsi la libération des neurotransmetteurs.

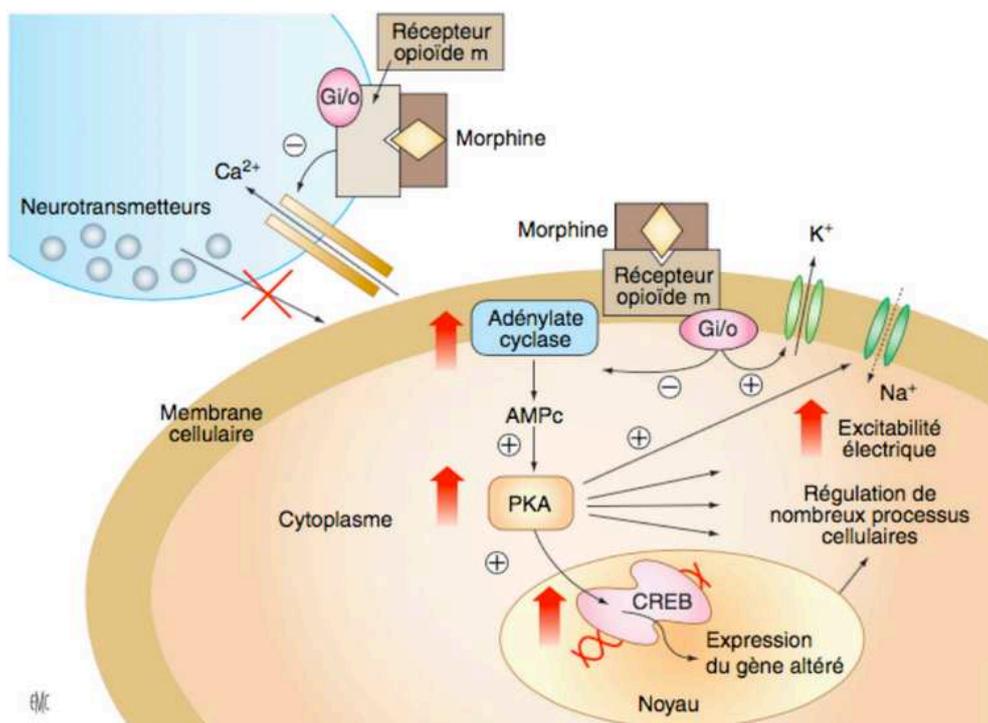


Figure 2 : Mécanisme d'action cellulaire des agonistes opioïdes [4]

c) Le système opioïde endogène :

Le système opioïde endogène est constitué de peptides opioïdes et de récepteurs opioïdes très largement distribués dans le système nerveux central et périphérique.

La présence de récepteurs membranaires spécifiques des opiacés dans le cerveau a été démontrée pour la première fois par C.B. Pert et S.H. Snyder en 1973. [7]

C'est ensuite en 1975 que fut démontrée la production endogène d'opioïdes dans le cerveau.

On dénombre à ce jour de nombreux peptides opioïdes endogènes actifs sur les récepteurs μ , δ et κ , tous issus de trois précurseurs protéiques :

- La proenképhaline : qui produit la Met-enképhaline et la Leu-enképhaline
- La prodynorphine : qui génère les dynorphines et néo-endorphines
- La pro-opiomélanocortine : qui donnera la bêta-endorphine

Ces différents peptides ont tous une séquence N-terminale -Tyr-Gly-Gly-Phe qui semble donc indispensable à l'activité des récepteurs opioïdes. [8]

Ces opioïdes endogènes ont chacun une affinité préférentielle pour certains récepteurs.

La bêta-endorphine manifeste une affinité préférentielle pour les récepteurs μ , la Met- et la Leu-enképhaline montrent une meilleure affinité pour les récepteurs δ , et les dynorphines et néo-endorphines pour les récepteurs K.

Ces récepteurs μ , δ et K présynaptiques ont une action régulatrice sur la libération de dopamine dans le noyau accumbens et l'aire tegmentale ventrale. En effet, une fois activés, ces récepteurs inhibent la libération du GABA et ainsi renforcent la libération de dopamine dans la synapse de façon temporaire.

Ce système opioïde endogène joue un rôle prépondérant dans l'addiction aux opiacés. En effet, chez les patients addictes, l'apport exogène d'opiacés vient renforcer l'activation du système endogène, notamment au niveau du noyau accumbens et de l'aire tegmentale ventrale.

d) Les agonistes opiacés : [6] [9][10]

Les agonistes opiacés miment les effets des opioïdes endogènes.

En effet, les agonistes opiacés viennent se fixer de façon préférentielle aux récepteurs opioïdes présynaptiques (μ , δ et K). Chaque agoniste va présenter un profil d'affinité spécifique vis-à-vis de ces récepteurs et ainsi induire des effets pouvant être très différents.

On peut alors classer les opiacés en fonction de leur capacité à interagir avec les trois récepteurs. On retrouve ainsi :

- Les **agonistes complets** (ou agonistes purs) : ils stimulent les 3 types de récepteurs.
- Les **agonistes partiels** : ils ne stimulent qu'une partie des 3 types des récepteurs.
- Les **agonistes-antagonistes** : agonistes pour un type de récepteur et antagonistes pour un autre.
- Les **antagonistes complets** : ils inhibent les 3 types de récepteurs.

Les agonistes opiacés ont une grande utilité en clinique dans de multiples indications.

3. Usages médicamenteux des opiacés :

Opiïdes forts :

- **La morphine** : c'est un agoniste pur, largement utilisé pour ses propriétés antalgiques dans les douleurs aiguës ou chroniques intenses de palier III (douleurs cancéreuses, traumatismes sévères, ...).
- **Dérivés morphiniques :**
 - *Fentanyl, Hydromorphone, Oxycodone, Péthidine* : Ils sont utilisés comme antalgiques dans la prise en charge des douleurs aiguës ou chroniques intenses de palier III.
 - *Fentanyl, Sufentanyl, Rémifentanyl, Alfentanyl* : Ils sont utilisés en anesthésie, soit par voie intraveineuse, seul ou en association à un hypnotique au cours d'une anesthésie générale ou en sédation prolongée en soins intensifs et réanimation ; soit par voie péri-médullaire (intra-thécale ou épidurale) pour les rachianesthésies et les anesthésies obstétricales.

Opiïdes faibles :

- **Codéine** : c'est un opiacé faible, agoniste pur, largement utilisé comme antalgique dans la prise en charge des douleurs modérées de palier II, mais également comme antitussif pour les toux sèches sévères.
- **Codéthyline, Pholcodine, Dextrométorphan** : ce sont des dérivés opioïdes faibles utilisés dans la prise en charge de la toux sèche intense.
- **Tramadol** : c'est un dérivé opioïde faible, antalgique de palier II, utilisé dans la prise en charge des douleurs modérées à intenses.
- **Poudre d'opium** : c'est un analgésique opiacé de palier II, utilisé dans la prise en charge des douleurs modérées à intenses.

Opiacés de substitution :

- **Méthadone et Buprénorphine** : tous deux utilisés dans la prise en charge de la dépendance sévère aux opiacés.

Antagonistes :

- **Naloxone** : antagoniste complet, il est utilisé dans la prise en charge des surdosages aux opiacés par voie intraveineuse (Prenoxad®) ou intranasale (Nyxoid®)

4. Usages des opiacés en tant que drogue :

a) L'opium : ^[11]^[12]

L'opium est un suc épais obtenu par l'incision avant maturité des capsules de pavot (*Papaver somniferum*). Une fois la capsule incisée, un latex s'en écoule et est laissé sécher à l'air jusqu'à former une masse noirâtre et friable très riche en alcaloïdes et notamment la morphine.

Traditionnellement, l'opium est fumé directement à l'aide d'une pipe ou bien inhalé sous forme de vapeur dans un narguilé.

L'opium est classé parmi les stupéfiants et son usage, sa détention, l'incitation à son usage et son trafic sont donc interdits au titre de l'article L3421-1 du Code de la Santé Publique qui prévoit des peines allant de fortes amendes à des peines de prison.

Cette substance est utilisée pour ses effets apaisants qui apparaissent rapidement après l'inhalation et peuvent durer plusieurs heures.

Les effets secondaires vont encore une fois être variables selon les personnes, les quantités et la qualité du produit consommé.

On retrouve ainsi la triade caractéristique du syndrome opiacé :^[13]

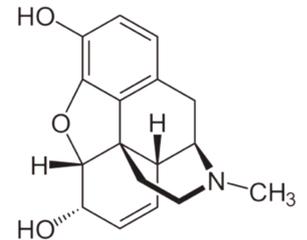
- Dépression respiratoire (bradypnée)
- Troubles de la conscience (sédation jusqu'au coma)
- Myosis serré

Ainsi que d'autres symptômes tels que : bradycardie sinusale, hypotension artérielle, nausée, vomissements et une histamino-libération responsable de prurit, érythème cutané et bronchoconstriction.

b) La morphine :^{[5] [14]}

C'est un alcaloïde isolé de l'opium en 1817 par un pharmacien allemand du nom de Friedrich Wilhelm Adam Sertürner, il lui donne alors le nom de Morphinum, en référence à Morphée, dieu du sommeil.

En 1831, il sera assimilé par le manuel de matière médicale à la narcotine (alcaloïde majoritaire de l'opium).



La morphine fut d'abord utilisée par voie stomacale et transdermique, puis dès la seconde moitié du XIX^{ème} siècle par voie intraveineuse grâce à l'invention de la seringue hypodermique par Charles Gabriel Pravaz en 1850. Elle fut utilisée massivement par les médecins militaires pour lutter contre la douleur durant la guerre de 1870 qui opposa la France et la Prusse, et sur d'autres conflits armés dans le monde. C'est ainsi que l'on a vu survenir la "maladie du soldat", qui fut la première toxicomanie moderne.

De nos jours, la morphine est toujours l'analgésique classique de choix dans les douleurs aiguës intenses et un certain nombre de douleurs chroniques mais on commence à noter une diminution de son utilisation avec l'apparition des nouveaux analgésiques synthétiques qui engendreraient moins de dépendance.

A ce jour, on utilise la morphine sous deux formes :

- Le chlorhydrate de morphine, en voie injectable ou par voie orale.
- Le sulfate de morphine, uniquement par voie orale, et qui permet une libération prolongée

Mais elle fait également l'objet d'un usage détourné pour ses propriétés psychodysléptiques, euphorisantes et sédatives.

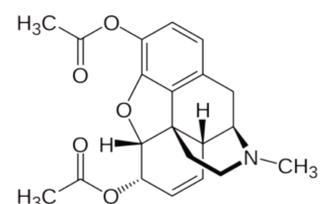
La morphine a évidemment également un certain nombre d'effets indésirables, tels que : dépression respiratoire, nausée, vomissements, constipation, myosis et convulsions.

Ces effets surviennent d'autant plus intensément que la dose administrée est importante.

c) L'héroïne :^{[15] [16] [17] [18]}

C'est un dérivé de synthèse de la morphine.

Sa dénomination chimique est diacétylmorphine.



Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanchâtre (sel acide) à brunâtre (sel basique), plus ou moins fine. Sa présentation la plus répandue est le « Brown sugar » (poudre granuleuse brune).

Elle est généralement « coupée » avec d'autres substances telles que la caféine ou le paracétamol. Mais aussi parfois avec du sucre, de la strychnine, du bicarbonate de sodium, du talc, du ciment, ...

Ces substances peuvent présenter un risque considérable pour la santé des consommateurs :

- Risque physique : le talc peut causer une embolie pulmonaire
- Risque pharmacologique : la strychnine est neurotoxique, le paracétamol est hépatotoxique,
- ...

Les voies d'administration :

- La voie la plus souvent utilisée est l'injection intraveineuse, on parle de « shoot » ou « fix », parfois en association avec de la cocaïne, on parle alors de « speedball ».
- Elle peut également être inhalée, ce que l'on appelle « chasser le dragon ». Après avoir été déposée sur une feuille de papier aluminium et chauffée à la flamme, l'évaporation produite est inhalée à l'aide d'une paille.
- Elle peut également être sniffée, généralement à l'aide d'une paille là aussi
- Enfin, elle peut être fumée mélangée au tabac, dans une pipe à eau ou une pipe classique, voire sous forme de cigarette.

La teneur moyenne en diacétylmorphine des produits consommés est de l'ordre de 6 à 8%, avec parfois des teneurs atteignant les 60%.

Pharmacologie :

L'héroïne, comme tous les opiacés, se lie aux récepteurs μ , κ et δ dans le cerveau et vient inhiber le relargage des neurotransmetteurs des voies nociceptives afférentes et inhiber les interneurons GABAergiques.

On a donc également une libération importante et rapide de dopamine après la prise, ce qui renforce la dépendance psychique chez l'utilisateur.

Effets recherchés :

Après administration d'un « shoot » ou après avoir « chassé le dragon » survient le « flash », une réaction intense et rapide avec une sensation d'apaisement, de chaleur, d'euphorie et d'extase.

Lorsqu'elle est fumée ou sniffée, ces mêmes sensations se font ressentir mais de façon moins intense et moins rapide.

Ces effets durent généralement de 4 à 6h.

Effets secondaires :

Après cette période de bien-être, il apparaît une sensation de somnolence accompagnée de nausées, vertiges, constipation, démangeaisons, sécheresse des muqueuses et un ralentissement du rythme cardiaque.

De ce fait, en cas de surdosage, les effets de somnolence, nausées, vertiges et diminution du rythme cardiaque peuvent atteindre un niveau critique pouvant causer le décès du consommateur s'il n'est pas rapidement pris en charge médicalement.

Une consommation régulière peut entraîner une perturbation des cycles biologiques (menstruel, sommeil), des problèmes buccodentaires (caries, déchaussement des dents) et une ostéoporose.

Dépendance :

L'héroïne induit rapidement un effet de tolérance. Après quelques jours à quelques semaines de consommation, l'utilisateur ressent le besoin d'augmenter les doses (en quantité puis en fréquence) pour retrouver les mêmes effets.

Elle induit donc rapidement une forte dépendance physique, se manifestant par un syndrome de manque à l'arrêt, avec fréquemment :

- Larmolement, écoulement nasal, bâillements
- Nausées, diarrhées
- Crampes musculaires (membres, lombaires, abdominales)
- Sueurs, frissons, sensation de chaud-froid
- Mydriase
- Malaise et angoisse
- Insomnie

Ce syndrome de manque est variable en fonction des usagers, de l'intensité et de la durée des périodes de consommation. Il peut être très intense et douloureux et durer plus d'une semaine.

Il constitue un véritable obstacle à l'arrêt.

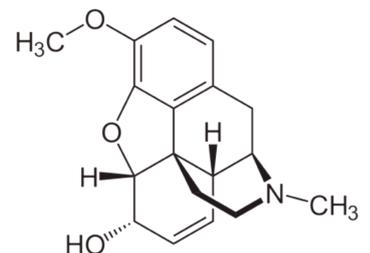
Une aide extérieure est souvent nécessaire pour parvenir à un sevrage de l'héroïne.

d) La codéine :

La codéine est un alcaloïde naturel isolé de l'opium.

Elle peut être extraite directement à partir d'opium ou de paille de pavot, mais de façon largement majoritaire elle est obtenue par hémisynthèse à partir de la morphine ou secondairement de la thébaine.

C'est un agoniste morphinique pur possédant une activité analgésique modérée sur le système nerveux central, équivalente à un dixième de celle de la morphine. ^[19]



Elle est généralement utilisée pour ses propriétés analgésiques (en association ou non) et antitussives.

Ses effets indésirables sont les mêmes que ceux des autres opiacés :

- A dose thérapeutique on retrouve principalement des nausées, vomissements, constipation.
- Et à doses supra-thérapeutiques on retrouve les risques de bradypnée, d'altération de la conscience et de myosis.

Elle présente également un potentiel addictif certain et des risques de syndrome de sevrage comparables aux autres opiacés.

La codéine fait l'objet depuis plusieurs années d'un usage détourné, notamment via la réalisation d'un cocktail dangereux, le « Purple drank » ou « Lean », de plus en plus utilisé chez les adolescents dans un contexte festif.

Ce breuvage inquiète depuis déjà quelques années les autorités sanitaires de nombreux pays dont la France.^[20]

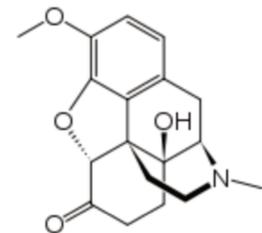
La composition est assez simple :

- ¼ de médicament antitussif à base de codéine (Euphon®, Tussipax®, Tussidane®, Néocodion®) et d'antihistaminiques (Toplexil®, Fluisédal®)
- ¾ de Soda (Sprite®, Canada Dry®)
- quelques bonbons colorés type Dragibus® ou Jelly Ranch®

Depuis quelques années l'usage de ce breuvage a entraîné de nombreuses hospitalisations et plusieurs décès parmi ses consommateurs, ce qui a poussé en juillet 2017 les autorités de santé à passer tous les médicaments contenant de la codéine sur le marché français sur la liste I ou II, obligeant ainsi une prescription médicale pour toute délivrance et ce quels que soient la dose délivrée et l'âge du demandeur.^[22]

e) L'oxycodone : ^{[21][22][23]}

L'oxycodone (ou dihydro-oxycodéinone) est un analgésique opioïde semi-synthétique obtenu à partir d'un dérivé alcaloïde de l'opium : la thébaïne. Elle se présente sous la forme d'une poudre blanche, cristalline et inodore.



Structure de l'oxycodone

Elle est largement utilisée pour ses propriétés analgésiques puissantes dans la prise en charge des douleurs aiguës ou chroniques fortes réfractaires aux traitements antalgiques de palier I et II.

C'est un agoniste opioïde pur, possédant une activité antalgique forte sur le système nerveux central, équivalente à 1,5 à 2 fois celle de la morphine.

Son potentiel addictif est relativement élevé, tout comme les autres opioïdes.

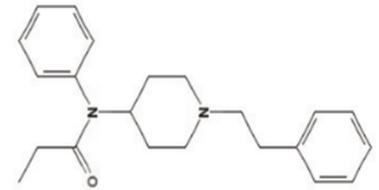
Les effets indésirables et le syndrome de sevrage se caractérisent par les mêmes symptômes que pour les autres opioïdes.

Depuis plusieurs années, on note une nette augmentation des cas de dépendances et de mésusages de l'oxycodone, et ce dans de nombreux pays dont la France. A tel point que certaines firmes pharmaceutiques ont développé des formes galéniques rendant l'injection et la pulvérisation impossibles (exemple de l'OxyNEO de la firme Purdue Pharma^[24]) et que les autorités de plusieurs pays ont émis des alertes sanitaires à destination des professionnels de santé et du grand public.

Les profils de patients sont multiples, mais on observe une part non négligeable de patients entrés dans une dynamique d'addiction à la suite d'un traitement prolongé par oxycodone.

Les moyens d'approvisionnements des consommateurs sont variés. Certains se fournissent de façon légale, directement à l'officine avec une ordonnance ; ou de façon illégale, dans les officines à l'aide d'ordonnances falsifiées ou dans la rue.

f) Le fentanyl : ^{[25][26][27][28]}



Le fentanyl est un analgésique opioïde de synthèse dérivé de la phénylpipéridine.

Sa synthèse remonte aux années 1960 par le Dr Paul Janssen. Il a d'abord été utilisé par voie intraveineuse, puis depuis les années 1990 par voie trans-muqueuse et plus récemment par voie trans-dermique.

C'est un agoniste partiel interagissant préférentiellement sur les récepteurs morphiniques μ dans le cerveau, la moelle épinière et les muscles lisses.

Son effet analgésique est rapide, très puissant – équivalent à 100 fois celui de la morphine - et de courte durée, ce qui en a rapidement fait un analgésique de choix dans la prise en charge des douleurs aiguës et chroniques intenses telles que les accès douloureux d'origine cancéreuse, péri-opératoire et traumatique.

On le retrouve sous plusieurs formes galéniques telles que :

- Comprimé avec applicateur buccal (Actiq®)
- Comprimé sublingual (Abstral®, Recivit®)
- Film oro-dispersible (Breakyl®)
- Comprimé bucco-gingival (Effentora®)
- Pulvérisation nasale (Instanyl®)
- Dispositif transdermique (Durogésic®)
- Injectable : Intraveineuse et Péridurale

Ses effets indésirables sont semblables à ceux des autres opioïdes. On peut relever tout de même que ces effets apparaissent à des doses très faibles et donc qu'une surdose peut arriver très vite.

Le fentanyl a un très fort potentiel addictif, même aux doses thérapeutiques.

Le syndrome de sevrage est assez sévère, à l'image de la puissance de l'analgésie. Les symptômes éprouvés sont : douleurs musculaires, frissons, sueurs froides, troubles du sommeil, diarrhées, vomissements, douleurs abdominales, ...

On note d'ailleurs depuis plusieurs années un nombre conséquent et en constante augmentation des cas de surdoses avec le fentanyl, notamment aux États-Unis, mais également de plus en plus en Europe.

Ces cas d'abus et de surdoses sont principalement liés à un usage de formes vendues illégalement synthétisées de façon « artisanale » par des réseaux clandestins. On retrouve donc le fentanyl sous forme de poudre, de buvards imprégnés de substance, de sprays nasaux ou encore de comprimés ressemblant à d'autres médicaments. Il n'est pas rare de retrouver du fentanyl mélangé à d'autres drogues telles que

l'héroïne, la MDMA afin d'en augmenter les effets à moindre coût. En effet le fentanyl coûte assez peu à produire et a des effets à de très faibles dosages, il en résulte souvent des conséquences désastreuses.

Les effets recherchés par le consommateur sont l'euphorie et la sédation qu'il procure à de faibles doses. Mais rapidement, lorsque les doses augmentent, les effets deviennent bien moins récréatifs. On retrouve des effets de nausée, constipation, confusion, dépression respiratoire et dans les cas les plus graves une perte de conscience et des convulsions pouvant causer le décès.

En cas de surdose, il est possible d'utiliser le même antidote que pour les autres opiacés, c'est-à-dire la naloxone (Nyxoid® ou Narcan®).

B. La dépendance et l'addiction :

1. Définitions :

a) La dépendance :

La dépendance est un concept polysémique.

Selon les aspects qu'elle revêt, elle peut être physique, psychique, sociale, économique, ... Et elle peut concerner toutes les catégories d'âge, de l'enfant à la personne âgée.

Pour ce qui nous intéresse, c'est-à-dire la dépendance aux substances psychoactives que sont les opiacés, plusieurs définitions se dégagent.

Selon le dictionnaire de l'Académie Française (9^{ème} édition), l'addiction est un « asservissement à un produit nocif, à une drogue, dont l'absorption répétée a créé un besoin impérieux ».

Le DSM-IV définit lui la dépendance comme « une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance ».

Depuis 2013, le DSM-V regroupe la dépendance et l'abus sous l'appellation de « troubles liés à une substance ». Les différents stades présents dans le DSM IV : usage, abus, dépendance ont disparu dans cette nouvelle classification.^[29]

On voit donc clairement que deux aspects principaux se dégagent concernant la dépendance à une substance.

Une composante psychologique (ou psychique) et une composante physiologique (ou physique) et c'est ce que prend en compte l'OMS dans ce qu'elle appelle le « syndrome de dépendance » dans sa 10^{ème} révision de la classification statistique internationale (CIM-10) des maladies et problèmes de santé connexes, qu'elle définit comme :

- Un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.
- La caractéristique essentielle est donc un désir (souvent puissant voir compulsif) de consommer.

- La notion de dépendance psychologique ou psychique fait référence à la perte de contrôle dans la consommation.
- La notion de dépendance physiologique ou physique concerne les phénomènes de tolérance et de syndrome de sevrage.

On peut donc résumer le concept de dépendance à un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

b) L'addiction : ^[30]

Selon le DSM-V, l'addiction est un « trouble lié à une substance du fait d'un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins 2 des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

	OUI	NON
La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévue		
Il existe un désir persistant ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de cette substance		
Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance, utiliser la substance ou récupérer de ses effets		
Il existe un craving ou une envie intense de consommer la substance		
L'utilisation répétée de la substance conduit à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison		
Il existe une utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance		
Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance		
Il existe une utilisation répétée de la substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux		
L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance		
Il existe une tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré • Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance 		
Il existe un sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de sevrage caractérisé à la substance • La substance (ou une substance proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage. 		

Un score inférieur à 2 est considéré comme une absence d'addiction.

Un score compris entre 2 et 3 correspond à une addiction légère.

Un score compris entre 4 et 5 correspond à une addiction modérée.

Un score de 6 ou plus correspond à une addiction sévère.

2. Origine de la dépendance et dynamique de l'addiction :

a) Origine de la dépendance :

Plusieurs facteurs influent simultanément pour qu'un individu devienne dépendant.^[31]

On peut isoler clairement 3 catégories de facteurs :

- Premièrement des **facteurs liés à l'usager** :

Ces facteurs - tels que l'âge, le sexe, l'état d'esprit, la recherche de sensations, la confiance en soi, la sociabilité... - propres à chaque individu, jouent généralement un rôle primordial dans l'initiation de la consommation d'une substance psychoactive.

Parmi ces aspects individuels il y a également des facteurs génétiques qui peuvent également influencer le développement d'une dépendance. En effet le polymorphisme génétique fait que chaque individu va réagir différemment à une substance donnée. Certains ressentiront des effets prompts à renforcer la consommation quand d'autres ne ressentiront que des effets désagréables ou bien pas ou peu d'effets.

Il y a également un aspect compulsif à la consommation que l'on peut attribuer à certains troubles psychiatriques tels que l'anxiété, l'angoisse, la dépression, l'insomnie, ... Ici l'usager consommera d'abord pour apaiser ses symptômes, mais l'effet n'étant que temporaire, il s'imposera une répétition de la prise qui pourra, à terme, le mener à un usage compulsif.

- On retrouve aussi des **facteurs liés à la substance** :

En effet les propriétés physico-chimiques, la voie d'administration, la quantité et la fréquence de consommation sont directement corrélées au potentiel addictogène de la substance consommée. Entrent également en compte la disponibilité et le coût de la substance.

Évidemment les effets qu'une substance produit influencent grandement son potentiel addictogène. Une substance dont les effets sont agréables va amener le consommateur à réitérer la prise de façon répétée, il développera donc une sorte d'automatisme.

Le syndrome de sevrage associé à la substance sera également un facteur déterminant. Une substance dont les symptômes du sevrage sont puissants (comme les opiacés) poussera plus facilement le consommateur à consommer à nouveau afin de palier à ces effets désagréables.

- Et enfin des **facteurs liés à l'environnement** :

En effet de nombreux facteurs « extérieurs » liés à l'environnement socio-économique (chômage, pauvreté, absence de perspectives, ...), familial (parents consommateurs), social (pression des pairs, amis consommateurs) et culturel (rébellion contre l'autorité, source de plaisir, ...) de l'usager jouent un rôle dans l'initiation et le renforcement de la dépendance à une substance psychoactive.

b) Dynamique de l'addiction :

Celle-ci peut se résumer en 3 étapes clés :

- D'abord la **consommation excessive** :^[32]

- La substance consommée active différents circuits cérébraux dont celui de la récompense et créent avec la répétition des prises une sorte de conditionnement. Ces stimuli chimiques associés aux stimuli environnementaux (lieux, contextes, personnes, état psychologique avant consommation) sont ainsi susceptibles d'entraîner un renforcement de l'envie de consommer et de motiver l'utilisateur à consommer de nouveau.
- **Le sevrage** :^[33]
 - Avec la répétition de l'usage de la substance, l'augmentation des taux de neurotransmetteurs dans les différents circuits cérébraux est moins importante que chez le non-consommateur. De plus, de nouveaux récepteurs s'internalisent dans la membrane post-synaptique, la rendant ainsi moins sensible aux stimuli.
 - Cette atténuation rend ces systèmes moins sensibles aux stimuli chimiques, et rend le consommateur moins sensible aux stimuli environnementaux. Ceci laisse place à un inconfort physique et psychique qui poussent l'utilisateur à consommer de nouveau et en quantité supérieure pour ne plus ressentir ces effets négatifs.
 - Il s'opère ainsi un changement de mode de consommation. L'utilisateur ne consomme plus seulement pour ressentir le plaisir de la substance mais plutôt pour échapper à l'inconfort du sevrage et soulager la dysphorie. La consommation devient ainsi compulsive et installe l'utilisateur dans un cercle néfaste aggravant progressivement la dysphorie.
- Le phénomène de **préoccupation et d'anticipation** :^[34]
 - Une fois installé dans ce « cercle addictologique », les altérations de différents circuits cérébraux se poursuivent et touchent les systèmes impliqués dans les processus exécutifs. Ainsi, il devient plus difficile pour l'utilisateur de résister à de fortes envies de consommer (craving) ou de mettre en application sa décision d'arrêter, bien que le désir d'arrêter soit sincère.
 - On est dans cette phase dans un processus où l'utilisateur a perdu sa capacité de régulation du comportement addictif.

3. Physiopathologie de la dépendance opiacée :^{[35][36]}

Les cibles cérébrales préférentielles des substances opiacées sont constituées par les systèmes impliqués dans les processus physiologiques de la récompense et du renforcement.

Ces structures cérébrales font partie du système méso-cortico-limbique, où la dopamine est très fortement impliquée, et constituent le système de récompense. Trois de ces régions sont primordiales :

- Le noyau accumbens ;
- L'aire tegmentale ventrale (ATV), dans le mésencéphale ;
- Le cortex préfrontal dorsolatéral.

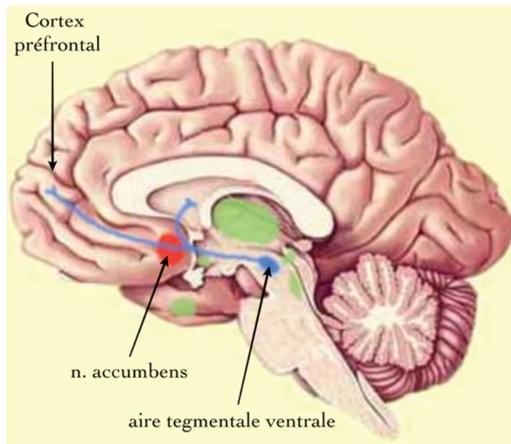


Figure 3 : Structures cérébrales du système de récompense^[37]

Le noyau accumbens reçoit notamment des voies afférentes dopaminergiques de l'ATV et des afférences glutamatergiques du cortex préfrontal dorsolatéral.

Lorsque l'individu consomme une substance opiacée, il y a une augmentation de la libération de dopamine au niveau de l'ATV. Les neurones μ et δ inhibent les neurones GABAergiques, levant ainsi l'inhibition des neurones dopaminergiques. Il en résulte alors une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques et une libération accentuée de dopamine au niveau du noyau accumbens.

Cette libération active le système de récompense ce qui entraîne un renforcement positif dans la consommation en associant cette prise de substance à une sensation agréable.

Mais la répétition de ce phénomène entraîne des modifications neuro-adaptatives du système de récompense. En effet les niveaux de dopamine libérés sont tels que lors du sevrage, la déplétion en dopamine est accrue. Cela engendre chez le consommateur une dysphorie avec un état émotionnel négatif et anxieux renforçant le côté compulsif et l'envie de retrouver à nouveau les effets euphorisants de la substance et de pallier les symptômes du manque.

Au niveau des voies glutamatergiques, les acides aminés excitateurs, notamment le glutamate, entraînent une augmentation de la densité des récepteurs NMDA du cortex préfrontal, et par conséquent une diminution de la sensibilité et une augmentation de la transmission glutamatergique, toute cela entretenant le phénomène de craving et favorisant le syndrome de sevrage.

C. Le sevrage :

1. Définition : ^{[38][39]}

De façon générale, le sevrage est la conséquence du fait de priver quelqu'un de quelque chose.

En toxicologie, le sevrage peut se définir comme étant l'arrêt de la consommation de drogue. Cet arrêt s'accompagne généralement d'un ensemble de symptômes - plus ou moins intenses selon les individus et les substances consommées et la durée de consommation - traduisant un état de manque, que l'on appelle le « syndrome de sevrage ».

Du point de vue médical, le sevrage est l'ensemble des mesures thérapeutiques (pharmacologiques et psychologiques) destinées à aider un sujet à mettre fin à sa consommation de substances psychoactives, que celle-ci s'accompagne de signes physiques de sevrage ou non.

2. Enjeux :

Les enjeux du sevrage sont multiples :

a) Pour le patient : ^[40]

L'enjeu premier du sevrage pour le patient est lié à sa santé. En effet l'arrêt de ses consommations et sa prise en charge par des professionnels de santé va permettre d'améliorer sa santé physique et psychique et donc de prendre en charge et de diminuer les risques de comorbidités associés à ses années de toxicomanie.

D'autre part, le sevrage a aussi pour but d'améliorer sa vie sur le plan social, familial et professionnel. En effet, la consommation peut au fil du temps entraîner une forme de déconnexion sur le plan social et familial, la vie de l'utilisateur s'axant progressivement autour de sa consommation.

Il y a également un enjeu financier pour le patient. La consommation de drogues nécessite la plupart du temps leur achat et le budget alloué peut parfois être très élevé, voire dépasser les ressources du patient, pouvant le mettre une fois encore dans des situations délicates.

Globalement, l'enjeu est donc d'abandonner ce que l'on pourrait appeler ses « comportements addictifs », d'améliorer ses conditions de vie, de retrouver une stabilité et de se réinsérer socialement et professionnellement.

b) Pour la société : ^[41]

Pour la société, l'enjeu majeur est un enjeu de santé publique.

Tout d'abord cela passe par la réduction des risques. Le sevrage des usagers de drogue permet une réduction des risques d'infections virales (hépatites, VIH, ...) et bactériennes qui peuvent survenir notamment dans le cas des usages par injection et « sniff » avec échange de matériel de consommation. Évidemment l'arrêt total des consommations réduit ces risques, mais c'est également l'occasion de faire de l'éducation thérapeutique pour qu'en cas de rechute éventuelle, les risques liés à la consommation soient diminués en portant à leur connaissance les nombreuses solutions existantes (Stéribox®, Programmes d'échange de seringues, « Roule ta paille », salles de consommation à moindre risque, associations, CAARUD, ...)

Il existe également une réduction des comorbidités associées à la consommation qui ont un impact sur le système de santé en termes de consultations, d'admissions hospitalières, de traitements médicamenteux et donc de dépenses de santé.

Il y a donc également un enjeu financier au sevrage du point de vue sociétal, via la réduction des dépenses engendrées.

3. Préparation et mise en place :

La préparation et la mise en place du sevrage peuvent se résumer à trois étapes essentielles :

a) La prise de contact : ^[42]^[43]

Cette étape est de loin la plus essentielle, car elle représente l'entrée dans le processus de sevrage et en définira la suite.

C'est pour cela que cette étape doit se préparer bien en amont pour les professionnels de santé concernés. Cela présuppose qu'ils aient suivis une formation adéquate - durant leurs études ou par la suite avec des formations complémentaires - et qu'ils se rendent disponibles afin que le patient ait un accès libre et facilité aux soignants auprès desquels il décidera d'effectuer la démarche de prendre contact afin de se faire aider.

La première rencontre est l'objet de multiples demandes. Celles-ci peuvent concerner un sevrage en urgence (face à des symptômes liés au manque, à la suite d'un accident, d'un surdosage ou de complications), mais également un sevrage après un cheminement de pensée faisant suite à une prise de conscience que leur consommation posait un problème. Il arrive également que cette entrée dans le processus de sevrage se fasse à la suite de sollicitations du patient de la part de ses proches ou encore lors d'une injonction judiciaire de soin.

Mais cette première rencontre est avant tout le moment où doit se nouer une véritable relation thérapeutique de confiance et de respect entre le patient et son interlocuteur.

A la suite de ce premier contact, il est nécessaire que le professionnel qui a reçu le patient active un réseau pluridisciplinaire centré sur le patient et son sevrage afin que celui-ci puisse s'adresser librement à chacun des acteurs de façon libre et selon ses besoins. Ce réseau doit être construit de telle manière que le patient ne se sente pas enfermé mais bien inclus dans une logistique à son service lui permettant d'accéder à une prise en charge globale.

L'objectif de tout cela est de proposer au patient une prise en charge cohérente tout en assurant une séparation claire des fonctions de chacun des acteurs concernés.

b) Le constat clinique : ^[42]^[43]

Ce constat clinique, qui permettra de poser les bases de la stratégie à adopter et de faire un pronostic sur la suite du parcours du patient est également une phase essentielle.

Afin de l'établir il va falloir passer par une multitude d'évaluations du patient sur de multiples aspects.

Tout d'abord une évaluation psychopathologique. Celle-ci vise à établir un diagnostic qui définira les jalons de ce que sera la prise en charge psychothérapeutique du patient. Cela peut prendre plusieurs consultations selon la complexité du cas.

De plus, une évaluation clinico-biologique est fondamentale pour définir la prise en charge par la suite. Il faudra procéder à la recherche d'infections (VIH, VHB, VHC, infections cutanées, buccales, cardio-pulmonaires) et établir l'état nutritionnel. Pour les femmes, une recherche de grossesse est primordiale

car celle-ci peut quelque peu complexifier la prise en charge. Il faudra également prévenir la survenue éventuelle d'une aggravation des douleurs préexistantes du fait du sevrage par la mise en place d'un traitement antalgique approprié.

D'autre part une évaluation de la dépendance s'avère systématiquement nécessaire et d'une grande importance car elle vise à cerner le profil addictologique du patient et permet de s'assurer qu'il ne s'agit pas là d'un moyen de se procurer des substances licites pour les détourner de leur usage premier.

Lors de cette évaluation, le praticien s'intéressera évidemment à la dépendance aux opiacés, sur le plan clinique, sur son rapport au produit, sur l'histoire personnelle du patient en portant une attention tant sur les débuts de la consommation que sur la suite (contexte, doses, voies d'administration, approvisionnement, ...) et s'intéressera particulièrement aux éventuels épisodes d'overdoses et/ou d'accidents que l'on pourrait considérer comme des indices de la sévérité de l'addiction.

Le praticien peut s'aider de questionnaires et d'échelles d'évaluation pour mesurer la sévérité de l'addiction tel que le questionnaire ASSIST^[44] (*alcohol, smoking and substance involvement screening test*), l'échelle ASI^[45] (*addiction severity index*) ou l'échelle de COWS^[46] (*Clinical Opiate Withdrawal Scale*) qui mesure l'intensité du syndrome de sevrage.

Le praticien évaluera également les éventuelles autres dépendances auxquelles le patient est sujet. En effet, il n'est pas rare que les patients addictes aux opiacés aient également des co-dépendances et celles-ci doivent être systématiquement recherchées et évaluées afin de dresser un diagnostic le plus complet possible pour proposer au patient la prise en charge la plus appropriée. La démarche clinique sera la même que pour les opiacés avec une recherche de l'histoire de la dépendance et des habitudes de consommation.

Afin de dresser ce constat clinique, il conviendra également de procéder à une évaluation sociale. En effet le contexte social dans lequel le patient évolue et son insertion sont déterminants dans le pronostic à long terme, cette évaluation permettra de mettre en place des mesures de réinsertion si cela s'avère nécessaire.

Cette évaluation devra à minima préciser la couverture sociale du patient, son mode de subsistance, sa situation financière, son niveau de formation ou son insertion professionnelle, son logement, sa situation judiciaire et les éventuelles sanctions pénales auxquelles il pourrait faire face au cours des soins. Cela permettra de mettre en place les éventuelles démarches afin d'assurer un accès direct et aisé aux soins et d'assurer la pérennité du projet de soin en créant une stabilité dans la situation du patient.

Il sera également important d'explorer la situation familiale du patient afin de prendre en compte la présence et la compétence de l'entourage du patient dans le projet de soin.

De plus, le praticien évaluera la faisabilité du sevrage, en cherchant à éclaircir quatre aspects :

- Qui fait la demande de sevrage ? : Le patient fait-il la demande en son nom ou du fait de pressions extérieures (familiales, judiciaires, ...) ?
Seule une décision motivée du patient en son nom permettra d'envisager un réel sevrage.
- Quel est le but du sevrage ? Il peut s'agir d'un sevrage partiel des opiacés dans un but de régulation de sa consommation ou bien d'un sevrage total pour une abstinence durable et une réelle rupture avec le produit.

- De quelle substance le patient souhaite-t-il se sevrer ? Cela conditionnera grandement la prise en charge et permettra d'anticiper les points sur lesquels il faudra être attentifs au cours du traitement. En cas de co-dépendances, cela permettra également de déterminer s'il est plus approprié de faire un sevrage coordonné de toutes les substances ou bien un sevrage sélectif.
- A quel moment ? Bien qu'il n'y ait à priori pas de moment plus favorable qu'un autre pour entamer le sevrage, il faut tout de même s'assurer d'avoir stabilisé le patient du point de vue psychopathologique, social et judiciaire avant de commencer. Cette attention particulière permet également de réduire le risque de décès par overdose lors d'éventuelles rechutes.

c) Le projet de soins : ^{[42][43]}

Le projet de soins doit se construire selon deux aspects indissociables : d'une part une demande de soulagement rapide de la part du patient à laquelle on se doit de répondre et d'autre part la mise en place du cadre et des conditions nécessaires à la pérennité d'un sevrage au long cours.

Cela implique donc d'intégrer le sevrage dans un processus de soins plus large prenant en compte l'urgence de la situation ainsi que le caractère prolongé de la démarche de sevrage.

Le projet de soins doit se discuter au cas par cas avec le patient. Il est important de comprendre le mode de sevrage comme une étape dans un processus qui, à son terme, a pour objectif la rupture totale avec la dépendance.

La négociation du projet de soins précise les conditions selon lesquelles se déroulera le sevrage et aboutit à un réel contrat d'engagement réciproque entre le patient et son ou ses thérapeutes.

C'est évidemment un contrat dont les modalités pratiques sont adaptables en fonction du cadre établi pour le sevrage, et il peut être rompu à tout moment si le patient n'est pas en mesure d'en respecter les termes, cela a pour effet non pas forcément de suspendre le contrat mais bien de le modifier pour le réadapter à la situation du patient.

L'un des points qui s'avère crucial dans le projet de soins est la mise en place d'une psychothérapie associée. En effet, la communauté scientifique s'accorde désormais à dire que le succès du projet de soins est lié à l'instauration d'une relation psycho-affective forte et stable. Il est donc très important d'associer à la prise en charge médicale et médicamenteuse une prise en charge psychique en incluant dans le cadre du projet de soins une prise en charge psychothérapeutique.

4. Modalités et conditions pratiques :

L'aspect pratique du sevrage n'est qu'une partie limitée – bien qu'importante – de la prise en charge du patient, mais elle s'inscrit pleinement dans la globalité du projet de soins.

a) Le cadre du sevrage : ^{[42][47]}

Comme exposé précédemment, le sevrage nécessite un cadre.

Ainsi, le sevrage peut être réalisé au sein d'une institution, c'est-à-dire au sein d'une structure hospitalière en service de médecine ou de psychiatrie, ou bien au sein d'un service spécialisé en addictologie. C'est le cas de la plupart des sevrages opiacés.

Il arrive également couramment que ce sevrage soit réalisé en milieu carcéral, de façon forcée et souvent avec un suivi médical insuffisant. Bien qu'il n'y ait pas à ce jour d'études précises sur l'issue de ces sevrages, on peut théoriquement supposer que l'efficacité soit limitée, à la lumière de ce que nous avons vu précédemment concernant la nécessité d'un cadre clair et d'un contrat patient-soignant et d'une implication du patient dans son sevrage.

Mais il peut également être réalisé en ambulatoire, soit par des psychiatres ou médecins addictologues libéraux, soit en passant par des centres de soins et d'accompagnement en addictologie (CSAPA).

Cette option représente une solution intéressante car elle permet une certaine flexibilité pour les personnes en sevrage avec des obligations familiales ou professionnelles. Cependant, cette solution peut être délicate pour certains patients avec des antécédents de polytoxicomanie, de désinsertion familiale et sociale ou présentant des pathologies organiques, virales ou psychiatriques associées.

Pour que cette option soit viable, certaines conditions doivent être réunies : il faut disposer de conditions de sécurité et de confort suffisantes pour prévenir et traiter un éventuel syndrome de sevrage, assurer un suivi thérapeutique rapproché dans les premiers temps et prolongé par la suite afin d'assurer le maintien de l'abstinence.

Bien souvent le parcours du patient passe par ces deux modalités. Le sevrage est entamé en institution, avec une hospitalisation le temps de stabiliser le traitement et de passer la période critique des premiers instants avec le syndrome de sevrage. Puis, le patient continue sa prise en charge en ambulatoire avec un suivi en CSAPA ou en libéral.

b) La gestion du syndrome de manque ^{:[42][48]}

La conséquence directe de l'arrêt de la consommation des opiacés est d'engendrer un syndrome de manque. Celui-ci se manifeste par des douleurs musculaires, un larmoiement, une rhinorrhée, une hypersudation, de la diarrhée et des vomissements, une tachycardie, des troubles du sommeil, de l'anxiété, ... Ces symptômes apparaissent de façon variable selon la substance consommée : pour les agonistes purs comme l'héroïne et la morphine, les symptômes apparaissent en quelques heures et perdurent habituellement quelques jours, pour les dérivés agonistes partiels, ils peuvent mettre plus de temps à apparaître et durent généralement plus longtemps.

L'objectif premier de la prise en charge est de prévenir et d'atténuer les souffrances physiques et psychiques du syndrome de manque tant que possible. Une fois de plus, pour atteindre cet objectif, plusieurs approches vont être nécessaires

- L'approche pharmacologique :

L'objectif des traitements pharmacologiques est de réduire les symptômes de manque, celui-ci doit être adapté en fonction de chaque situation.

La prise en charge du syndrome de sevrage des opiacés peut se faire de plusieurs manières.

Il y a tout d'abord des traitements spécifiques, qui viennent contrebalancer l'hyperfonctionnement adrénurgique tels que la clonidine et la guanfacine, 2 antihypertenseurs alphasymphomimétiques qui vont diminuer l'agitation, la rhinorrhée, l'hyperhidration et le larmoiement. Mais ce traitement nécessite un suivi rapproché de la tension artérielle, celle-ci ne devant pas être en dessous de 100 mmHg de systolique. Ce traitement est mis en place dans les premiers jours de traitements avec une diminution de posologie après 4 ou 5 jours et un arrêt total après 8 à 10 jours.

D'autre part, il y a des traitements symptomatiques qui vont permettre de palier aux symptômes physiques du manque. Cet arsenal thérapeutique va se composer d'antalgiques, de spasmolytiques, d'antiémétiques, d'antidiarrhéiques et de neuroleptiques sédatifs tels que l'alimémazine ou la cyamémazine.

- L'approche environnementale :

Celle-ci repose sur le cadre même du sevrage dont dispose l'institution et l'équipe soignante.

Si les conditions de vie et l'environnement du patient le permettent, le sevrage pourra se faire en ambulatoire, moyennant un suivi rapproché (bihebdomadaire voire quotidien au début) permettant de réadapter la prise en charge rapidement et de prévenir les situations de décrochage ou de réadapter le traitement rapidement. Cela implique également la remise du traitement au patient lors de chaque consultation.

Lorsque ces conditions ne sont pas réunies ou que le patient en ressent le besoin, le sevrage peut se faire en milieu hospitalier au sein d'un service de médecine, de psychiatrie ou dans un service spécialisé. Lors de ce type de prise en charge le contrat de soin est généralement plus strict qu'en ambulatoire. Bien que cela diffère selon les établissements, le contrat comprend souvent une période initiale restrictive en termes de sorties, d'interactions avec l'extérieur (visites, communications, ...).

La durée de l'hospitalisation va varier selon les situations, selon les patients, les produits consommés ou encore les éventuelles pathologies associées.

- L'approche relationnelle :

Il fait large consensus chez tous les acteurs du parcours de soin qu'il est plus que nécessaire d'associer une prise en charge relationnelle. L'accent est mis notamment sur deux points indispensables :

- La nécessité de formation des thérapeutes à l'empathie, sans se soucier des aspects parfois séducteurs, instrumentalisateurs ou rejetant des patients.
- La prise en compte des aspects familiaux autour du patient afin d'optimiser les chances de réussite du sevrage.

5. Les soins et le suivi post-cure :

La période du suivi s'étend du sevrage à la « guérison », c'est donc une étape assez longue du parcours qui n'est pas dépourvue de difficultés. Elle implique là encore une équipe pluridisciplinaire afin de mener à bien le projet de soins, tant sur le plan psychologique que médical et social.

Les objectifs de cette étape sont multiples :

- Limiter les symptômes du syndrome déficitaire post-sevrage

- Maintenir l'abstinence
- Prévenir et traiter les rechutes

a) Le syndrome déficitaire post-sevrage :^[49]

Ce trouble est largement décrit dans la littérature. Il se manifeste comme une dépression avec ralentissement avec une perte d'élan vital pouvant aller jusqu'à la manifestation d'idées suicidaires. Il se manifeste généralement dans la phase initiale du sevrage physique et peut perdurer au-delà durant la phase de maintien.

Ce syndrome, qui est une cause fréquente de rechute précoce, nécessite d'être pris en charge par la prescription d'un traitement associant antidépresseur et anxiolytique et parfois une hospitalisation.

Les traitements de substitution aux opiacés permettent de limiter voire d'éviter cela, mais cette symptomatologie peut également se retrouver au moment du sevrage de ces traitements.

b) Les rechutes :^[42]

Elles font partie intégrante du processus de sevrage. Elles peuvent être de nombre et d'intensité variables, mais elles sont en quelque sorte inévitables et parfois même bénéfiques pour le patient au sens où elles peuvent être un tremplin vers la prise de conscience de la gravité de sa dépendance et du sérieux nécessaire à sa prise en charge.

La rechute se définit comme une « reprise évolutive d'une maladie qui était en voie de guérison » (Dictionnaire Larousse). En addictologie, cela traduit donc une reprise plus ou moins importante de la consommation.

Il apparaît que plus l'accompagnement post-cure a été préparé en amont avec le patient et moins les rechutes sont fréquentes. En effet, un suivi bien préparé et bien réalisé, envisageant en amont une possible rechute prépare le patient et son soignant à cette éventualité et permet de limiter l'impact de celle-ci si elle survient.

De façon générale, il semblerait que la plupart des rechutes surviennent dans la première année d'abstinence. Passé ce délai, le taux de rechute semble assez stable et on estime qu'au-delà de deux ans d'abstinence, 90% des patients resteront abstinents les dix années suivantes et que ceux ayant été abstinents plus de 10 ans le resteront également les dix années suivantes.

Généralement, la rechute survient à un moment où le patient est confronté à des difficultés d'origines diverses (et celles-ci sont nombreuses en début de sevrage) et c'est pourquoi les acteurs du soin doivent préparer le patient à cette éventualité en effectuant un travail de prévention en abordant certains points clés comme :

- Éviter les surdosages dus à une diminution de la tolérance après le sevrage
- Éviter les contaminations dues à l'utilisation de matériel souillé
- Éviter une trop grande dramatisation de la rechute ou du « dérapage »

- S'assurer que le patient garde le contact avec son soignant référent pour rester dans une dynamique de soin

Un point primordial pour le soignant est de préparer également l'entourage du patient à l'éventualité de la rechute afin que celui-ci ne soit pas trop blessé par sa survenue et ne ressente pas cela comme un échec de la thérapie. Cela passe par une grande part d'écoute, de soutien et également d'information et de dédramatisation pour faire comprendre que l'objectif du traitement en cours n'est pas un sevrage absolu et immédiat mais bien un projet de vie sur le long terme avec de multiples étapes dont la rechute peut faire partie.

c) Prise en charge des comorbidités : [42][49][50][51]

Comme expliqué précédemment, les patients addictes souffrent couramment de pathologies somatiques et/ou psychiatriques associées à leurs années de consommation. C'est pourquoi sont réalisés très précocement des examens sur ces deux plans, afin d'intégrer au parcours de soins toutes les thérapeutiques nécessaires à faire retrouver au patient une bonne santé.

Tout d'abord il faudra prendre en charge les affections somatiques dont souffre le patient, celles-ci témoignant des dégâts physiques occasionnés par la substance et parfois le manque d'hygiène de vie durant la période de consommation.

Les manifestations douloureuses de ces affections étant masquées par la consommation, le patient les redécouvre souvent au moment du sevrage avec parfois de vives douleurs, ceci occasionnant souvent un risque supplémentaire de rechute, d'où l'importance de les traiter au plus vite.

Au-delà, cela permet de redonner au patient une bonne image de lui-même et favorise également sa réinsertion sociale et professionnelle.

D'autre part il sera bien souvent nécessaire de prendre en charge les troubles psychiatriques et psychologiques associés. En effet il est courant que les personnes développent des troubles psychiques et psychiatriques parallèlement à leur conduite addictive.

La prévalence de ce type de pathologies varie selon les études de 30 à 84% chez les patients toxicomanes contre environ 24% en population générale.

Environ deux tiers des patients présentent des troubles de la personnalité, avec notamment :

- Des personnalités antisociales, fréquemment associées à des symptômes anxio-dépressifs, une instantanéité du désir de réalisation et une intolérance à la frustration. Il faudra donc accompagner ces patients en leur expliquant clairement les termes du contrat de soins et les conséquences de leurs transgressions.
- Des personnalités « border-line », caractérisées par l'association d'une grande impulsivité et de symptômes dépressifs majorant le risque de suicide et de déplacement de leur addiction sur d'autres toxiques.
- Des personnalités narcissiques, ayant une propension à la manipulation et l'instrumentalisation de ses thérapeutes. Ce sont souvent des patients difficiles à traiter du fait de la haute image qu'ils ont d'eux-mêmes et de leur exigence d'être uniquement traités par « les meilleurs ».

On recense également des troubles de l'humeur, qui sont malheureusement bien souvent sous-estimés, ainsi que des troubles anxieux tels que des phobies sociales ou des accès paniques. Ces symptômes seront pris en charge à l'aide d'antidépresseurs et d'anxiolytiques.

Il est parfois également nécessaire de traiter des psychoses. Dans ce cas il est important de savoir si cet état préexistait ou si c'est une complication de la toxicomanie. Dans de nombreux cas, l'utilisation d'opiacés masquait les symptômes ou du moins les réduisaient. Il est donc nécessaire, une fois le patient sevré de ses consommations, d'associer un antipsychotique aux traitements en place.

d) Modalités du suivi :

Sur le plan médical, le projet de soins prendra en compte le traitement de la dépendance à l'aide de médicaments de substitution des opiacés (Buprénorphine Haut Dosage et Méthadone), ainsi que tous les traitements des pathologies organiques ou psychiatriques annexes.

Il peut être décidé d'instaurer un suivi à l'aide d'analyses d'urine ponctuelles ou régulières afin de montrer au patient son évolution et de le responsabiliser dans sa démarche.

Parallèlement il y aura un accompagnement social, plus ou moins long en fonction des besoins de chaque patient, et répondant à l'évaluation faite préalablement, lors de la demande de sevrage. Celui-ci permettra au patient de se réinsérer socialement en lui apportant de l'aide sur le plan administratif (démarches de santé, logement, ...) et professionnel (démarches pôle emploi, recherche de formations, CV, ...).

Il est également possible de mettre en place un suivi éducatif, avec un accompagnement dans les actes de la vie quotidienne afin de retrouver une hygiène de vie convenable et une plus grande autonomie.

Et bien évidemment durant toute la prise en charge, un soutien psychologique sera nécessaire pour faire face à tous les obstacles psychiques que rencontrera le patient, ce soutien venant de l'entourage familial et amical du patient quand cela est possible. Il est également recommandé d'avoir l'aide d'un professionnel (psychologue ou psychiatre) pour assister le patient dans sa démarche.

Ces mêmes soutiens peuvent également l'être pour construire un environnement sain pour la sortie de sevrage, afin que le patient se sente au mieux dans sa vie et dans son environnement.

D. Les médicaments de substitution des opiacés :

A ce jour, plusieurs médicaments de substitution sont disponibles pour la prise en charge des patients en sevrage des opiacés, chacun ayant ses spécificités.

1. La Méthadone :

Pour ce médicament, deux formes galéniques existent, chacune intervenant à une phase bien définie du parcours de soin.

a) Méthadone AP-HP, forme sirop :^{[52][53][54]}

1. Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

2. Posologie et mode d'administration :

Posologie :

- **Instauration du traitement :** on commence avec une première dose quotidienne de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique. Cette première prise doit intervenir au minimum 10 heures après la dernière prise d'opiacés pour éviter tout surdosage.
On ne préconise pas de doses supérieures à 40 mg lors de la première prise pour préserver un bon rapport bénéfice/risque permettant la suppression des premiers signes de sevrage et évitant au maximum le risque d'overdose.
La règle reste de « commencer bas et augmenter doucement ».
- **Adaptation posologique :** on procède à une augmentation posologique par palier de 10 mg par semaine jusqu'à atteindre une posologie suffisante pour prévenir les signes de sevrage sur une durée de 24h.
- **Posologie d'entretien :** elle se situe en général entre 60 et 100 mg/jour, bien que des doses plus importantes soient parfois nécessaires.

Mode d'administration :

Le traitement est administré en une prise quotidienne par voie orale

3. Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients
- Enfants et adolescents de moins de 15 ans
- Situation à risque élevé de dépression respiratoire (notamment les patients avec une insuffisance respiratoire sévère)
- Association avec un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine), avec un antagoniste morphinique partiel (naltrexone, nalméfène), avec les médicaments torsadogènes

(citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, pipéraquline), avec l'oxybate de sodium (déresseur du système respiratoire) et avec le millepertuis (inducteur enzymatique).

4. Fertilité, grossesse et allaitement :

Fertilité :

Des études ont démontré que l'utilisation chronique d'opioïdes peut entraîner une fertilité réduite chez les femmes et les hommes.

Chez les hommes, il a été démontré une diminution de la testostérone sérique et une nette dépression du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes.

Grossesse :

La méthadone traverse la barrière placentaire. Compte-tenu des données disponibles et du bénéfice maternel et fœtal, l'utilisation de la méthadone est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires pour l'équilibre du traitement.

La prise chronique de méthadone par la mère en fin de grossesse, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né dont l'apparition peut être retardée de plusieurs heures à quelques jours.

En cas d'utilisation régulière pendant la grossesse, une surveillance néonatale doit être réalisée afin de prévenir le risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement :

De petites quantités de méthadone sont excrétées dans le lait maternel. La décision de recommander l'allaitement doit tenir compte de l'avis d'un spécialiste. Il convient de prendre en considération si la femme reçoit une dose d'entretien stable de méthadone et si elle continue de consommer des substances illicites.

Si l'allaitement est envisagé, la dose de méthadone doit être aussi faible que possible. Les prescripteurs doivent conseiller aux femmes qui allaitent de surveiller le nourrisson afin de déceler tout signe de sédation et de dépression respiratoire et de contacter immédiatement un service d'aide médicale urgente si cela se produit. Bien que la quantité de méthadone excrétée dans le lait maternel ne soit pas suffisante pour éviter complètement les symptômes de sevrage chez les nourrissons allaités, cela peut atténuer la gravité du syndrome de sevrage néonatal. S'il est nécessaire d'interrompre l'allaitement, cela doit être fait progressivement car un sevrage brutal pourrait augmenter les symptômes de sevrage chez le nourrisson.

5. Effets indésirables :

Chez le sujet pharmacodépendant aux opioïdes lors de la mise en place du traitement par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.

Chez le sujet pharmacodépendant aux opioïdes traité par la méthadone en phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.

6. Pharmacodynamique :

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs opioïdes, comme la morphine qui agit principalement sur les récepteurs μ . Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Ses propriétés euphorisantes sont faibles aux doses thérapeutiques efficaces et au long cours.

7. Pharmacocinétique :

Absorption :

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif, le pic plasmatique est observé 2,5 à 4 heures après l'administration. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

Distribution :

La méthadone a une bonne fixation aux protéines plasmatiques (60 à 90%) et tissulaire, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination. Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. Elle traverse la barrière placentaire et est retrouvée dans le lait maternel.

Biotransformation :

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites sont inactifs.

Des études in vitro et in vivo ont montré que le cytochrome P450-3A4 a peu d'influence sur le métabolisme et la clairance de la méthadone.

Élimination :

La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire.

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive.

8. Conditions de prescription et de délivrance :

La méthadone est classée parmi les médicaments stupéfiants, et donc est soumise à son cadre réglementaire.

La prescription doit être établie sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 14 jours.

La prescription initiale est réservée aux seuls médecins spécialistes exerçant en CSAPA, dans un service d'addictologie ou en milieu pénitentiaire.

Le renouvellement peut ensuite se faire par tout médecin. Ce médecin sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial et l'ordonnance de délégation devra comporter le nom du praticien choisi.

La délivrance doit être fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou même exclure le fractionnement en apposant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».

L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée dans un délai de 3 jours suivant sa date de rédaction. Au-delà de ce délai, elle ne sera exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. De même, l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité s'il y a un chevauchement avec la dernière ordonnance, sauf mention contraire expressément reportée par le prescripteur sur l'ordonnance.

Dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire, la délivrance se fait en CSAPA ou en officine de ville avec apposition sur l'ordonnance du nom du pharmacien choisi par le patient.

Dans le cadre d'une prise en charge institutionnelle, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Mais elle est également classée dans les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Lors de l'instauration du traitement, les patients doivent être volontaires et en accepter les règles particulières, à savoir être suivis régulièrement au sein de l'établissement de santé ou du CSAPA et se soumettre à une analyse d'urine avant d'instaurer le traitement (afin de s'assurer qu'il n'y a pas eu de consommation d'opioïdes dans les heures précédant la première administration de méthadone).

D'autres analyses d'urine peuvent être réalisées au cours du traitement afin de s'assurer que le protocole de soin soit respecté et de s'assurer de l'efficacité du traitement sur la prise d'opiacés illicites ou d'autres substances (opioïdes de synthèse ou naturels, cocaïne, amphétamines, cannabis, LSD, ...)

9. Modalités d'arrêt du traitement :

L'arrêt du traitement doit se faire de façon progressive en procédant à une diminution des doses par palier de 5 à 10 mg par semaine maximum. Durant toute cette période de décroissance, une vigilance particulière est de mise avec une surveillance rapprochée du patient. Au moindre signe clinique évoquant un syndrome de sevrage, il faudra opérer à un retour immédiat au palier précédent. Il faudra également être vigilant concernant toute reprise des conduites addictives afin de ne pas exposer le patient à un risque de surdosage aux opioïdes.

Dans le cas où il serait nécessaire de reprendre le traitement après une période d'arrêt, les mêmes précautions que lors de l'instauration du traitement devront être prises, à savoir une augmentation progressive des doses jusqu'à atteindre une dose d'entretien, en raison d'une diminution de la tolérance.

b) Méthadone AP-HP, forme gélule :^{[55][53]}

1. Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes de l'adulte et de l'adolescent de plus de 15 ans, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment sur le plan médical et des conduites addictives.

2. Posologie et mode d'emploi :

La forme gélule n'est pas indiquée dans la mise en place d'un traitement par méthadone.

Passage de la forme sirop à la forme gélule :

La forme gélule sera prescrite à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop.

La première prise de gélule interviendra le lendemain de la dernière prise de sirop à l'heure habituelle.

La posologie habituelle est entre 60 et 100 mg/jour, bien que des dosages supérieurs soient parfois nécessaires.

Tout comme pour la forme sirop, les modifications de posologies ultérieures seront fondées sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charges associées.

Mode d'administration :

Le traitement est administré par voie orale en dose unique quotidienne.

3. Contre-indication :

- Hypersensibilité à la substance ou à l'un des excipients
- Enfants et adolescents de moins de 15 ans
- Situation à risque élevé de dépression respiratoire (notamment les patients avec une insuffisance respiratoire sévère)
- Association avec un agoniste-antagoniste morphinique (buprénorphine, nalbuphine), avec un antagoniste morphinique partiel (naltrexone, nalméfène), avec les médicaments torsadogènes (citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, pipéraquline), avec l'oxybate de sodium (dépresseur du système respiratoire) et avec le millepertuis (inducteur enzymatique).

4. Fertilité, grossesse et allaitement :

Fertilité :

Des études ont démontré que l'utilisation chronique d'opioïdes peut entraîner une fertilité réduite chez les femmes et les hommes.

Chez les hommes, il a été démontré une diminution de la testostérone sérique et une nette dépression du volume de l'éjaculat et de la motilité des spermatozoïdes.

Grossesse :

La méthadone traverse la barrière placentaire. Compte-tenu des données disponibles et du bénéfice maternel et fœtal, l'utilisation de la méthadone est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cours de grossesse, des doses plus importantes de méthadone sont parfois nécessaires pour l'équilibre du traitement.

La prise chronique de méthadone par la mère en fin de grossesse, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né dont l'apparition peut être retardée de plusieurs heures à quelques jours.

En cas d'utilisation régulière pendant la grossesse, une surveillance néonatale doit être réalisée afin de prévenir le risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement :

La méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaitement dépend de l'évaluation du rapport bénéfice/risque pour l'enfant. La méthadone pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue d'un syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée « *in utero* ».

Si l'allaitement est envisagé, la dose de méthadone doit être aussi faible que possible. Les prescripteurs doivent conseiller aux femmes qui allaitent de surveiller le nourrisson afin de déceler tout signe de sédation et de dépression respiratoire et de contacter immédiatement un service d'aide médicale urgente si cela se produit. Bien que la quantité de méthadone excrétée dans le lait maternel ne soit pas suffisante pour éviter complètement les symptômes de sevrage chez les nourrissons allaités, cela peut atténuer la gravité du syndrome de sevrage néonatal. S'il est nécessaire d'interrompre l'allaitement, cela doit être fait progressivement car un sevrage brutal pourrait augmenter les symptômes de sevrage chez le nourrisson.

5. Effets indésirables :

Chez le sujet pharmacodépendant aux opioïdes lors de la mise en place du traitement par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.

Chez le sujet pharmacodépendant aux opioïdes traité par la méthadone en phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation.

6. Pharmacodynamique :

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs opioïdes, comme la morphine qui agit principalement sur les récepteurs μ . Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Ses propriétés euphorisantes sont faibles aux doses thérapeutiques efficaces et au long cours.

7. Pharmacocinétique :

Absorption :

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif, le pic plasmatique est observé 2,5 à 4 heures après l'administration. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

Distribution :

La méthadone a une bonne fixation aux protéines plasmatiques (60 à 90%) et tissulaire, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination. Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. Elle traverse la barrière placentaire et est retrouvée dans le lait maternel

Biotransformation :

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites sont inactifs.

Des études in vitro et in vivo ont montré que le cytochrome P450-3A4 a peu d'influence sur la distribution, le métabolisme et la clairance de la méthadone.

Élimination :

La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire.

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive.

8. Conditions de prescription et de délivrance :

La méthadone est classée parmi les médicaments stupéfiants, et donc est soumise à son cadre réglementaire.

Le cadre de prescription et de délivrance de la gélule, tel que défini ci-dessous, a pour objet de limiter le risque d'abus, d'usage détourné ou d'intoxication accidentelle avec cette forme de méthadone, notamment la prise du médicament par des patients non dépendants aux opiacés, peu tolérants voire totalement naïfs, pour lesquels il existe un risque léthal pour une dose de l'ordre de 1 mg/kg.

En cas d'usage détourné ou de mésusage avéré de la gélule par un patient (tentative d'injection, usage illicite), le médecin devra obligatoirement revenir à une prescription de méthadone sous forme sirop.

La prescription doit être établie sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours.

La prescription initiale est réservée aux seuls médecins spécialistes exerçant en CSAPA, dans un service d'addictologie ou en milieu pénitentiaire.

Le renouvellement peut ensuite se faire par tout médecin. Ce médecin sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial et l'ordonnance de délégation devra comporter le nom du praticien choisi. La délivrance doit être fractionnée par périodes de 7 jours maximum. Le prescripteur peut préciser sur l'ordonnance la durée de chaque fraction, ou même exclure le fractionnement en apposant sur l'ordonnance la mention « délivrance en une seule fois ».

L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée dans un délai de 3 jours suivant sa date de rédaction. Au-delà de ce délai, elle ne sera exécutée que pour la durée de traitement restant à courir.

Dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire, la délivrance se fait en CSAPA ou en officine de ville avec apposition sur l'ordonnance du nom du pharmacien choisi par le patient.

Dans le cadre d'une prise en charge institutionnelle, le traitement est délivré quotidiennement sous contrôle médical ou infirmier.

Mais elle est également classée dans les médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Lors de l'instauration du traitement les patients doivent être volontaires et en accepter les règles particulières, à savoir être suivis régulièrement au sein de l'établissement de santé ou du CSAPA et se soumettre à une analyse d'urine avant d'instaurer le traitement (afin de s'assurer qu'il n'y a pas eu de consommation d'opioïdes dans les heures précédant la première administration de méthadone).

D'autres analyses d'urine peuvent être réalisées au cours du traitement afin de s'assurer que le protocole de soin soit respecté et de s'assurer de l'efficacité du traitement sur la prise d'opiacés illicites ou d'autres substances (opioïdes de synthèse ou naturels, cocaïne, amphétamines, cannabis, LSD, ...)

9. Modalités d'arrêt du traitement :

Si une tentative d'interruption du traitement de substitution est décidée, une décroissance posologique très progressive est impérative, en respectant un intervalle d'au moins une semaine entre chaque diminution (de 1 à 5 mg) de la posologie. Une prudence particulière est recommandée pendant toute cette période, et le suivi sera rapproché afin de détecter, d'une part tout symptôme clinique évoquant un syndrome de sevrage (à compenser immédiatement par un retour au palier posologique précédent), et d'autre part toute reprise des conduites addictives, qui serait incompatible avec la poursuite du traitement par la forme gélule.

2. La buprénorphine haut dosage (SUBUTEX® et génériques)^{[56][57]}

a) Indications :

Ce médicament est indiqué dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale médicale, sociale et psychologique chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans.

b) Posologie et mode d'administration :

Précautions préalables à l'instauration du traitement :

Avant tout mise en place de traitement, il est important que le médecin prenne en compte la typologie de la dépendance du patient (opioïdes à durée d'action longue ou courte), le temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance.

La première dose de buprénorphine doit être administrée dès l'apparition des premiers signes de sevrage (score de COWS indiquant un sevrage léger à modéré) mais au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

Induction du traitement :

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est de 2 à 4 mg en une prise quotidienne. Une dose supplémentaire de 2 à 4 mg peut être administrée le premier jour en fonction des besoins individuels du patient. Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que le comprimé est placé correctement sous la langue et d'observer la réponse du patient au traitement, ce qui permettra d'adapter efficacement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient.

Adaptation posologique et dose d'entretien :

Suite à l'induction du traitement le premier jour, le patient doit être stabilisé à une dose d'entretien au cours des quelques jours qui suivent en adaptant progressivement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient. L'adaptation de la posologie par paliers de 2 à 8 mg de buprénorphine est fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient et ne doit pas dépasser la posologie maximale de 24 mg par jour de buprénorphine.

Une délivrance quotidienne de la buprénorphine est recommandée, notamment pendant la période d'instauration du traitement. Par la suite et après stabilisation de son état, des quantités de médicament pour plusieurs jours de traitement pourront être remises au patient.

Cas particulier :

- **Administration non-quotidienne :**

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires et sans dépasser 24 mg par jour.

Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à 3 administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). La dose du lundi et du mercredi doit être égale à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires. En aucun cas, la dose ne doit dépasser 24 mg de buprénorphine par jour.

Cette posologie ne convient pas aux patients nécessitant une dose quotidienne > 8 mg de buprénorphine/jour.

- **Relais Méthadone-Buprénorphine :**

Chez les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie maximum de 30 mg/jour avant de commencer le traitement par la buprénorphine.

La longue demi-vie de la méthadone doit être prise en compte lors de l'instauration du traitement par buprénorphine.

La première dose de buprénorphine ne doit être prise que lorsque les premiers signes de sevrage apparaissent et généralement pas moins de 24 heures après la dernière prise de méthadone. La buprénorphine peut précipiter l'apparition de symptômes de sevrage chez les patients dépendants à la méthadone.

Mode d'administration :

L'administration de la buprénorphine se fait exclusivement par voie sublinguale. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution complète, soit environ 5 à 10 minutes. Une dose peut comporter plusieurs comprimés, qui pourront être pris simultanément ou l'un après l'autre en veillant à ne prendre le comprimé suivant qu'après dissolution complète du précédent.

c) Contre-indications :

- Hypersensibilité à la buprénorphine ou à l'un des excipients.

- Enfants de moins de 15 ans.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens.
- Association à la méthadone, les analgésiques morphiniques de palier III, la naltrexone, et le nalméfène.

d) Fertilité, grossesse et allaitement :

Fertilité :

Dans une étude conduite avec des doses pharmacologiques chez la souris, une atrophie testiculaire avec calcification tubulaire a été mise en évidence chez des animaux traités.

Il n'a pas été observé d'effets indésirables sur la fertilité dans les études chez le rat ; cependant, des mortalités péri- et post-natales plus élevées que la moyenne dues à des difficultés de mise bas ont été constatées.

Grossesse :

Compte-tenu des données disponibles et du bénéfice materno-fœtal, la buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse. Cependant, une adaptation de la posologie quotidienne peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité du traitement.

La prise chronique de buprénorphine par la mère, quelle que soit la dose, à la fin de la grossesse, peut entraîner un syndrome de sevrage (cris aigus, mauvaise prise alimentaire, sommeil anormal, irritabilité, tremblement, hypertonie, myoclonie ou convulsions) chez le nouveau-né. Ce syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à plusieurs jours après la naissance. Des cas de troubles respiratoires chez les nouveau-nés ont aussi été rapportés. Par conséquent, si la mère est traitée jusqu'à la fin de la grossesse, une surveillance doit être envisagée à la naissance et pendant les jours suivants.

Allaitement :

De très petites quantités de buprénorphine et de ses métabolites passent dans le lait maternel. Ces quantités ne sont pas suffisantes pour éviter le syndrome de sevrage qui peut être retardé chez les nourrissons allaités. Après une évaluation des facteurs de risque individuels, l'allaitement peut être envisagé chez les patientes traitées par la buprénorphine.

e) Pharmacodynamique :

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique et se fixe au niveau des récepteurs cérébraux μ et K . Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants. L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépresseurs, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires. La marge thérapeutique de la buprénorphine peut être amoindrie en cas d'association à des benzodiazépines ou dans des situations de mésusage de la buprénorphine.

f) Pharmacocinétique :

Absorption :

Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glycuconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'administration du médicament par voie orale est donc inappropriée.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 %. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration sublinguale, et la relation dose-concentration maximale est linéaire entre 2 et 16 mg.

Distribution :

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide. La demi-vie est de 2 à 5 heures.

Métabolisme :

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation, et glycuconjugaison de la molécule-mère et du métabolite désalkylé. Des données cliniques confirment que le CYP3A4 est responsable de la N-désalkylation de la buprénorphine.

La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste de faible activité intrinsèque.

Élimination :

L'élimination de la buprénorphine est bi- ou tri-exponentielle, avec une longue phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures, due pour partie à une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, et pour partie au caractère hautement lipophile de la molécule.

La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glycuconjugués (70 %), le reste étant éliminé par les urines.

g) Conditions de prescription et de délivrance :

La buprénorphine est classée sur la liste I et est assimilée stupéfiante.

La prescription peut se faire par tout médecin, sur une ordonnance sécurisée et ce pour une durée maximale de 28 jours. Le renouvellement est interdit.

Ce médicament étant susceptible de faire l'objet d'un mésusage, le médecin doit apposer sur l'ordonnance le nom du pharmacien qui aura la charge de la délivrance.

Pour pouvoir honorer l'ordonnance, celle-ci doit être présentée dans les 3 mois.

Sauf mention contraire du prescripteur précisant la délivrance en une fois ou tout fractionnement, la délivrance sera fractionnée en 7 jours maximum.

De la même manière, s'il y a un chevauchement de date entre deux ordonnances, en l'absence de mention expresse reportée sur l'ordonnance, il ne sera pas possible de délivrer la totalité du traitement.

Il n'est cependant pas possible de déconditionner au comprimé près.

h) Modalités d'arrêt du traitement :

Lorsque l'évaluation clinique et la volonté du patient conduisent à envisager l'arrêt du traitement, celui-ci doit être effectué avec prudence.

La décision d'arrêter le traitement par la buprénorphine après une période d'entretien ou de stabilisation brève doit être prise dans le cadre d'une prise en charge globale.

Après une période de stabilisation jugée satisfaisante et si le patient l'accepte, le médecin pourra proposer au patient de diminuer progressivement sa dose de buprénorphine afin d'éviter des symptômes de sevrage et une rechute éventuelle jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution.

La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés respectivement à 0,4 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg permet une diminution progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

3. La SUBOXONE® (Buprénorphine + Naloxone)^{[58][59]}

a) Indications :

Ce traitement est indiqué dans la substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge globale médicale, sociale et psychologique chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance.

La naloxone est un composant destiné à empêcher le mésusage du produit par voie intraveineuse.

b) Posologie et mode d'administration :

Précautions préalables à l'instauration du traitement :

Le traitement doit se faire sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance/addiction aux opioïdes.

Avant tout mise en place de traitement, il est important que le médecin prenne en compte la typologie de la dépendance du patient (opioïdes à durée d'action longue ou courte), le temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance.

La première dose de buprénorphine doit être administrée dès l'apparition des premiers signes de sevrage (score de COWS indiquant un sevrage léger à modéré) mais au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

Induction du traitement :

La dose initiale recommandée chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans est de deux comprimés sublinguaux de Suboxone 2 mg/0,5 mg. Cette dose peut être obtenue en utilisant deux comprimés sublinguaux de Suboxone 2 mg/0,5 mg en une prise, qui peut être répétée jusqu'à deux fois le premier jour pour minimiser les symptômes du syndrome de sevrage et maintenir le patient sous traitement.

Pendant la phase d'instauration du traitement, il est recommandé de contrôler quotidiennement son administration afin de s'assurer que le comprimé est placé correctement sous la langue et d'observer la réponse du patient au traitement, ce qui permettra d'adapter efficacement la dose administrée en fonction de l'effet clinique obtenu chez le patient.

Adaptation posologique et dose d'entretien :

Suite à l'induction du traitement le premier jour, il convient de stabiliser rapidement le patient à une dose d'entretien adéquate en ajustant la posologie pour atteindre une dose permettant de maintenir le patient sous traitement et supprimer les effets de sevrage des opioïdes ; l'adaptation de la posologie est fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient. La posologie maximale ne doit pas dépasser 24 mg par jour de buprénorphine.

Pendant le traitement d'entretien, il peut être nécessaire périodiquement de stabiliser à nouveau le patient à une nouvelle dose d'entretien en réponse à l'évolution de ses besoins

Cas particulier :

- **Administration non-quotidienne :**

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement par Suboxone peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne du patient sans traitement les jours intermédiaires.

Chez certains patients, après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement par Suboxone peut être réduite à 3 administrations par semaine (par exemple lundi, mercredi et vendredi). Les doses du lundi et du mercredi doivent être égales à deux fois la dose quotidienne du patient, et la dose du vendredi doit être égale à trois fois la dose quotidienne du patient, sans traitement les jours intermédiaires. En aucun cas, la dose ne doit dépasser 24 mg par jour. Cette posologie ne conviendra pas aux patients nécessitant une dose quotidienne > 8 mg/jour.

- **Relais entre buprénorphine et Suboxone® :**

La Suboxone® et la buprénorphine ont des effets cliniques comparables et sont interchangeable ; cependant, avant le relais entre la Suboxone® et la buprénorphine, le prescripteur et le patient doivent convenir du changement et le patient doit être surveillé afin que la dose puisse être réajustée si nécessaire.

Mode d'administration :

La voie sublinguale est la seule voie d'administration efficace et sûre de ce médicament.

Le comprimé doit être placé sous la langue jusqu'à dissolution complète. Les patients ne doivent pas déglutir ni consommer des aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé.

La dose peut être composée de plusieurs comprimés de Suboxone de différents dosages, qui peuvent être pris simultanément ou en deux parts ; la deuxième part doit être prise immédiatement après la dissolution de la première part.

c) Contre-indications :

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens.
- Association avec des antagonistes opioïdes (naltrexone, nalméfène) utilisés pour le traitement de la dépendance aux opioïdes ou à l'alcool.

d) Fertilité, grossesse et allaitement :

Fertilité :

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une baisse de la fertilité chez les femelles lors de la prise de doses élevées (exposition systémique > 2,4 fois l'exposition humaine à la dose maximale recommandée de 24 mg de buprénorphine).

Le risque chez l'homme n'est pas connu.

Grossesse :

Il existe peu de données sur l'utilisation de la buprénorphine/naloxone chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.

En fin de grossesse, la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né, même si la durée d'administration est courte. L'administration à long terme de buprénorphine au cours des trois derniers mois de la grossesse peut provoquer l'apparition d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (*hypertonie, tremblement du nouveau-né, agitation néonatale, myoclonie ou convulsions*). Le syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à plusieurs jours après la naissance. En raison de la longue demi-vie de la buprénorphine, une surveillance néonatale de plusieurs jours doit être envisagée à la fin de la grossesse pour éviter le risque de dépression respiratoire ou de syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Par ailleurs, l'utilisation de l'association buprénorphine/naloxone pendant la grossesse doit être évaluée par le médecin. L'association buprénorphine/naloxone ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement :

On ne sait pas si la naloxone est excrétée dans le lait maternel.

La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Chez le rat, il a été démontré que la buprénorphine inhibait la lactation.

L'allaitement doit donc être interrompu au cours du traitement par Suboxone®.

e) Pharmacodynamie :

La buprénorphine est un agoniste partiel/antagoniste qui se fixe aux récepteurs opioïdes cérébraux μ (μ) et κ (κ). Son activité dans le traitement de substitution aux opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs opioïdes μ qui, sur une période prolongée, peut réduire le besoin en drogues chez les patients dépendants.

Les effets plafonds des agonistes opioïdes ont été observés au cours d'études de pharmacologie clinique chez des patients présentant une dépendance aux opioïdes.

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . Lorsque la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale aux posologies habituelles chez des patients présentant un syndrome de sevrage des opioïdes, elle n'a que peu ou pas d'effet pharmacologique en raison de son métabolisme presque complet lors du premier passage. Cependant, en cas d'administration intraveineuse à des personnes dépendantes aux opioïdes, la naloxone présente dans Suboxone provoque des effets antagonistes

opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage des opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par voie intraveineuse.

f) Pharmacocinétique :

Absorption :

- Buprénorphine :

Après administration par voie orale, la buprénorphine subit l'effet de premier passage avec une N-désalkylation et une glucuroconjugaison dans l'intestin grêle et le foie. L'administration de ce médicament par voie orale n'est donc pas appropriée.

Après administration par voie sublinguale, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 90 minutes. Les concentrations plasmatiques de buprénorphine augmentent avec les doses croissantes de buprénorphine/naloxone administrées par voie sublinguale. La Cmax et l'ASC de la buprénorphine augmentent avec la dose (dans l'intervalle de 4 à 16 mg) mais de façon non proportionnelle (effet plafond).

- Naloxone :

Après administration de buprénorphine/naloxone par voie sublinguale, les concentrations plasmatiques de naloxone sont faibles et diminuent rapidement.

La naloxone ne modifie pas la pharmacocinétique de la buprénorphine ; les concentrations plasmatiques de buprénorphine délivrées par les comprimés sublinguaux de buprénorphine et par le comprimé sublingual de buprénorphine/naloxone sont comparables.

Distribution :

- Buprénorphine :

La buprénorphine est très lipophile, ce qui entraîne un passage rapide de la barrière hémato-encéphalique.

La liaison de la buprénorphine aux protéines, essentiellement aux alpha- et bêta-globulines, est d'environ 96 %.

- Naloxone :

La liaison de la naloxone aux protéines, essentiellement à l'albumine, est d'environ 45%.

Métabolisation :

- Buprénorphine :

La buprénorphine est métabolisée principalement par N-désalkylation via l'enzyme CYP3A4 du système microsomal hépatique. La molécule mère et le métabolite primaire désalkylé, la norbuprénorphine, subissent ensuite une glucuroconjugaison. La norbuprénorphine se lie aux récepteurs opioïdes in vitro ; cependant, on ne sait pas si elle contribue à l'effet global de l'association buprénorphine/naloxone.

- Naloxone :

La naloxone est métabolisée dans le foie, principalement par glucuroconjugaison directe pour former la naloxone-3-glucuronide, et par N-désalkylation et réduction du groupe 6-oxo.

Élimination :

- Buprénorphine :

L'élimination de la buprénorphine est bi- ou tri-exponentielle et la demi-vie d'élimination moyenne est de 32 heures. La buprénorphine est éliminée dans les fèces (environ 70 %) par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugués, le reste (environ 30 %) étant éliminé dans les urines.

- Naloxone :

La naloxone est éliminée dans les urines, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 0,9 à 9 heures.

g) Modalités de prescription et de délivrance :

La Suboxone® est classée sur la liste I et est assimilée stupéfiant.

La prescription peut se faire par tout médecin, sur une ordonnance sécurisée et ce pour une durée maximale de 28 jours. Le renouvellement est interdit.

Ce médicament étant susceptible de faire l'objet d'un mésusage, le médecin doit apposer sur l'ordonnance le nom du pharmacien qui aura la charge de la délivrance.

Pour pouvoir honorer l'ordonnance, celle-ci doit être présentée dans les 3 mois.

Sauf mention contraire du prescripteur précisant la délivrance en une fois ou tout fractionnement, la délivrance sera fractionnée en 7 jours maximum.

h) Modalités d'arrêt du traitement :

Après l'obtention d'une stabilisation satisfaisante et si le patient l'accepte, la dose peut être réduite progressivement jusqu'à parvenir à une dose d'entretien plus faible ; dans certains cas favorables, le traitement peut être arrêté. La disponibilité de comprimés sublinguaux dosés à 2 mg/0,5 mg et 8 mg/2 mg permet une diminution progressive de la dose. Chez les patients nécessitant des doses plus faibles de buprénorphine, il est possible d'utiliser les comprimés sublinguaux de buprénorphine 0,4 mg. Les patients doivent être surveillés après l'arrêt du traitement en raison du risque de rechute.

4. Nouveaux traitements :

a) BUVIDAL® : (Buprénorphine injectable à libération prolongée)^[60]

Mise sur le marché français en mai 2021

1. Indications :

Traitement de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique chez les patients adultes et adolescents de plus de 16 ans.

2. Posologie et mode d'administration :

L'administration est exclusivement réservée aux professionnels de santé. L'utilisation à domicile ou l'auto-administration du produit par le patient n'est pas autorisée.

Précautions préalables à l'instauration du traitement :

Afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage de façon précipitée, le traitement doit être instauré dès les premiers signes cliniques objectifs et manifestes de sevrage. Il convient également de prendre en compte le type d'opioïdes préalablement consommés, l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise et le niveau de dépendance du patient :

- Un délai minimal de 6h doit être respecté après la dernière prise d'opioïdes à courte durée d'action tel que l'héroïne.
- Pour les patients recevant préalablement de la méthadone, la dose de méthadone doit auparavant être diminuée à une posologie maximale de 30 mg/jour et la première prise de BUVIDAL® ne pourra être administrée qu'après un délai minimal de 24h.

Modalité d'administration :

L'administration se fait par voie sous-cutanée exclusivement. Le produit doit être injecté lentement et intégralement dans le tissu sous-cutané au niveau des fesses, des cuisses, de l'abdomen ou des bras en prenant soin d'alterner les sites d'injection en respectant un minimum de 8 semaines avant de réinjecter dans le même site.

Posologie :

Instauration du traitement chez les patients non préalablement traités par BHD :

- Avant la première injection, une dose initiale de 4 mg de buprénorphine sublinguale est préalablement administrée pour confirmer la tolérance du patient à la buprénorphine.
La dose initiale recommandée de BUVIDAL® est de 16 mg, avec la possibilité d'ajouter au cours de la première semaine de traitement une ou deux doses de 8mg à au moins un jour d'intervalle, et ce jusqu'à une dose de 24 mg à 32 mg. La dose pour la deuxième injection hebdomadaire correspondra alors à la dose totale administrée au cours de la première semaine.
- Le traitement mensuel pourra être débuté dès que le patient sera stabilisé avec le traitement hebdomadaire (4 semaines ou plus si besoin). [cf tableau 1]

Tableau 1 : Doses de buprénorphine sublinguale et doses correspondantes recommandées de Buvidal hebdomadaire et mensuelle		
Dose de BHD sublinguale quotidienne	Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
2-6 mg	8 mg	
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg		160 mg

Passage de la buprénorphine sublinguale à BUVIDAL® :

Les patients préalablement traités par BHD sublinguale peuvent directement passer au BUVIDAL® de façon hebdomadaire ou mensuelle, dès le lendemain de la dernière prise en sublinguale, conformément aux recommandations posologiques indiquées dans le Tableau 1 et moyennant une surveillance étroite lors de cette période de transition.

Traitement d'entretien et ajustements posologiques :

En fonction des besoins du patient et de l'avis clinique du médecin, le traitement peut être administré de façon hebdomadaire ou mensuelle et les doses peuvent être augmentées ou diminuées. Après chaque changement, une période de surveillance étroite du patient est nécessaire.

L'évaluation du traitement à long terme est basée sur des données à 48 semaines.

Une dose supplémentaire de 8 mg peut être administrée lors de visites imprévues entre les doses habituelles, en fonction des besoins du patient, sans dépasser une dose de 32 mg hebdomadaire ou 160 mg mensuelle.

La dose peut être administrée 2 jours avant ou après la date prévue en cas d'administration hebdomadaire et une semaine avant ou après la date prévue en cas d'administration mensuelle.

En cas d'oubli, la dose suivante doit être administrée dès que possible.

3. Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Alcoolisme aigu ou delirium tremens

4. Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas démontré de toxicité. Néanmoins, la buprénorphine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque pour le fœtus.

En fin de grossesse la buprénorphine peut provoquer une dépression respiratoire chez le nouveau-né même après une courte période d'administration. L'administration à long terme au cours des trois derniers mois de la grossesse peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (par exemple hypertonie, tremblements du nouveau-né, agitation néonatale, myoclonie ou convulsions). Le syndrome est généralement retardé de plusieurs heures à plusieurs jours après la naissance.

En raison de la longue demi-vie de la buprénorphine, une surveillance néonatale pendant plusieurs jours après la naissance doit être envisagée pour prévenir le risque de dépression respiratoire ou le syndrome de sevrage chez le nouveau-né.

Allaitement :

La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel, par conséquent, Buvidal® doit être utilisé avec précaution pendant l'allaitement.

Fertilité :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères de la buprénorphine sur la fertilité.

5. Pharmacodynamique :

La buprénorphine est un opioïde agoniste partiel/antagoniste qui se lie aux récepteurs opioïdes cérébraux μ et κ . Son activité dans le traitement de substitution aux opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui, sur une période prolongée, peut minimiser le besoin en opioïdes illicites chez les patients dépendants aux opioïdes.

Les effets plafond de l'agoniste opioïde ont été démontrés au cours des études de pharmacologie clinique chez des personnes dépendantes aux opioïdes.

6. Pharmacocinétique :

Absorption :

Après injection, la concentration plasmatique de buprénorphine augmente avec un délai médian pour atteindre la concentration plasmatique maximale (t_{max}) d'environ 24 heures. Buvidal a une biodisponibilité absolue complète. L'état d'équilibre est atteint à la quatrième dose hebdomadaire. On observe des augmentations de l'exposition proportionnelles à la dose dans la fourchette de 8 mg à 32 mg.

Distribution :

Le volume de distribution apparent de la buprénorphine est d'environ 1900L. La buprénorphine se lie aux protéines à environ 96 %, principalement aux globulines alpha et bêta.

Métabolisme :

La buprénorphine est métabolisée par oxydation (par 14-N-désalkylation) en norbuprénorphine via le cytochrome P450 CYP3A4 et par glucuroconjugaison de la molécule parente et du métabolite désalkylé. La norbuprénorphine est un agoniste opioïde μ ayant une faible activité intrinsèque.

L'administration sous-cutanée de Buvidal donne des concentrations plasmatiques du métabolite norbuprénorphine significativement plus basses que l'administration de buprénorphine sublinguale, du fait que le métabolisme du premier passage hépatique a été évité.

Élimination :

L'élimination de la buprénorphine de Buvidal est limitée par la vitesse de libération, avec une demi-vie terminale allant de 3 à 5 jours.

La buprénorphine est principalement éliminée dans les selles par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugés (70 %), le reste étant éliminé dans l'urine.

La clairance totale de buprénorphine est d'environ 68 L/h.

7. Conditions de prescription et de délivrance :

Les précautions adéquates, telles qu'effectuer des visites de suivi avec surveillance clinique selon les besoins du patient, doivent être prises lors de la prescription et de la délivrance de buprénorphine.

8. Modalités d'arrêt du traitement :

Si le traitement par Buvidal est arrêté, ses propriétés à libération prolongée et tout symptôme de sevrage présenté par le patient doivent être pris en compte. Un changement de traitement pour la buprénorphine sublinguale doit se faire une semaine après la dernière dose hebdomadaire ou un mois après la dernière dose mensuelle de Buvidal conformément aux équivalences indiquées dans le Tableau 1.

b) SIXMO® (Buprénorphine en implant sous-cutané)^[61]

Mise sur le marché français en décembre 2021.

Ce médicament n'est à ce jour pas disponible en officine.

La HAS estime que ce traitement n'apporte pas de progrès dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

Malgré tout, SIXMO® implant sous cutané est une option thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge médicamenteuse de la pharmacodépendance aux opiacés chez l'adulte.

1. Indications :

SIXMO® est indiqué dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, chez les adultes cliniquement stabilisés pour lesquels la posologie n'excède pas 8 mg/jour de buprénorphine sublinguale.

2. Posologie et mode d'administration :

Précautions préalables à l'instauration du traitement :

Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un professionnel de santé expérimenté.

L'administration du traitement doit être réalisée par un médecin dument formé à l'insertion et au retrait d'implants. Le suivi doit comprendre des visites de contrôle selon les besoins du patient et l'avis clinique du médecin traitant.

Les patients éligibles à SIXMO® sont des patients précédemment traités par BHD ou BHD/Naloxone cliniquement stabilisés depuis plus de 30 jours à des posologies comprises entre 2 et 8 mg/jour.

Avant d'entamer le traitement il conviendra de déterminer la stabilité clinique et l'adéquation du traitement. Il faudra donc prendre en compte certains facteurs tels que :

- le temps écoulé depuis le dernier abus d'opioïde,
- la stabilité du cadre de vie et du cadre professionnel,
- la régularité de la prise en charge psychologique,
- un désir ou besoin d'abus d'opioïde minime à nul,
- l'absence de période d'hospitalisation ou de consultation en service d'urgence pour un problème d'addiction ou santé mentale,
- la présence d'un système de soutien social

Posologie :

Chaque dose est constituée de 4 implants, contenant 74,2 mg de buprénorphine, qui seront insérés dans le tissu sous-cutané à la face interne du haut du bras pour une durée de 6 mois et assurant une libération continue de buprénorphine.

La prise de buprénorphine sublinguale doit être interrompue 12 à 24 heures avant l'insertion des implants SIXMO®.

Il est parfois nécessaire d'administrer un traitement d'appoint occasionnel par buprénorphine sublinguale pour contrôler totalement le syndrome de sevrage ou le craving. Ces administrations ne doivent se faire que de façon exceptionnelle au cours d'une consultation sur demande du patient après évaluation du patient ou si des signes cliniques de sevrage se manifestent.

3. Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Alcoolisme aigu ou delirium tremens.
- Administration concomitante d'antagonistes des opioïdes (naltrexone, nalméfène) pour le traitement d'une dépendance à l'alcool ou aux opioïdes.
- Les patients ayant des antécédents de cicatrices chéloïdes ou hypertrophiques ne doivent pas faire l'objet d'insertions sous-cutanées, car des difficultés pourraient être rencontrées lors du retrait des implants.
- En cas de contre-indications à l'IRM.

4. Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

Étant donné que les augmentations de dose sont impossibles et que la dose requise pendant la grossesse est plus importante, SIXMO® n'est pas considéré comme une option thérapeutique optimale pour les femmes enceintes.

Par conséquent, le traitement par SIXMO® ne devra pas être débuté chez une femme enceinte. Sixmo n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Si une grossesse survient pendant le traitement par SIXMO®, les bénéfices pour la patiente devront être évalués en regard des risques pour le fœtus. En règle générale, d'autres traitements/formulations de buprénorphine sont considérés comme plus appropriés dans cette situation.

Allaitement :

La buprénorphine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel et de surcroît des effets chez les nouveau-nés/nourrissons sont probables. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec SIXMO®.

Fertilité :

Les données sont limitées concernant les effets de la buprénorphine sur la fertilité humaine.

5. Pharmacodynamique :

La buprénorphine est agoniste/antagoniste opioïde partiel qui se lie aux récepteurs μ (mu) et κ (kappa) du cerveau. Son activité dans le cadre du traitement de substitution des opioïdes est attribuée à ses propriétés lentement réversibles au niveau des récepteurs μ , permettant, sur une durée prolongée, de réduire au maximum le besoin d'utiliser d'autres opioïdes.

Au cours des études de pharmacologie clinique chez des patients dépendants aux opioïdes, un effet plafond a été mis en évidence avec la buprénorphine pour un certain nombre de paramètres PD et de sécurité. Le médicament présente une marge thérapeutique relativement large du fait de ses propriétés agonistes/antagonistes partielles, atténuant le risque de suppression de la fonction cardiovasculaire et respiratoire.

6. Pharmacocinétique :

Absorption :

Après l'insertion des implants SIXMO®, un pic de concentration initial de la buprénorphine a été observé et le T_{max} médian a été atteint 12 heures après insertion.

Après le pic de concentration initial de la buprénorphine, les concentrations plasmatiques de la buprénorphine ont lentement diminué et ont atteint l'état d'équilibre aux environs de la semaine 4. Les concentrations plasmatiques moyennes de la buprénorphine à l'état d'équilibre ont été cohérentes dans toutes les études cliniques, à savoir environ 0,5 à 1 ng/mL (à la dose de 4 implants), et elles se sont maintenues pendant approximativement 20 semaines (de la semaine 4 à la semaine 24) sur une période de traitement de 24 semaines. À l'état d'équilibre, une légère diminution des concentrations de la buprénorphine a également été enregistrée entre la semaine 4 et la semaine 24. De façon générale, les concentrations étaient comparables à la concentration minimale de buprénorphine observée avec la buprénorphine sublinguale à 8 mg par jour.

Distribution :

La buprénorphine se lie aux protéines à hauteur d'environ 96 %, principalement à l'alpha-globuline et la bêta-globuline.

Métabolisme :

La buprénorphine est soumise à une N-désalkylation conduisant à la formation de son principal métabolite pharmacologiquement actif, la norbuprénorphine, et fait ensuite l'objet d'une glucuroconjugaison. La formation de la norbuprénorphine a initialement été attribuée au CYP3A4 ; les études ultérieures ont également montré une implication du CYP2C8. La buprénorphine et la norbuprénorphine peuvent toutes deux être ensuite soumises à une glucuroconjugaison par les UDP-glucuronosyltransférases.

Élimination :

La buprénorphine est éliminée dans les selles (70%) et dans les urines (30%), principalement sous forme inchangée et sous forme de norbuprénorphine.

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la buprénorphine est comprise entre 24 et 48 heures.

7. Conditions de prescription et de délivrance :

La prescription de SIXMO® est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et aux médecins hospitaliers. La délivrance se fait directement dans l'établissement de santé qui procèdera à l'insertion de l'implant.

8. Modalités d'arrêt du traitement :

En cas d'arrêt du traitement par SIXMO®, les patients doivent reprendre le traitement par buprénorphine sublinguale dans les 12 à 24 heures suivant le retrait des implants SIXMO® à la dose précédemment utilisée (celle utilisée juste avant le début du traitement par SIXMO®). La buprénorphine devrait mettre plusieurs jours à se dissocier des récepteurs opioïdes μ après l'arrêt du traitement par SIXMO®, ce qui permettra d'éviter les symptômes de sevrage juste après le retrait des implants.

E. Le rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du sevrage opiacé :^{[62][63]}

Les pharmaciens d'officine jouent un rôle prépondérant dans cette prise en charge. En qualité de professionnels de santé de proximité, la disponibilité dont ils font preuve et la qualité de leur dispensation auront un impact crucial sur l'observance au traitement de substitution et la réussite du projet de soin. C'est pour cela qu'à tout instant, un dialogue entre le prescripteur et le pharmacien dispensateur doit s'opérer, afin de mettre en place les protocoles adaptés à chaque patient en sevrage (dispensation journalière, hebdomadaire, mensuelle, vigilances particulières, contexte clinique, ...).

1. Quelques prérequis :

Avant toute délivrance, il est important que chaque pharmacien connaisse à minima le mode de vie de leur patient, qui dans le cas des addictions est souvent rythmé par le manque, la recherche de produit et sa prise.

Il est également primordial de bien considérer l'addiction aux opiacés comme une maladie chronique, et les traitements de substitution non pas comme un traitement curatif mais comme un palliatif au manque et un moyen d'éviter les rechutes. C'est l'association de ce traitement et d'une prise en charge psycho-

sociale qui permettra au patient, souvent après un long chemin ponctué de difficultés et de rechutes, d'être guéri.

Enfin, il faut bien évidemment être conscient de ses limites et ne pas hésiter à adresser le patient à un confrère lorsque la prise en charge devient trop complexe.

2. La délivrance, un « acte pharmaceutique » à part entière :

Le rôle du pharmacien d'officine va donc être, comme pour tout autre médicament, l'analyse de l'ordonnance et la bonne dispensation des traitements aux patients en veillant à respecter le cadre réglementaire des stupéfiants et médicaments s'y assimilant.

Mais il va également au-delà. Dans cet objectif d'approche globale, le pharmacien sera également là pour s'assurer de la bonne observance, de l'apparition de signes de manque ou de surdosage, de signes de rechute, il a donc ainsi un rôle dans le suivi du patient à chaque étape de son parcours de soin.

Son rôle sera également de rappeler au patient les modalités de prise de son traitement, de le sensibiliser à la réduction des risques et d'être à l'écoute de toute interrogation que ce dernier pourrait avoir, et ce à chaque dispensation et autant de fois que nécessaire.

Il est nécessaire de garder à l'esprit que le pharmacien dans son acte de dispensation ne doit pas se contenter de simplement délivrer le médicament. Étant le professionnel de santé de proximité le plus accessible et le plus souvent en contact avec le patient, ce sera à lui de savoir déceler précocement les difficultés que peut rencontrer le patient et de savoir l'aider ou l'orienter vers le professionnel le plus qualifié.

Le pharmacien a également à sa disposition plusieurs outils qu'il pourra utiliser à sa convenance afin d'améliorer la prise en charge des patients sous TSO :

- Un **espace de confidentialité** : qui pourra être utilisé pour la dispensation si le patient le souhaite, mais également pour avoir un échange ouvert avec les patients en ressentant le besoin, sans crainte d'être entendus par les autres patients-clients de la pharmacie.
- Le « Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine » rédigé par le RESPADD^[64]
- L'accès à plusieurs formations complémentaires en addictologie.

3. Le pharmacien, maillon indispensable de la chaîne de soin :

Si cela n'est pas déjà le cas, il est préférable pour les différents acteurs de la prise en charge, dont le pharmacien, de s'organiser en réseau pour être au plus proche des réalités territoriales et instaurer une base de partenariat sur laquelle s'appuyer en cas de difficultés.

Afin de mener à bien ses missions, il est important que le pharmacien contacte le médecin afin de se concerter et d'échanger :

- Pour chaque patient lors de la première délivrance ;
- Pour un patient qui n'est pas connu de l'officine ;
- A chaque modification de dosage ou en cas de chevauchement ;

- Devant toute difficulté (pour le patient ou pour le pharmacien) ;
- Et aussi souvent que nécessaire au bon suivi des patients.

Et comme dit précédemment, étant un des professionnels de santé qui verra le plus souvent le patient, il est celui qui sera le plus à même de détecter précocement les difficultés rencontrées par le patient (les signes de rechute, de mésusage, de décrochage, ...) et de l'aider ou le réorienter vers le professionnel de santé le plus compétent pour lui venir en aide.

II - Enquête auprès des patients et des pharmaciens :

A. Objectifs de l'étude :

Cette enquête vise à connaître les patients sous traitements de substitution aux opiacés et leur ressenti vis-à-vis de leur prise en charge à la pharmacie d'une part ; et d'autre part à connaître le ressenti et le vécu des pharmaciens vis-à-vis de leur prise en charge de ces patients et des moyens y étant alloués.

B. Contexte de l'étude :

L'étude a été réalisée sur une durée de 6 mois (de Novembre 2020 à Avril 2021) via :

- Un questionnaire (*Annexe 1*) destiné aux patients en ligne (lien vers un Google form) et en version papier a été communiqué à un grand nombre d'officines et de CSAPA sur le territoire national.
- Un questionnaire (*Annexe 2*) destiné aux pharmaciens d'officine, en ligne (lien vers un Google form) et en version papier a été distribué à un grand nombre d'officines sur tout le territoire national.

Au total, 50 patients et 50 pharmaciens ont répondu au questionnaire et 50 patients et 46 pharmaciens ont été retenus dans l'étude (4 ont été exclus de l'analyse car ayant répondu de façon aberrante aux questions posées).

C. Outils statistiques :

L'analyse statistique de ce travail a été réalisée via les programmes Python version 3.10.1 et Pingouin (statistic library) version 0.5.1.

Les tests statistiques utilisés sont :

- Le test de corrélation de Spearman, pour déterminer la corrélation entre valeurs numérique
- Le test de Kruskal-Wallis, pour déterminer des différences significatives de médiane entre plusieurs groupes ou catégories.
- Et enfin pour déterminer des différences significatives entre 2 groupes de valeurs qualitatives, le test d'indépendance Chi-square pour la p-value et le test V de Cramer pour la valeur de la corrélation.

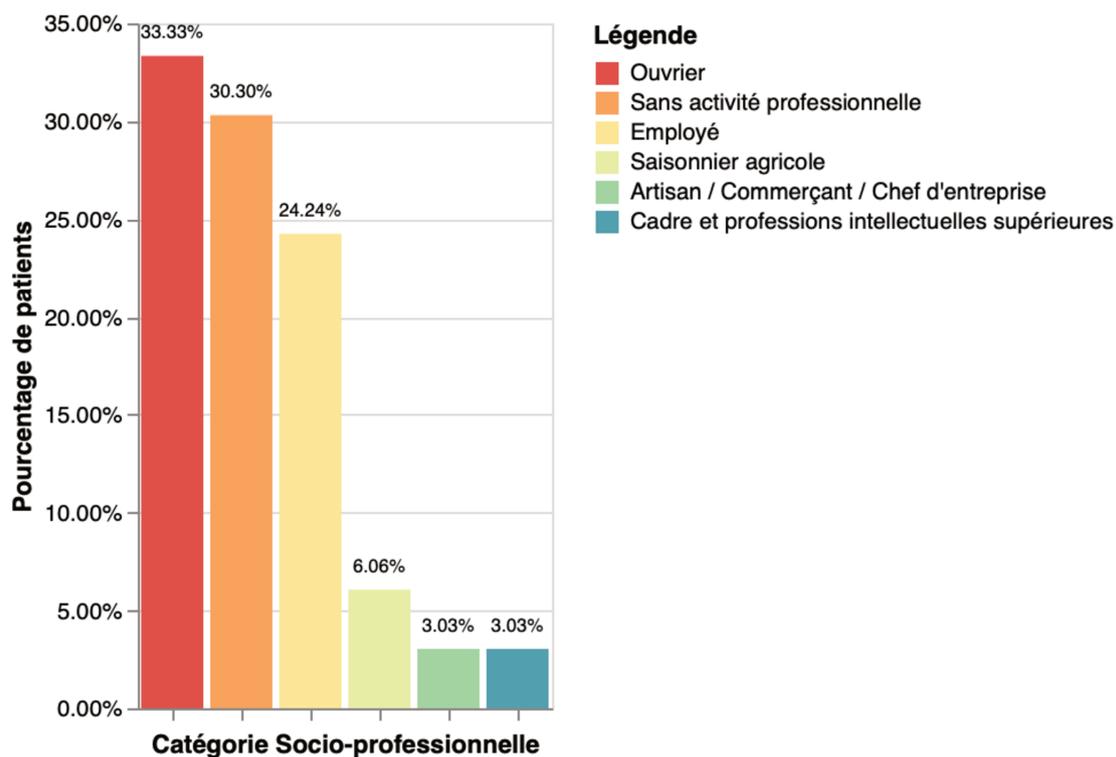
D. Résultats :

1. Patients :

Données Socio-Démographiques :

L'âge moyen dans l'échantillon analysé est de 38 ans (écart type = 9,70), avec une proportion de 68% d'hommes et 32% de femmes.

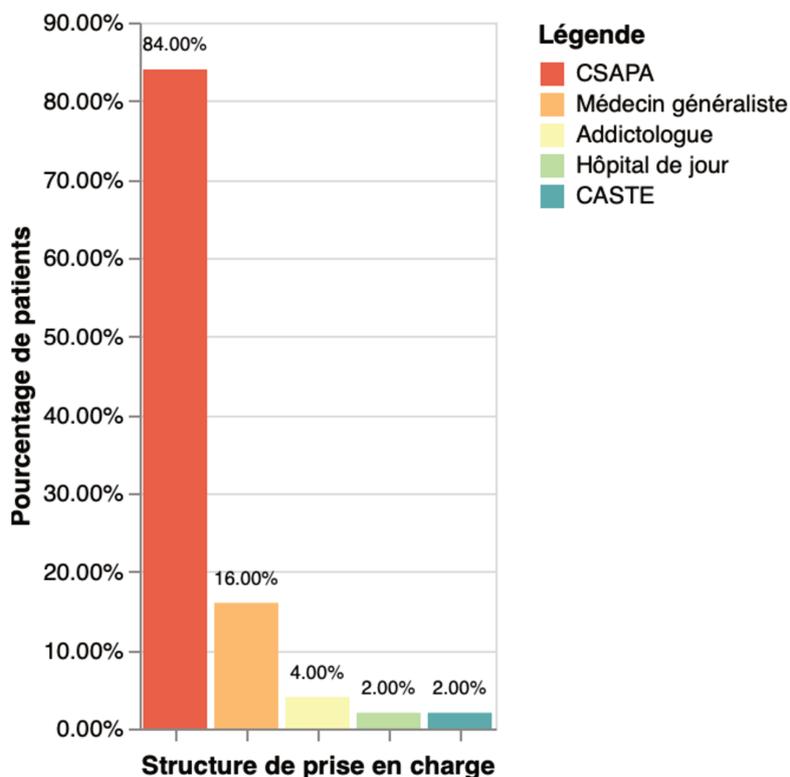
La majorité des patients était ouvriers (33,33%), employés (24,24%) ou bien sans emploi (30,30%). [cf graphique 1]



Graphique 1 : Catégories socio-professionnelles (n = 50)

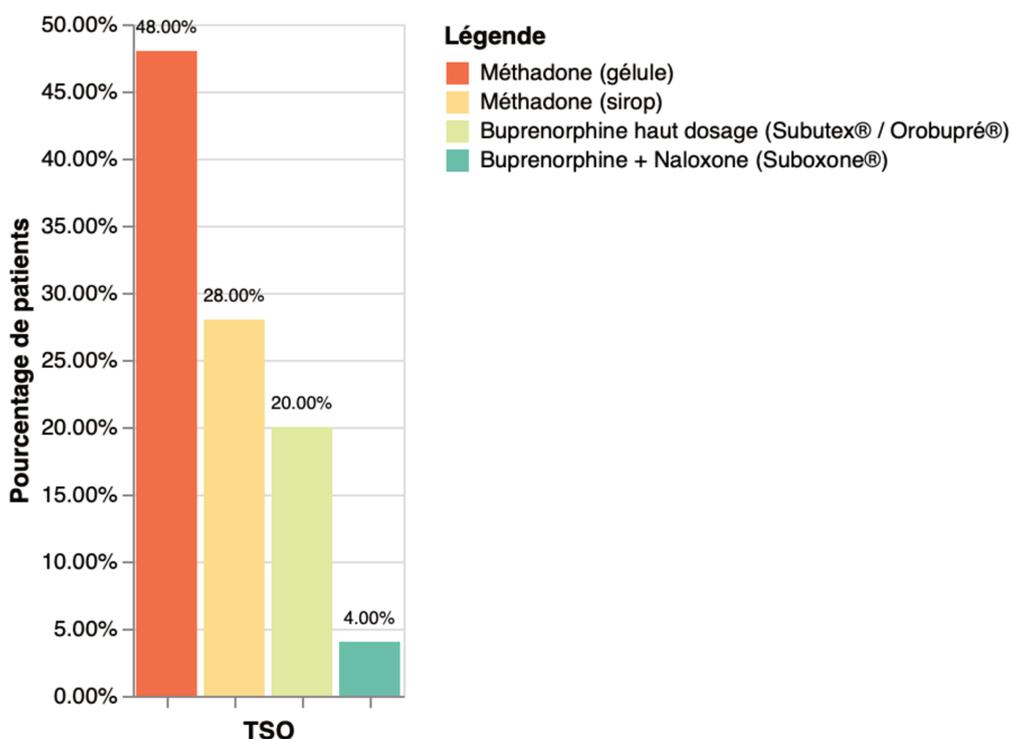
Données addictologiques :

La grande majorité des patients ayant répondu à cette étude sont suivis en CSAPA, les autres étant pris en charge par leur médecin généraliste, un addictologue libéral ou bien dans une autre structure. [cf Graphique 2]



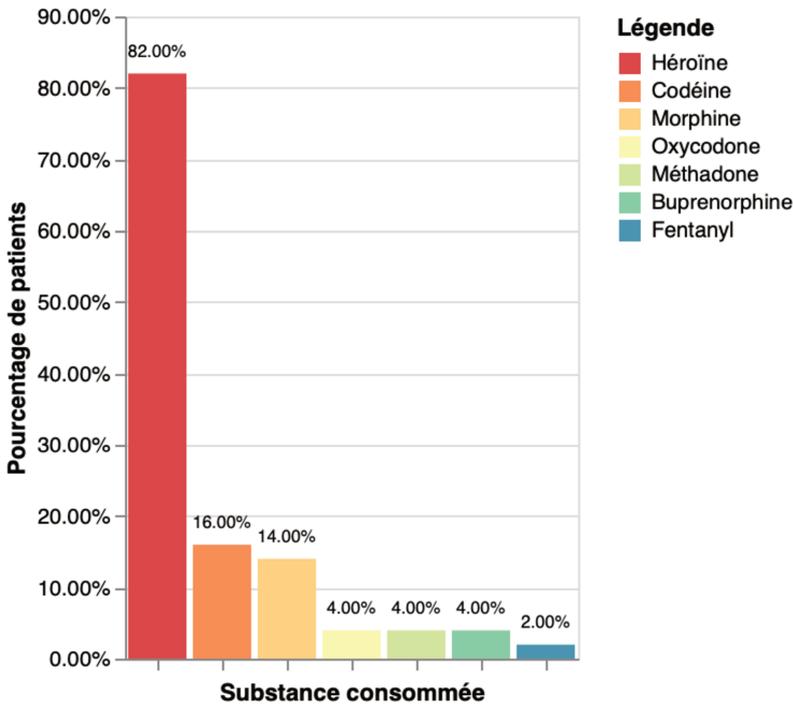
Graphique 2 : Structures de prise en charge (n = 50)

76% des patients de l'étude sont pris en charge par un traitement à base de Méthadone, sous sa forme gélule majoritairement ainsi que sous forme sirop. Les autres étant pris en charge par de la Buprenorphine à haut dosage seule (Subutex®/Orobupré®) ou en association à la Naloxone (Suboxone®). [cf Graphique 3]



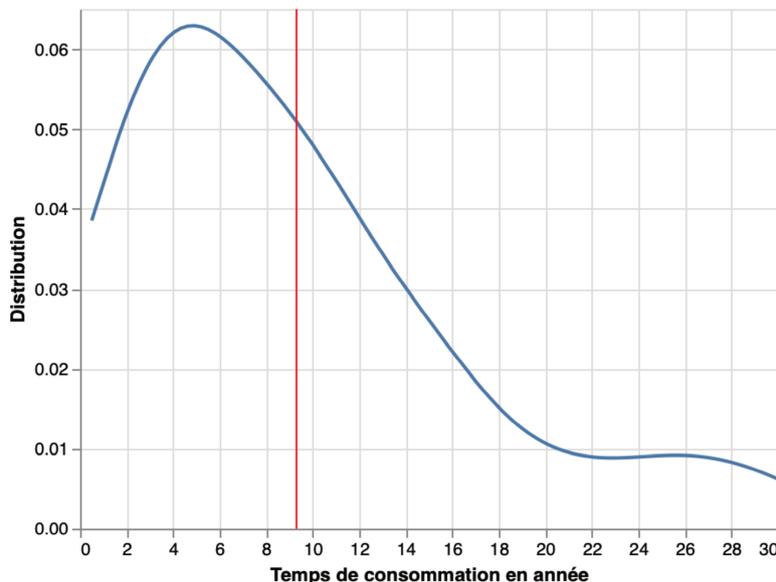
Graphique 3 : Traitements de substitution (n = 50)

Ces mêmes patients sont sous traitement de substitution pour des addictions à différents opiacés (certains étant anciennement dépendants à une seule substance et d'autres polyconsommateurs). Il est notable que l'écrasante majorité de ceux-ci étaient dépendants à l'héroïne (82%), vient ensuite la codéine (16%) puis la morphine (14%). [cf Graphique 4]



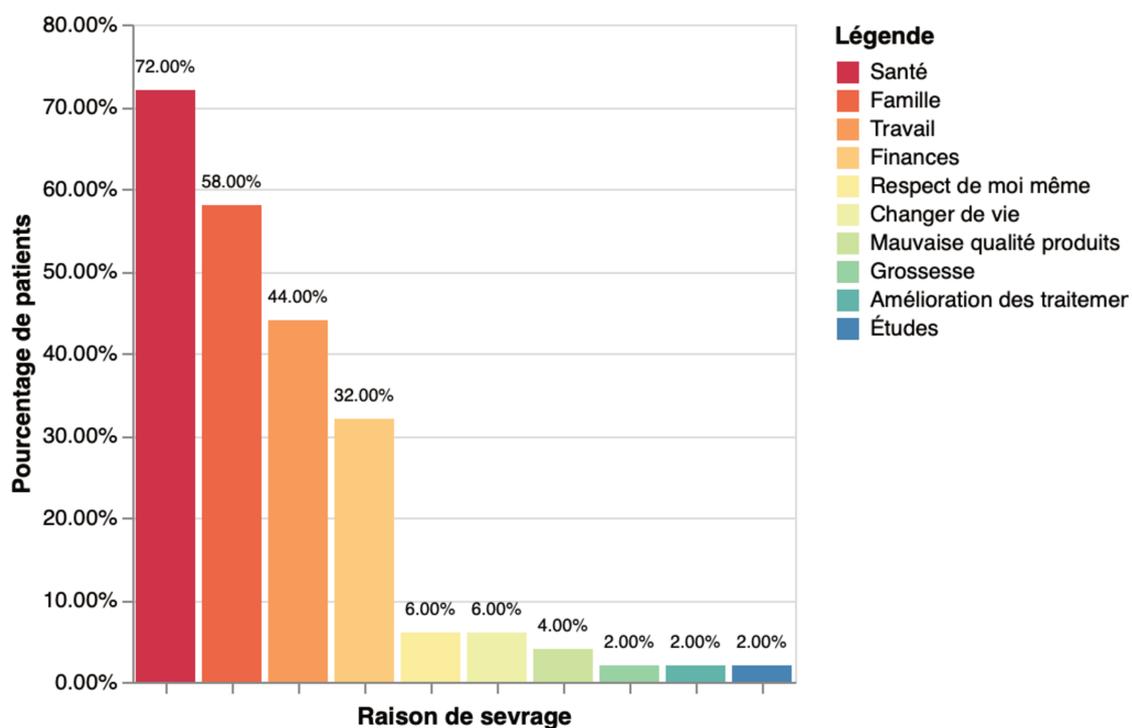
Graphique 4 : Substances consommées (n = 50)

Les durées de consommation rapportées par les patients avant d'être pris en charge par un traitement de substitution vont de 6 mois à 30 ans. La moyenne de durée de consommation avant prise en charge étant de 9,3 ans. [cf Graphique 5]



Graphique 5 : Durées de consommation avant prise en charge (n = 50)

Lorsqu'on leur demande ce qui les a poussés à se sevrer, les patients répondent majoritairement des raisons de santé (72%), puis des raisons familiales (58%) ou professionnelles (44%) et enfin des raisons financières (32%). [cf Graphique 6]



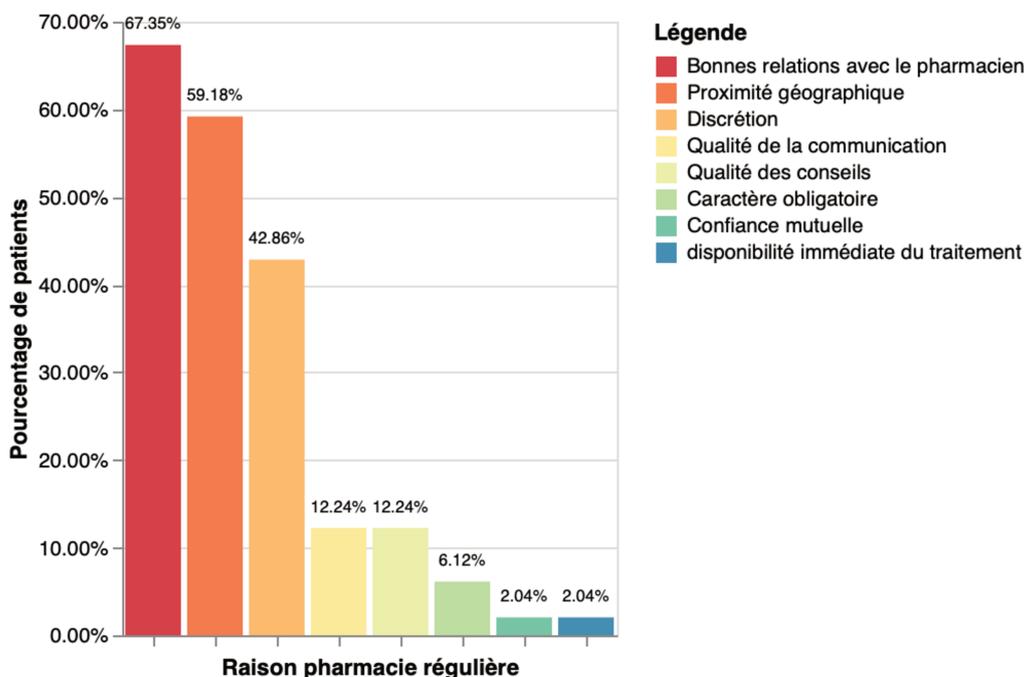
Graphique 6 : Motifs de décision du sevrage (n = 50)

78% des patients ayant répondu à cette étude ont rechuté au cours de leur parcours.

Évaluation de la prise en charge :

La quasi-totalité des patients interrogés vont systématiquement chercher leur traitement dans la même pharmacie, à l'exception d'un patient qui est contraint au nomadisme pour des raisons professionnelles.

Les principales raisons évoquées par les patients pour expliquer leur assiduité étant les bonnes relations avec le pharmacien (67,35%), la proximité géographique (59,18%) et la discrétion lors de la délivrance (42,86%). Viennent ensuite la qualité de la communication (12,24%), la qualité des conseils (12,24%) et le caractère « obligatoire » (6,12%). [cf *Graphique 7*]



Graphique 7 : Raisons poussant les patients à aller dans la même pharmacie (n = 49)

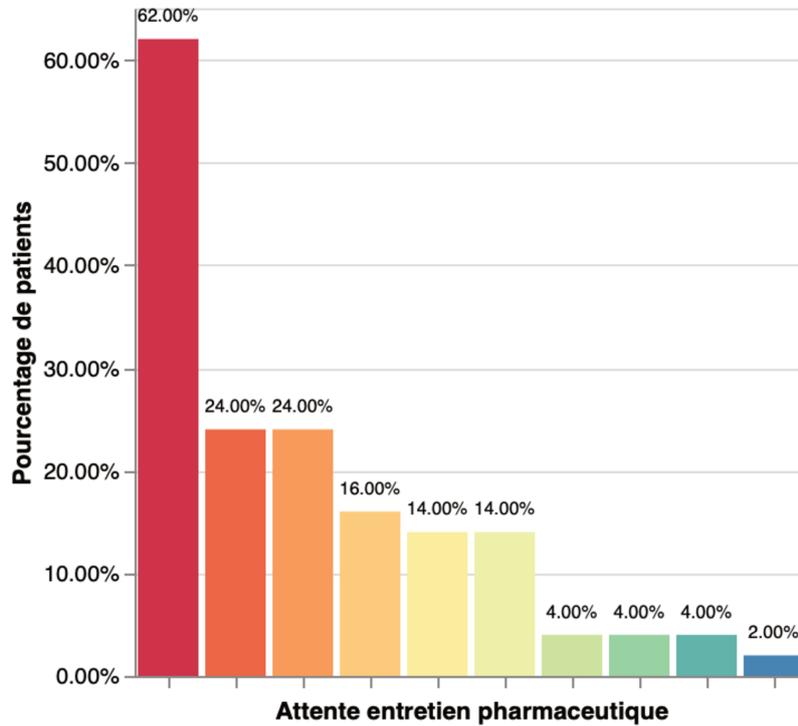
Il a été demandé aux patients de noter leur prise en charge sur plusieurs aspects (sur une échelle de 0 à 10), les résultats sont les suivants :

- Ils sont globalement très satisfaits de leur prise en charge médicale, avec une note moyenne de 8,38/10 ($\pm 2,13$).
- Ils sont également très satisfaits de leur prise en charge à l'officine, avec une note moyenne de 8,08/10 ($\pm 2,41$).
- Ils sont globalement très satisfaits de la qualité des relations avec les équipes officinales, avec une note moyenne de 8,18/10 ($\pm 2,58$).
- L'accueil et la communication sont aussi notés très positivement avec une note moyenne de 8,18/10 ($\pm 2,41$).
- La discrétion et la confidentialité leur semble tout à fait satisfaisantes, avec une note moyenne de 8,60/10 ($\pm 2,19$).
- La compétence du pharmacien en matière de sevrage fait en revanche moins l'unanimité avec une note moyenne de 6,58/10 ($\pm 2,90$).

J'ai également demandé aux patients s'ils s'étaient vu proposer un entretien pharmaceutique de suivi concernant leurs traitements et quelles seraient leurs attentes si on leur proposait un tel entretien.

Les résultats montrent que seul 8% des patients se sont vu proposer un entretien pharmaceutique de suivi concernant leurs traitements, mais malgré cela tous avaient des attentes :

[cf graphique 8]



Légende

- Écoute, discussion ouverte, un accompagnement de façon générale
- Meilleure compréhension de votre traitement en général
- Explications / Conseils (Bonne prise de votre traitement, risques liés au surdosage, ou au sous dosage, conduite à tenir en cas d'overdose, ...)
- Tout va déjà bien
- Aide dans la gestion de la diminution de dosage
- Détection précoce des situations de "décrochage" ou de rechute
- Aide dans la planification du suivi médical (lié au cadre réglementaire des TSO)
- Pas le rôle du pharmacien
- Aide à l'orientation vers des structures spécialisées
- N'en veut pas

Graphique 8 : Attentes des patients d'un entretien pharmaceutique (n = 50)

La première des attentes d'un tel entretien est de loin l'écoute, une discussion ouverte sur la prise en charge et un accompagnement de façon générale (62%).

Il ressort clairement également que les patients attendent une meilleure compréhension de leur traitement (24%), des explications et des conseils (24%) et une aide dans la gestion de la diminution des dosages (14%).

Au-delà de ces résultats, certaines des hypothèses de cette étude se sont révélées intéressantes :
(Consigne de lecture : la table de corrélation présente l'influence d'un facteur A sur un facteur B et donne le degré d'association entre ces deux facteurs. « p » est le degré de significativité. Par exemple ici, on observe que les patients mettent une note en moyenne 54,8% supérieure aux compétences du pharmacien lorsqu'ils jugent la communication avec lui satisfaisante et ce avec un indice de confiance de 99,9%)

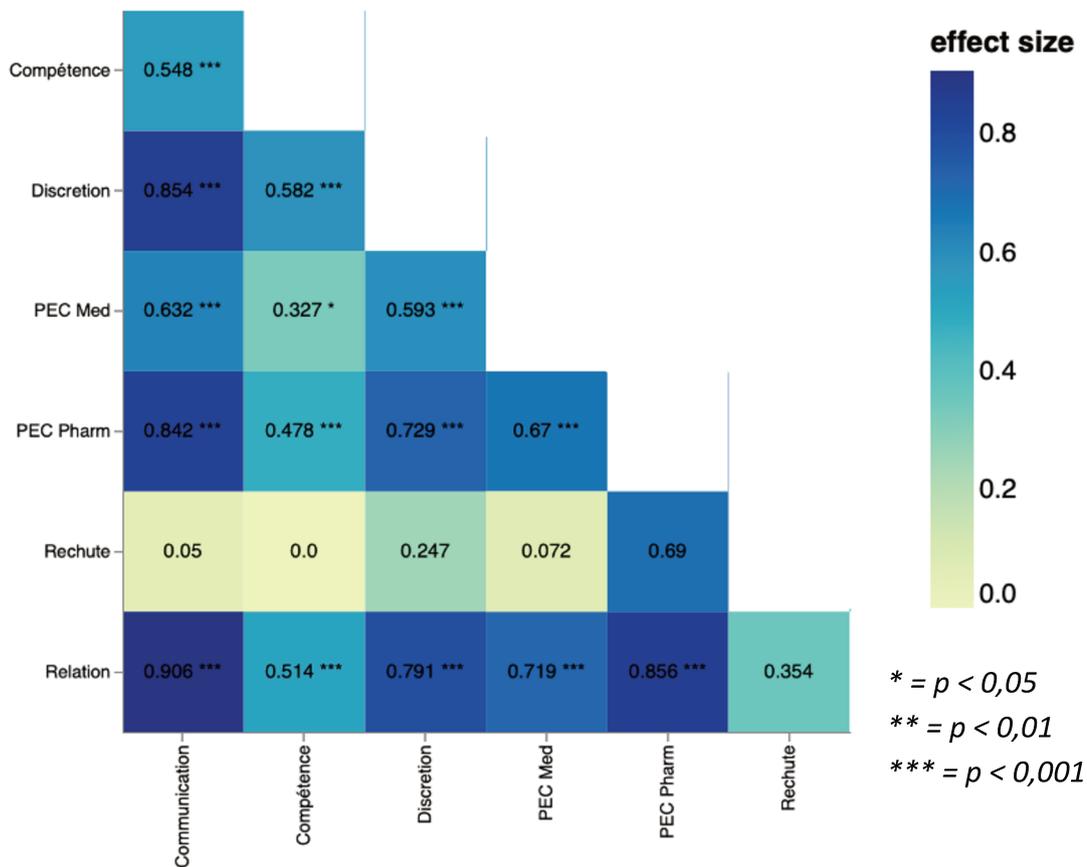


Table de corrélation 1

Il apparaît une association significative entre une bonne prise en charge médicale et une bonne prise en charge en pharmacie.

Un bon accueil et une bonne communication sont corrélés de façon significative avec une bonne prise en charge pharmaceutique et de bonnes relations avec l'équipe officinale.

Il ressort également de façon significative que le respect de la confidentialité et la discrétion sont corrélés à une bonne prise en charge officinale et à de bonnes relations avec l'équipe officinale.

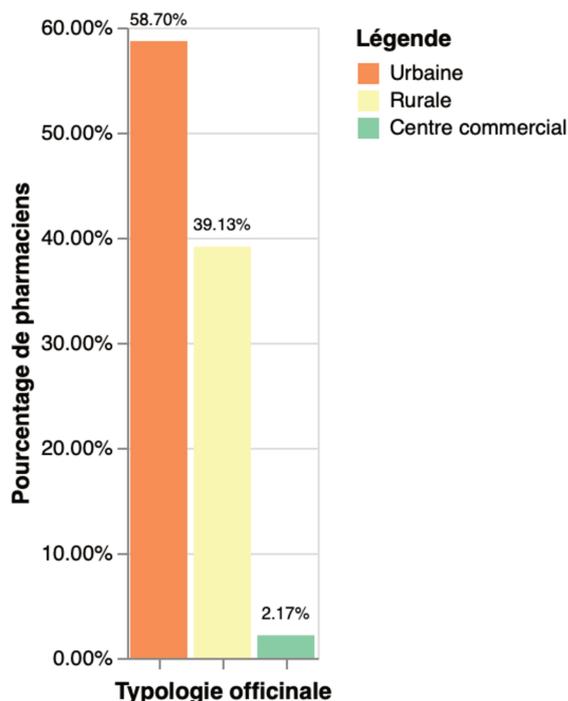
De plus on remarque que les patients exprimant avoir de bonnes relations avec l'équipe officinale et une bonne prise en charge à l'officine associent cela avec la qualité des conseils et des compétences de leur pharmacien.

En revanche il ne ressort aucune corrélation statistiquement significative entre le taux de rechute et les autres critères (prise en charge pharmaceutique, prise en charge médicale, discrétion et confidentialité, compétence du pharmacien, relations avec l'équipe officinale).

2. Pharmaciens :

Démographie officinale :

Les pharmacies ayant répondu à cette étude sont majoritairement des pharmacies urbaines (58,70%) puis rurales (39,13%). Et une des pharmacies est en centre commercial. [cf graphique 9]

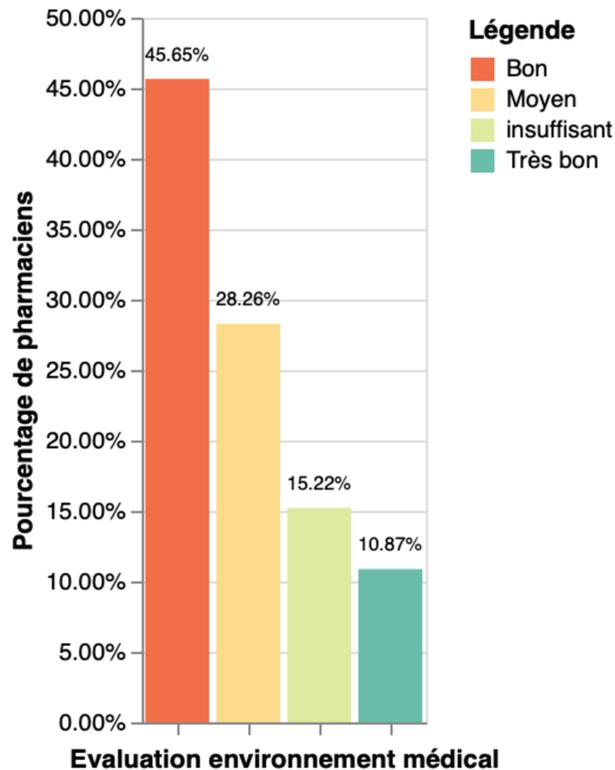


Graphique 9 : Typologie officinale (n = 46)

Le personnel des officines ayant répondu est en moyenne composé de 5,9 personnes, avec sur une journée type 1,8 pharmaciens, et 2,5 préparateurs (*moyennes exprimées en équivalent temps plein*), et ce pour une fréquentation moyenne de 171,2 patients par jour.

Concernant l'environnement médical dont disposent les pharmacies, les avis des pharmaciens ayant répondu à l'étude sont partagés : [cf graphique 10]

- 45,65% jugent l'environnement médical « Bon »,
- 28,26% le jugent « Moyen »,
- 15,22% le jugent « insuffisant »
- et seulement 10,87% le jugent « Très bon ».

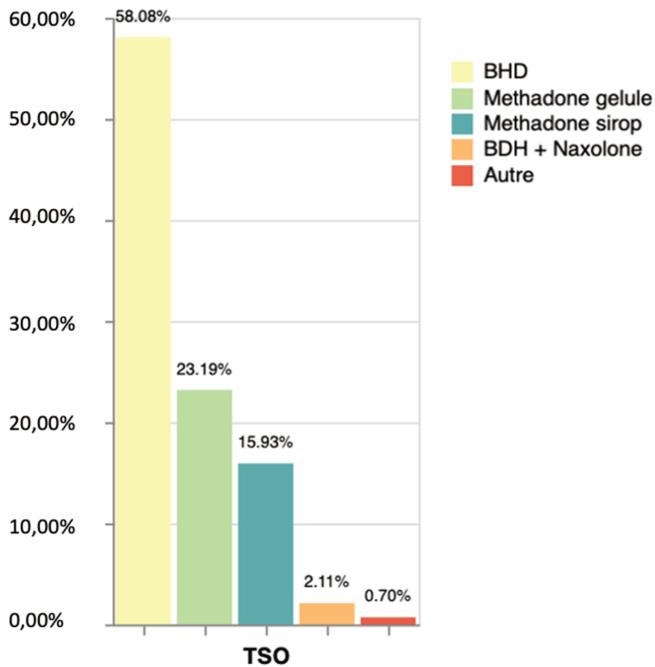


Graphique 10 : Environnement médical (n = 46)

De plus, il ressort qu'une majorité (56,52%) des pharmacies ont un centre spécialisé en addictologie à proximité.

Les patients en sevrage :

Il a été demandé aux pharmaciens par quel TSO étaient pris en charge leurs patients : [cf graphique 11]

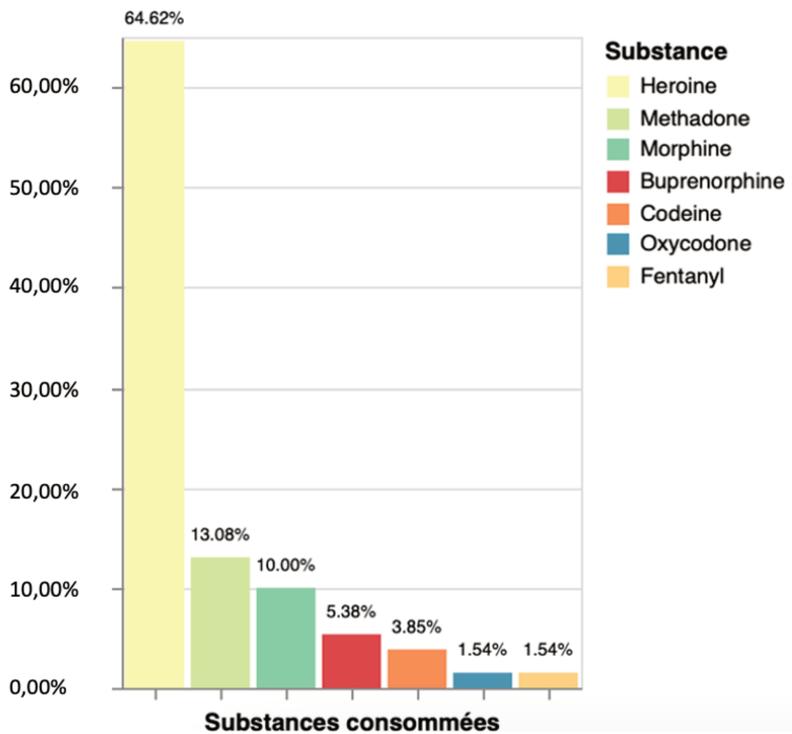


- 58,08% de leurs patients sont pris en charge par de la buprénorphine à haut dosage (Subutex®, OroBupré®) ;
- 23,19% sont pris en charge par de la méthadone sous forme gélule ;
- 15,93% par de la méthadone sous forme sirop ;
- 2,11% par une association BHD + Naloxone (Suboxone®)

Graphique 11 : Patients sous TSO (n = 854)

Il a ensuite été demandé aux pharmaciens s'ils savaient pour quelle addiction étaient pris en charge leurs patients.

Il s'avère que seulement 37% d'entre eux savent pour quelle addiction leurs patients sont suivis, et parmi ces patients : [cf graphique 12]



- 64,62% étaient dépendants à l'héroïne
- 13,08% à la méthadone
- 10% à la morphine
- 5,38% à la buprénorphine
- 3,85% à la codéine
- 1,54% à l'oxycodone
- 1,54% au fentanyl

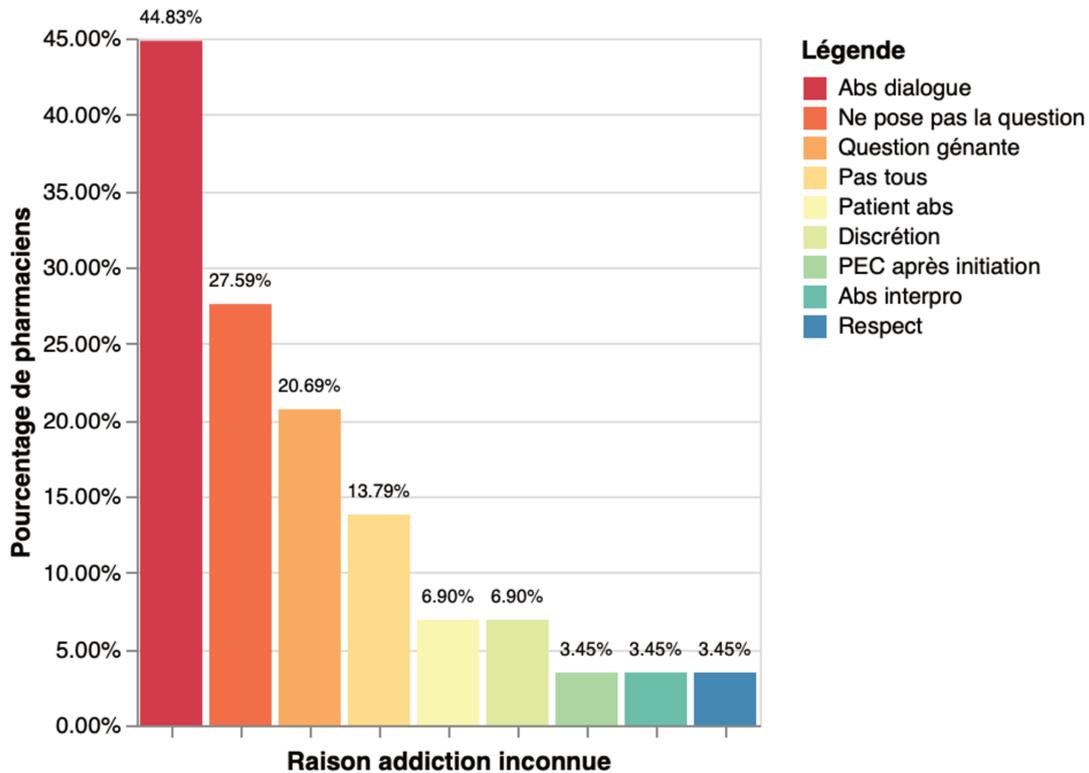
Graphique 12 : Addiction antérieure (n = 130)

Et lorsqu'on leur demande ce que cette connaissance de la substance responsable de l'addiction leur apporte dans leur prise en charge :

- 88,24% répondent que cela leur apporte une meilleure compréhension du profil de leur patient et une vigilance accrue pour certains ;
- 64,71% répondent que cela améliore leurs relations avec les patients ;

En revanche 63% des pharmaciens interrogés déclarent ignorer pour quelle addiction leurs patients sont sous traitement de substitution. Et lorsqu'on leur demande les raisons : [cf graphique 13]

- 44,83% rapportent une absence ou des difficultés pour entamer le dialogue
- 27,59% ne posent simplement pas la question
- 20,69% estiment cette question gênante
- 13,79% déclarent ne pas le savoir pour tous
- 6,90% ne sont pas confrontés directement au patient (délivrance à des tiers)
- 3,45% évoquent l'absence d'interprofessionnalité dans la prise en charge
- Les autres répondent ne pas savoir par respect pour les patients et par souci de discrétion.



Graphique 13 : Motifs de méconnaissance de l'addiction (n = 29)

Les ordonnances honorées à l'officine concernant des TSO par les pharmaciens ayant répondu à l'étude proviennent majoritairement de médecins généralistes et de médecins exerçant en CSAPA, ainsi que d'autres structures (Centre hospitalier spécialisé, Centre Médico-Psychologique, ...).

Évaluation de la prise en charge :

Comme pour les patients précédemment, il a été demandé aux pharmaciens d'évaluer la qualité de la prise en charge de leurs patients sur plusieurs critères (en leur attribuant une note allant de 1 à 10), ainsi :

- La qualité des relations avec les patients apparait comme satisfaisante avec une note moyenne de 7,72/10 ($\pm 1,49$).
- La qualité de la communication avec les patients est également satisfaisante, bien que plus mitigée, avec une note moyenne de 6,89/10 ($\pm 1,97$).
- La qualité de la communication avec les autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients est jugée correcte avec une note moyenne de 6,93/10 ($\pm 2,56$).
- La formation universitaire en addictologie est jugée largement insuffisante, avec une note moyenne de 4,96/10 ($\pm 2,15$).

Moyens à l'officine :

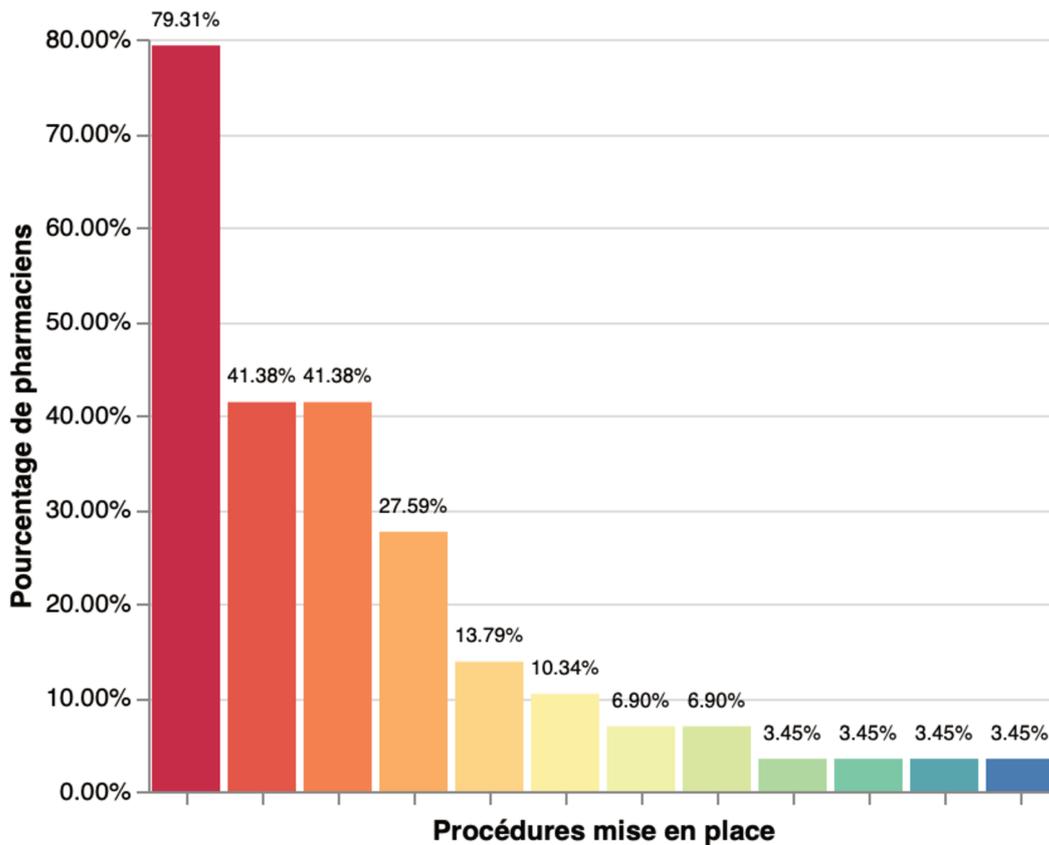
Dans cette partie, il a été recherché à évaluer les moyens disponibles à l'officine (matériels et procédures) et leur utilisation dans la prise en charge des patients.

Ainsi, 95,65% des pharmaciens déclarent disposer d'un espace de confidentialité dans leur officine, mais aucun ne l'utilise dans la délivrance des TSO.

Lorsque l'on cherche à savoir si les pharmaciens ont mis en place des procédures spéciales concernant la dispensation des TSO, 63% répondent par la positive.

Les principales procédures mise en place sont : [cf graphique 14]

- A 79,31% la commande des médicaments au préalable pour prévenir les ruptures ;
- A 41,38% la présence d'un comptoir « à l'écart » pour plus de confidentialité et de calme
- A 41,38% le double contrôle systématique par un pharmacien avant dispensation
- A 27,59% la délivrance exclusivement par un pharmacien ;
- A 13,79% la préparation et la mise en poche en back office
- A 10,34% des questions à poser systématiquement lors de l'acte de dispensation (survenue d'effets indésirables, signes de manque, ...)



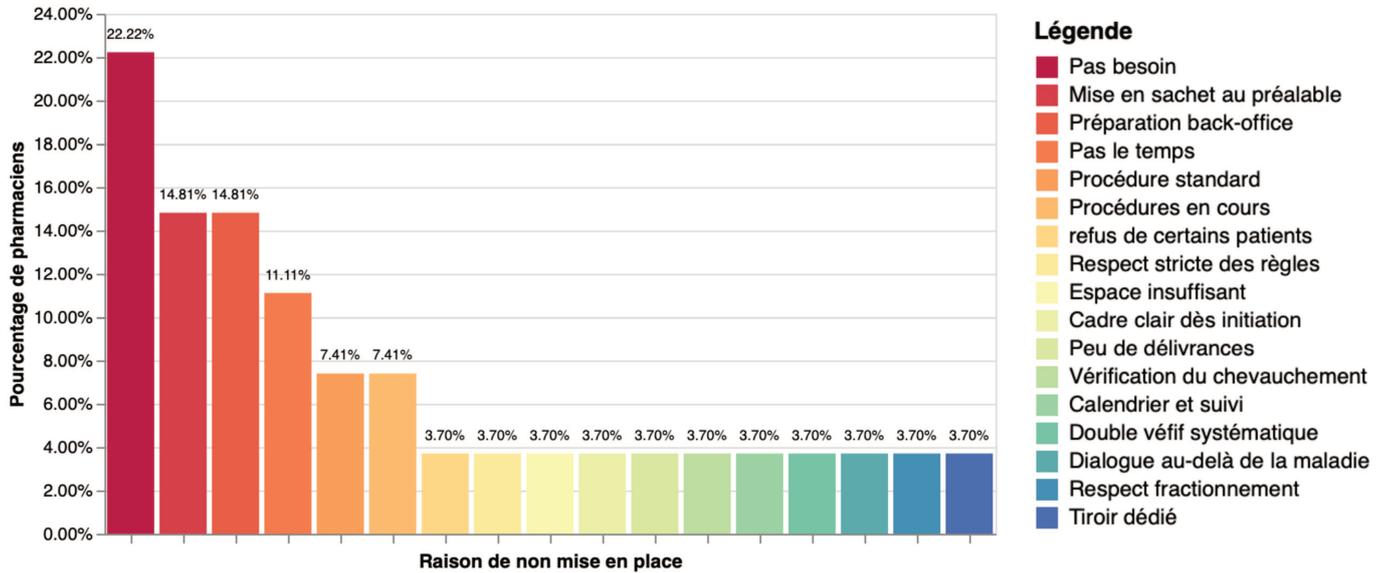
Légende

- Commande des médicaments au préalable pour prévenir les ruptures
- Comptoir à l'écart pour plus de confidentialité et de calme
- Double contrôle des prescriptions par un pharmacien avant dispensation
- Délivrance uniquement par un pharmacien
- Préparation et mise en poche en back office
- Questions à poser systématiquement (survenue d'EI / signes de manque / craving / etc)
- Respect fractionnement
- Un tiroir réservé aux délivrances hebdomadaires
- Vérification des dates et chevauchement stricte
- dialogue plus general que leur maladie sur leur vie
- explication du mode de fonctionnement et "des règles du jeu " lors de l'initiation
- refus de patients provenant de certains medecins 'dealers'

Graphique 14 : Procédures de dispensation mises en place (n= 29)

Et à cette même question 37% répondent par la négative, et les raisons invoquées sont également multiples : [cf graphique 15]

- 22,22% déclarent ne pas en avoir besoin
- 14,81% car ils préparent en back-office ou mettent en sachet au préalable
- 11% déclarent également ne pas avoir le temps

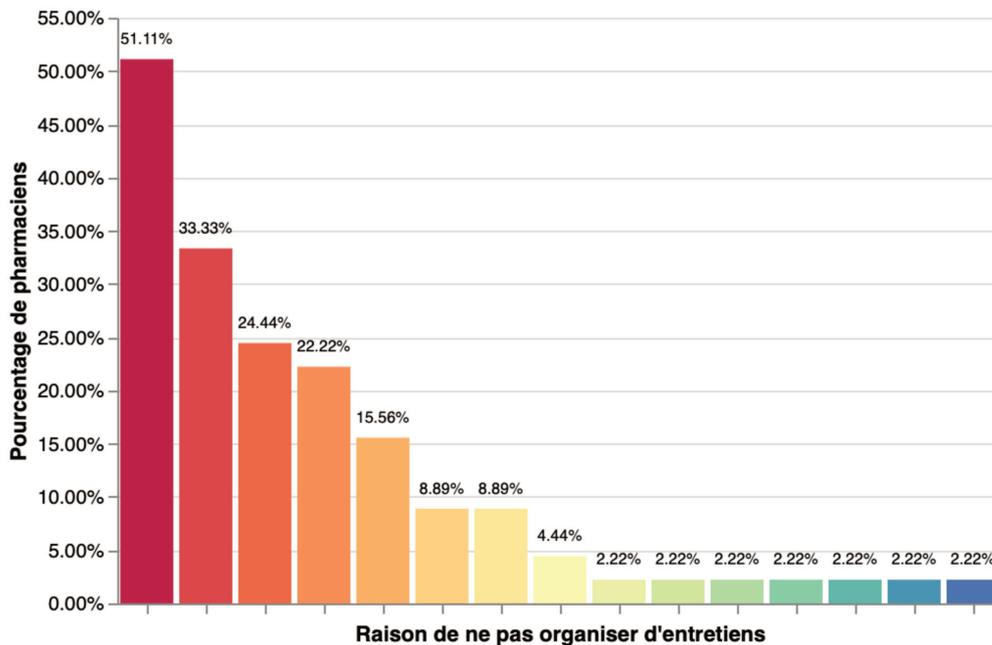


Graphique 15 : Motifs pour ne pas mettre en place de procédures spéciales (n = 17)

Il a ensuite été demandé aux pharmaciens s'ils avaient mis en place des entretiens pharmaceutiques pour les patients sous TSO. A cette question, tous sauf un ont répondu non.

Les raisons de cette non mise en place sont principalement : [cf graphique 16]

- Le manque de formation universitaire en addictologie (51,11%)
- Cette activité est trop chronophage (33,33%)
- L'absence de rémunération (24,44%)
- Le manque de personnel (22,22%)
- Considèrent ne pas en avoir besoin (15,56%)



Légende

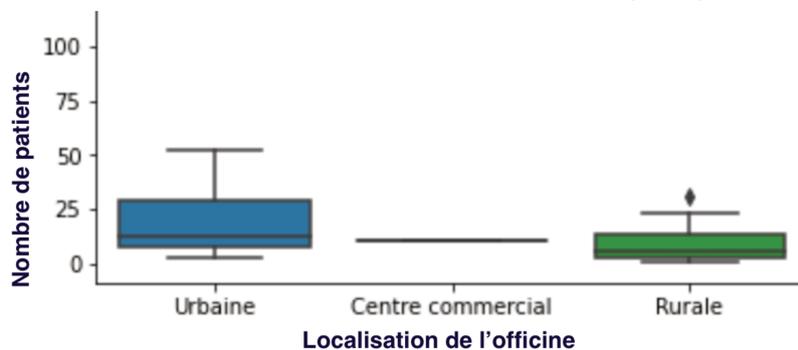
- Manque de formation universitaire en addictologie
- Trop Chronophage
- Absence de rémunération
- Personnel insuffisant
- Pas besoin
- Déjà proposé aux patients mais mauvaise expérience
- Patients pas intéressés
- Pas pensé
- Patients suivis de longue date et explications à chaque délivrance
- NSPP
- Ne sais pas quoi aborder
- Abs PeC pluripro
- Le renouvellement des ordonnances est régulier
- Peu de patients
- Explications au comptoir

Graphique 16 : Raisons de non mise en place des entretiens (n = 45)

Le pharmacien ayant répondu avoir mis en place ces entretiens déclare que cela améliore la relation avec ses patients, lui permet d'avoir une meilleure compréhension du profil de ses patients et de détecter plus précocement les signes de décrochage ou de rechute.

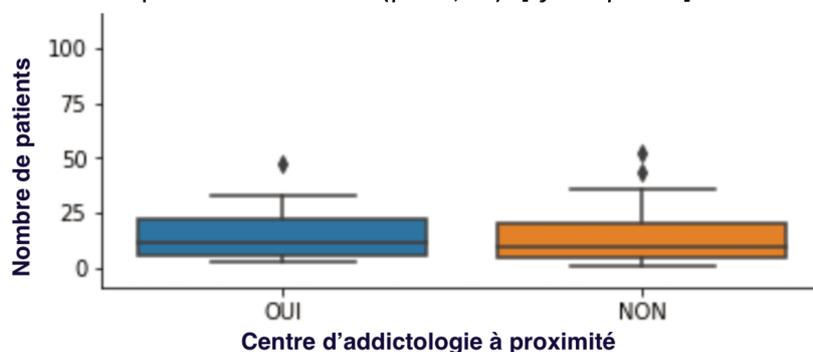
Au-delà de cela, plusieurs hypothèses ont été explorées :

Les analyses montrent qu'il y a une association statistiquement significative ($p = 0,022$) entre le nombre de patients sous TSO et la localisation de l'officine en zone urbaine. [cf Boxplot 1]



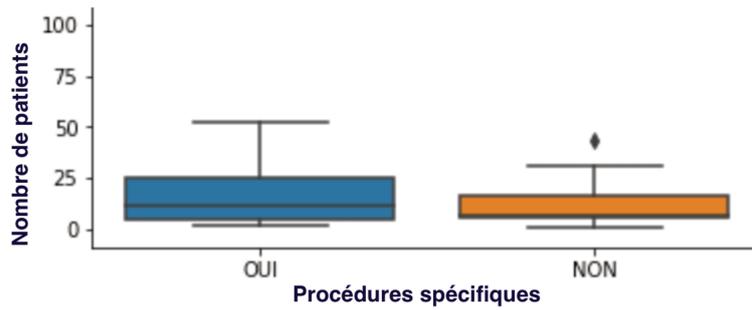
Boxplot 1 : Nombre de patients sous TSO en fonction de la localisation de l'officine

En revanche il n'y a pas d'association statistiquement significative entre la proximité d'un centre d'addictologie et le nombre de patients sous TSO ($p = 0,68$). [cf Boxplot 2]

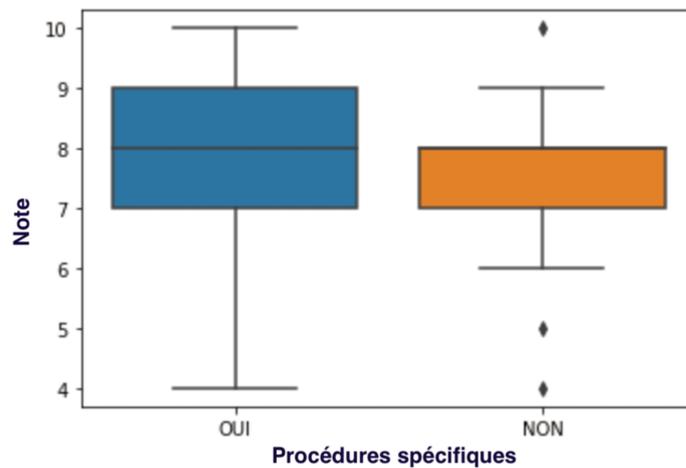


Boxplot 2 : Nombre de patients sous TSO en fonction de la proximité d'un centre d'addictologie

De la même manière la mise en place de procédures spécifiques concernant la délivrance des TSO n'a pas montré d'impact significatif sur le nombre de patients sous TSO pris en charge ($p = 0,2$) [cf Boxplot 3], ni sur la qualité des relations avec les patients ($p = 0,542$) [cf Boxplot 4].

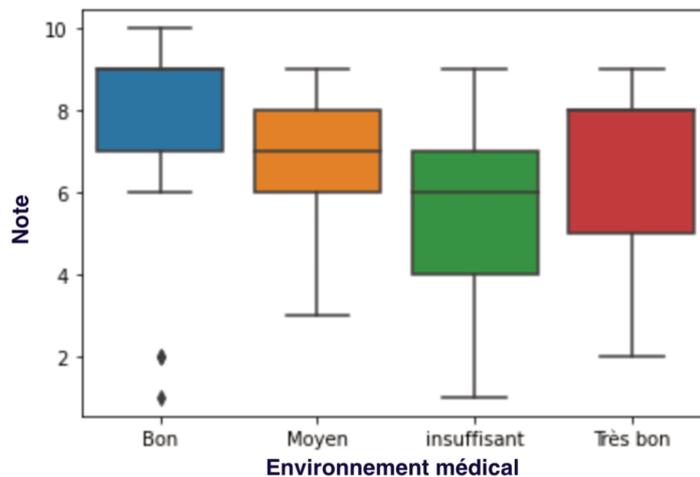


Boxplot 3 : Nombre de patients en fonction de la mise en place ou non de procédures spécifiques pour la délivrance des TSO



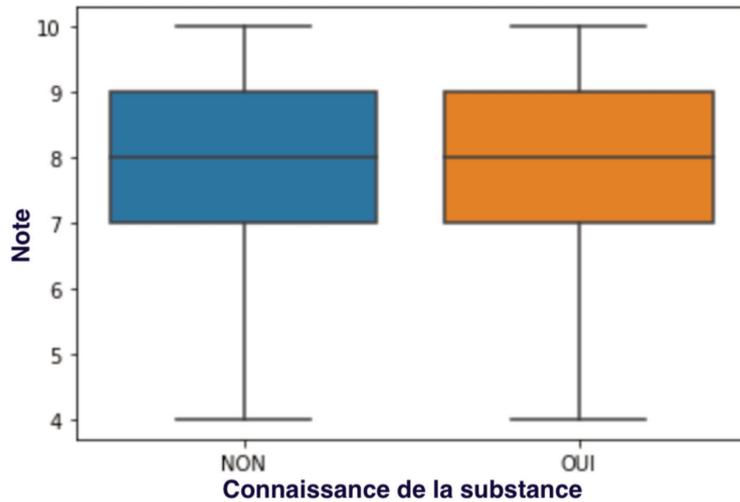
Boxplot 4: Notation des relations avec les patients en fonction de la mise en place ou non de procédures spécifiques pour la délivrance des TSO

D'autre part, il n'y a pas de corrélation observée entre l'environnement médical et la qualité des relations interprofessionnelles ($p = 0,142$). [cf Boxplot 5]



Boxplot 5 : Notation des relations interprofessionnelles en fonction de l'environnement médical

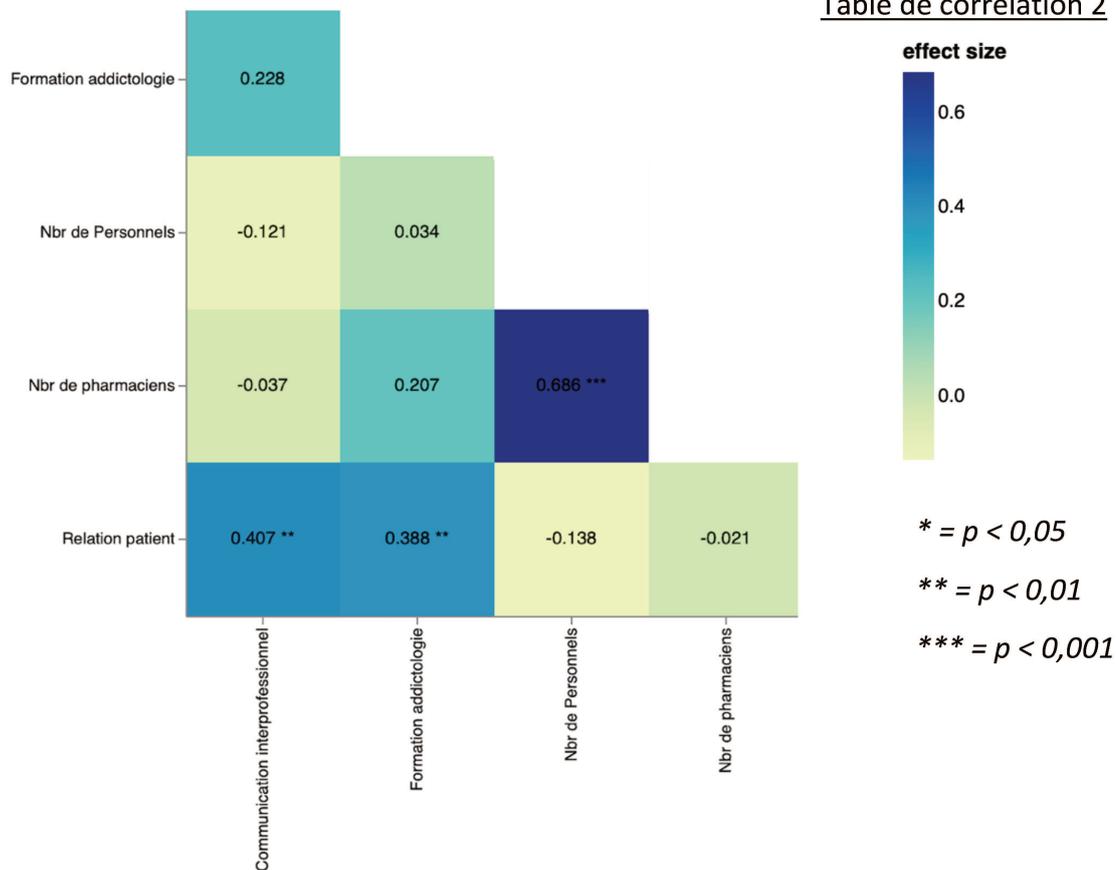
Il n'apparaît pas de lien statistiquement significatif entre le fait de connaître la substance auparavant consommée par le patient et la qualité de la relation qui s'en suit ($p = 0,897$). [cf Boxplot 6]



Boxplot 6 : Notation de la relation avec les patients en fonction de la connaissance ou non de la substance auparavant consommée par le patient

En revanche on observe une corrélation entre une bonne formation en addictologie et de bonnes relations avec les patients. [cf table de corrélation]

Il apparaît également une association significative entre une bonne communication interprofessionnelle et de bonnes relations avec les patients. [cf table de corrélation 2]



E. Discussion :

1. Patients

Sur le plan socio-sémographique, les résultats obtenus lors de cette étude sont en cohérence avec les résultats du dernier rapport de l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives)^[65], avec dans l'étude un âge moyen observé de 38 ans pour les patients sous TSO et une proportion de 70% d'hommes et 30% de femmes ; et pour l'OFDT un âge moyen de 40,6 ans et une proportion de 77% d'hommes.

On note en revanche une discordance entre les données recueillies dans l'étude et celles de l'OFDT concernant la répartition des TSO.

En effet 70% des patients ayant répondu au questionnaire déclarent être pris en charge avec de la méthadone, quand le rapport de l'OFDT de 2021 montre une proportion majoritaire de patients sous buprénorphine.

Cette différence s'explique par la répartition des personnes ayant répondu à l'étude. En effet, la quasi-totalité des réponses obtenues provenaient de patients suivis en CSAPA, où, comme le montre le rapport OFDT^[65], la majorité des patients est traitée dans ces centres par de la méthadone.

On a pu observer que les raisons qui poussaient les patients au sevrage étaient majoritairement liées à la santé et à l'aspect social (famille et travail). Ces raisons peuvent donc être considérées comme de fortes motivations pour se maintenir dans le parcours de soin pour viser une « vie sans la drogue ». Mais on voit que malgré ces raisons solides, une très grande majorité a malheureusement rechuté, ce qui montre bien, s'il en était nécessaire, que le sevrage des opiacés est une démarche parfois longue et difficile, et ce malgré de fortes motivations.

Il semble donc important de se rappeler que ces patients, même sevrés depuis de longues années, restent d'anciens consommateurs avec un potentiel de rechute. Il est donc nécessaire de maintenir à leur égard une vigilance accrue quant aux signes d'une possible rechute afin de les ramener au plus vite dans une démarche de soin.

Lorsque l'on s'intéresse aux raisons qui font que les patients viennent se servir dans la même pharmacie, on voit clairement que les relations avec le pharmacien et son équipe et le respect de la confidentialité sont des éléments majeurs. Ces résultats appuient donc l'hypothèse selon laquelle la qualité des relations entre les patients et leur pharmacien jouent un rôle prépondérant dans la qualité de la prise en charge des patients.

D'autre part, la proximité géographique est également un facteur décisif dans l'assiduité des patients, ce qui conforte l'idée selon laquelle le maillage territorial efficace dont les pharmacies font preuve est essentiel à la réussite de telles prises en charge.

Concernant la tenue d'entretiens pharmaceutiques auprès de ces patients, il n'est pas très surprenant qu'un très faible nombre s'en soit vu proposer, compte-tenu de l'absence de cadre, de rémunération et de protocole préétabli pour les officines.

Néanmoins tous avaient des attentes dont la majorité allait dans le sens d'une amélioration de leur prise en charge. Il en ressort donc qu'il y a une volonté des patients de voir de tels entretiens se démocratiser et qu'une réflexion concernant la mise en place de tels entretiens pourrait se révéler bénéfique.

2. Pharmaciens :

Du point de vue de la localisation des officines ayant répondu à l'étude, les résultats obtenus sont représentatifs des chiffres rapportés dans les éléments de démographie officinale de l'ordre des pharmaciens^[66], avec un peu plus de la moitié des officines de type urbain, implantées dans des moyennes et grandes agglomérations et le reste de type rural, implantées dans de petites agglomérations (< 5000 habitants).

Concernant les patients suivis par les pharmaciens interrogés, il ressort que la majorité sont traités par BHD, résultats qui sont cohérents avec les chiffres nationaux que l'on peut retrouver dans le rapport de l'OFDT^[65].

On observe que les prescriptions honorées par les pharmaciens proviennent majoritairement de médecins généralistes et ensuite de médecins exerçant en CSAPA. Ces résultats appuient ceux de l'OFDT dans son rapport^[65].

On remarque également que la substance la plus consommée avant le sevrage est l'héroïne ce qui est semblable avec les résultats obtenus dans le questionnaire auprès des patients. Cela traduit donc une bonne connaissance de l'historique de la consommation de substances des patients de la part des pharmaciens.

Il est rapporté que 37% des pharmaciens ignorent pour quelle addiction leurs patients sont traités. Bien que l'on puisse déplorer la raison principale qui tient à des difficultés ou une absence de dialogue avec ces patients, il est dommage de voir qu'un certain nombre l'ignore car ils ne posent pas la question où estiment celle-ci gênante ou inappropriée.

En effet, le fait de connaître la substance pour laquelle le patient est traité par un TSO présente clairement un intérêt pour le pharmacien qui le prendra en charge, du point de vue de la compréhension du parcours du patient et de la façon dont le pharmacien orientera sa prise en charge, tant sur le plan de ses relations que sur celui de la vigilance face à certains signes de « décrochage » ou de « rechute ».

Concernant l'évaluation de la qualité de la prise en charge faite par les pharmaciens, bien que celle-ci soit dans l'ensemble positive, il est intéressant de remarquer que la qualité des relations et de la communication avec les patients est tout de même moins bien notée que celle que font les patients de leur pharmacien.

On remarquera aussi que la qualité de la communication avec les autres professionnels de santé, bien que correcte, présente une marge de progression. On pourrait donc réfléchir à une amélioration de cette communication au service des patients, via des nouveaux outils ou bien des outils existants tels que les messageries sécurisées ou les réseaux de professionnels de santé comme Globule.

On notera également qu'une large part des pharmaciens interrogés jugent leur formation universitaire en addictologie insuffisante. Plusieurs d'entre eux ont estimé que sans avoir recours à des formations complémentaires, il n'était pas aisé de bien prendre en charge les patients traités par TSO.

Ce point retient particulièrement mon attention, car nos formations universitaires étant très exigeantes sur bien des points, il est regrettable que les pharmaciens en activité se sentent si peu armés pour prendre en charge leurs patients correctement. D'autant plus que l'on a pu démontrer dans cette étude un lien entre une bonne formation en addictologie et de bonnes relations avec les patients.

En ce sens, une réflexion concernant le volume d'heures alloué à l'addictologie dans le cursus officinal devrait ainsi être entamée.

Il apparaît qu'aucun pharmacien n'utilise son espace de confidentialité pour la délivrance des TSO. Et l'on remarque que les patients sont globalement satisfaits de leur prise en charge. Ainsi une telle utilisation de l'espace de confidentialité n'apparaît pas comme nécessaire à une meilleure prise en charge des patients.

Concernant la tenue d'entretiens pharmaceutiques spécifiques aux TSO, l'écrasante majorité n'en a pas réalisé. Les raisons invoquées sont principalement le manque de formation universitaire en addictologie et l'absence de rémunération, alors même qu'il apparaît que les patients considèrent que cela améliorerait leur prise en charge. Donc une fois de plus, il semble nécessaire qu'une réflexion autour de la tenue de tels entretiens se fasse avec la mise en place d'un cadre clair, d'une formation en conséquence et d'un budget alloué à leur rémunération.

On remarque qu'il y a plus de patients sous TSO en milieu urbain qu'en milieu rural. Cela s'expliquerait peut-être par le fait que l'on retrouve une plus grande proportion d'usagers en milieu urbain du fait d'un accès plus large aux différentes substances et d'une dédramatisation de certaines consommations^[67].

En revanche l'hypothèse selon laquelle il y aurait plus de patients sous TSO dans les pharmacies proches d'un centre d'addictologie ne s'est pas révélée exacte. En effet, lorsque l'on regarde les réponses apportées par les patients, il apparaît que les facteurs déterminants soient la proximité de leur domicile et les relations qu'ils entretiennent avec leur pharmacien qui priment.

3. Limites de l'étude :

Les résultats de ces questionnaires sont à nuancer compte-tenu du faible effectif de patients et de pharmaciens ayant répondu. Dans certains cas, nous ne disposons pas de la puissance statistique nécessaire à répondre clairement à l'hypothèse donnée du fait d'un effectif de taille trop réduite.

Il a été difficile de recruter des patients du fait de la sensibilité des données collectées et du profil psychologique parfois fragile de ces patients.

Il a également été difficile d'obtenir un grand nombre de réponses de la part des pharmaciens compte tenu de la crise sanitaire en cours lors du recueil des données et de la charge de travail supplémentaire demandée aux pharmacies d'officines sur cette période.

Conclusion

A travers ce travail, l'objectif était de faire un état des lieux de la prise en charge des patients sous traitements de substitution aux opiacés à l'officine et d'entrevoir les perspectives d'évolutions qui pourraient être mises en place afin d'améliorer cette prise en charge.

Nous avons pu voir qu'au fil des années, notre connaissance de la dépendance aux opiacés et de la manière de la prendre en charge a grandement évolué, notamment avec l'arrivée dans les années 1995 des traitements de substitution aux opiacés qui, associés à une prise en charge sociale et psychologique, ont démontré jusqu'à aujourd'hui une efficacité certaine tant sur le plan sanitaire que social.

D'abord beaucoup prescrits et délivrés par les centres spécialisés, ces médicaments ont progressivement gagné les villes pour maintenant être majoritairement prescrits en médecine de ville et délivrés par les officines.

L'état des lieux que nous avons pu faire fait ressortir clairement que les patients sont globalement satisfaits dans leur prise en charge à l'officine, que leurs relations avec les pharmaciens et les équipes officinales sont bonnes, en revanche ils considèrent que les compétences des pharmaciens concernant le sevrage pourraient être améliorées, d'autant plus que l'on a pu démontrer une corrélation entre les compétences et la qualité des conseils et de bonnes relations ainsi qu'une meilleure prise en charge.

Par ailleurs, ils voient dans la tenue d'un entretien pharmaceutique un moment privilégié pour prendre le temps de les écouter, d'avoir une discussion plus ouverte et adaptée à un accompagnement global, mais aussi une occasion d'avoir une meilleure compréhension de leur traitement et une aide dans la gestion des adaptations posologiques.

On voit donc bien qu'il y a un enjeu majeur à continuer nos efforts pour mieux maîtriser ces traitements et accompagner efficacement nos patients dans leur sevrage.

D'autre part nous avons également pu observer que les pharmaciens sont également globalement satisfaits des relations qu'ils entretiennent avec leurs patients. Ils pointent néanmoins des difficultés de communication avec certains patients et avec les autres professionnels de santé inclus dans le parcours de soin. En revanche ils jugent leur formation en addictologie insuffisante pour mener à bien efficacement leur prise en charge des patients sous TSO, alors même que l'on a pu observer de nouveau un lien statistiquement significatif entre une bonne formation en addictologie et des bonnes relations avec les patients.

Il ressort donc de ce travail que des améliorations sont possibles, notamment concernant la communication interprofessionnelle, pour laquelle nous pourrions nous servir d'outils et de procédures permettant d'échanger plus facilement les informations relatives à la prise en charge des patients, à l'aide par exemple de messageries sécurisées ou d'autres outils numériques.

La formation universitaire des pharmaciens nécessite également des améliorations. Il ressort en effet que patients et pharmaciens s'accordent à dire que leurs compétences sur ce sujet sont trop légères. Il pourrait donc être intéressant d'augmenter le volume horaire alloué aux enseignements en addictologie dans le tronc commun des études dans la filière officine.

Le dernier point pouvant notablement améliorer la prise en charge des patients est la mise en place d'entretiens pharmaceutiques pour les TSO. Pour cela il semble nécessaire de consolider la formation en addictologie (directement dans les études ou par le biais de formations complémentaires spécifiques) afin d'armer au mieux les pharmaciens d'officine à leur réalisation, de créer - comme pour les autres entretiens pharmaceutiques - une trame sur laquelle se baser et enfin d'y allouer une rémunération appropriée.

En somme, les officines françaises œuvrent déjà efficacement pour la prise en charge des patients sous TSO sur le territoire, mais des évolutions sont possibles afin de s'améliorer encore pour rendre la prise en charge de ces patients plus optimale.

Bibliographie

- [1] C. Warolin, « La pharmacopée opiacée en France des origines au XIXe siècle », *Rev. Hist. Pharm.*, vol. 97, n° 365, p. 81-90, 2010, doi: 10.3406/pharm.2010.22139.
- [2] « Une Histoire Stupéfiante - Partie 1 : l'opium dans l'Antiquité », *Atelier@ntalgiques*, 16 mars 2017. <https://www.atelierantalgie.com/blog/2017/03/16/une-histoire-stupefiante-partie-1-lopium-dans-lantiquite/> (consulté le 18 avril 2021).
- [3] J. Pelé, H. Abdi, M. Moreau, D. Thybert, et M. Chabbert, « Multidimensional Scaling Reveals the Main Evolutionary Pathways of Class A G-Protein-Coupled Receptors », *PLoS ONE*, vol. 6, n° 4, p. e19094, avr. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0019094.
- [4] H. Harkouk, « Pharmacologie des opioïdes. », *EMC - Anesthésie-Réanimation* 2018;15(1):1-23, p. 23. [Article 36-371-A-10].
- [5] R. Maldonado, « Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 68, no1, p. 3-11, janv. 2010 », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 68, n° 1, p. 3-11, janv. 2010, doi:10.1016/j.pharma.2009.12.001.
- [6] M. Galliot-Guiley, « CUNEA - Pharmacologie des opiacés... Disponible sur: https://www.cunea.fr/sites/default/files/pharmacologie_opiaces.pdf, [Consulté le: 24 janvier 2021. En ligne]
- [7] C. B. Pert et S. H. Snyder, « Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue », *Science*, vol. 179, n° 4077, p. 1011, mars 1973, doi: 10.1126/science.179.4077.1011.
- [8] Akil, Huda, et al. « Molecular and neuroanatomical properties of the endogenous opioid system: implications for treatment of opiate addiction. », *Seminars in neuroscience*. Vol. 9. No. 3-4. Academic Press, 1997
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1044576597901081?token=762A7B2C0444FEFB9B03A620A8841901052613524EBEE4E4E722A778785FA0F098E963FCD509E42A6CB90F25E8785E7A&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210418113734> (consulté le 18 avril 2021).
- [9] Teknetzian M, Blanc A, Bontemps F. « La dépendance aux opiacés » *Le Moniteur des Pharmacies*; 2017.
- [10] « Opiacées : Les points essentiels ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiacees-les-points-essentiels> (consulté le 2 octobre 2021).
- [11] E. Universalis, « OPIUM », *Encyclopædia Universalis*. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/opium/>, (consulté le 24 janvier 2021).
- [12] Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - CEIP, « Liste des substances psychoactives : N à P ». <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacodependance/listeNP.html> (consulté le 24 janvier 2021).
- [13] Société Française de Médecine d'Urgence, « Syndrome opiacé », <https://www.sfm.org/toxin/SYNDROME/OPIACE.HTM> (consulté le 17 janvier 2021).
- [14] « Morphine ». <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/toxicomanies/toxicomanie/produits/opiaces/morphine/index.htm> (consulté le 30 janvier 2021).
- [15] Observatoire Français des drogues et des tendances addictives, « Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances », <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/#pres> (consulté le 24 janvier 2021).
- [16] *Drogues Info Service*, « Le dico des drogues - Héroïne », <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Heroine> (consulté le 24 janvier 2021).
- [17] Observatoire Français des drogues et des tendances addictives, « Rapport TREND - Composition de l'héroïne et connaissances des usagers ». <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxelq2.pdf> (consulté le 24 janvier 2021).
- [18] D. Richard et J.-L. Senon, « Historique, modes de consommation, pharmacologie », *Psychotropes*, Vol 10, p. 25, 2004.
- [19] J. Framarin, « La codéine à l'officine : usages et mésusages. », Thèse de Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01803666 », p. 99.
- [20] CEIP-A APHP « Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les

- adolescents », *Addictovigilance Paris*, 12 août 2014. <http://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drunk-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/> (consulté le 28 février 2021).
- [21] National Center for Biotechnology Information. « PubChem Compound Summary for CID 5284603, Oxycodone », *PubChem* <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284603> (consulté le 24 octobre 2021).
- [22] A. Ordóñez Gallego, M. González Barón, et E. Espinosa Arranz, « Oxycodone: a pharmacological and clinical review », *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 9, n° 5, p. 298-307, mai 2007, doi: 10.1007/s12094-007-0057-9.
- [23] B. Sproule, B. Brands, S. Li, et L. Catz-Biro, « Changing patterns in opioid addiction: Characterizing users of oxycodone and other opioids », *Can. Fam. Physician*, vol. 55, n° 1, p. 68-69.e5, janv. 2009.
- [24] Purdue Pharma, « OxyNEO-PM-FR.pdf ». Disponible sur: <http://purdue.ca/wp-content/uploads/2017/02/OxyNEO-PM-FR.pdf?2d70fa>, (Consulté le: 24 octobre 2021. [En ligne]).
- [25] T. H. Stanley, « Fentanyl », *J. Pain Symptom Manage.*, vol. 29, n° 5, Supplement, p. 67-71, mai 2005, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.01.009.
- [26] VIDAL, « Fentanyl : substance active à effet thérapeutique », <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/fentanyl-1476.html> (consulté le 29 octobre 2021).
- [27] T. H. Stanley, « The Fentanyl Story », *J. Pain*, vol. 15, n° 12, p. 1215-1226, déc. 2014, doi: 10.1016/j.jpain.2014.08.010.
- [28] National Institute on Drug Abuse, « Fentanyl DrugFacts », 1 juin 2021. <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/fentanyl> (consulté le 29 octobre 2021).
- [29] Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives - MILDECA, « Qu'est-ce qu'une addiction ? » <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction> (consulté le 14 février 2022).
- [30] American Psychiatric Association. « Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.) » (2013).
- [31] Eurotox asbl., « Bonnes pratiques en officine. Accompagnement des patients en traitement de substitution aux opiacés. Conseil et accompagnement en officine », https://eurotox.org/wp/wp-content/uploads/BE_Bonnes-pratiques-en-officine-Accompagnement-patients-en-TSO-n.d..pdf (consulté le 10 avril 2021).
- [32] N. D. Volkow et M. Morales, « The Brain on Drugs: From Reward to Addiction », *Cell*, vol. 162, n° 4, p. 712-725, août 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.07.046.
- [33] N. D. Volkow, R. A. Wise, et R. Baler, « The dopamine motive system: implications for drug and food addiction », *Nat. Rev. Neurosci.*, vol. 18, n° 12, Art. n° 12, déc. 2017, doi: 10.1038/nrn.2017.130.
- [34] N. D. Volkow, G. F. Koob, et A. T. McLellan, « Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction », <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>, 27 janvier 2016. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1511480> (consulté le 29 mars 2021).
- [35] R. Bordet et T. Danel, « Prise en charge pharmacologique de l'addiction : pharmacothérapies actuelles et perspectives thérapeutiques - Pharmacological approaches to the management of alcoholism: current and promising drugs », *P HARMACOLOGIE*, vol. 18, p. 6, 2004.
- [36] J. Vetulani, « DRUG ADDICTION. PART III. PHARMACOTHERAPY OF ADDICTION », *Pol J Pharmacol*, p. 20, 2001.
- [37] « Le cerveau à tous les niveaux ». <https://lecerveau.mcgill.ca/> (consulté le 10 avril 2021).
- [38] Drogues Info Service, « Le sevrage », <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/L-aide-a-l-arret/Le-sevrage> (consulté le 31 octobre 2021).
- [39] Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives - MILDECA, « Le sevrage ». <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/le-sevrage> (consulté le 31 octobre 2021).
- [40] Haute Autorité de Santé, « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », *Presse Médicale*, vol. 33, n° 18, p. 41-47, oct. 2004, doi: 10.1016/S0755-4982(04)72381-7.
- [41] J.-P. Couteron, « Jeunes et drogues, quels enjeux de santé publique ? », *Après-Demain*, vol. 44, n° 4, p. 22-24, oct. 2017.

- [42] Haute Autorité de Santé. « Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés », https://www.has-sante.fr/jcms/c_272062/fr/modalites-de-sevrage-chez-les-toxicomanes-dependant-des-opiacés (consulté le 25 novembre 2021).
- [43] Fédération Addiction, « Mise au point Buprenorphine ». Disponible sur: https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2012/11/Miseaupoint_Buprenorphine_complete.pdf, (Consulté le: 2 décembre 2021. [En ligne].)
- [44] Organisation Mondiale de la Santé, « assist french ». Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_french.pdf, (Consulté le: 2 décembre 2021. [En ligne])
- [45] Haute Autorité de Santé, « échelle ASI ». Consulté le: 2 décembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/echelle_asi-annexe_2_des_recommandations.pdf
- [46] DR et Ling « échelle de COWS », *Journal of Psychoactive Drugs*, 2003. Disponible sur: <https://pro.addictohug.ch/wp-content/uploads/COWS.pdf>, (Consulté le: 8 février 2022. [En ligne].)
- [47] Centre Hospitalier des Quatre Villes. « Le sevrage ambulatoire », <https://www.ch4v.fr/addictologie-et-alcoologie/le-sevrage-ambulatoire/> (consulté le 6 janvier 2022).
- [48] L. Gowing, M. Farrell, R. Ali, et J. M. White, « Alpha₂-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 5, 2016, doi: 10.1002/14651858.CD002024.pub5.
- [49] A. Morel, « Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie ». Réseau Ville-Hôpital, Flyer HS N°3, vol 2, Sept 2004. <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/comorbidites/comorbidites-psychiatriques/167-troubles-psychiatriques-associes-a-la-toxicomanie.html> (consulté le 11 janvier 2022).
- [50] X. Laqueille et K. Liot, « Adicciones: definiciones y principios terapeticos », *Inf. Psychiatr.*, vol. 85, n° 7, p. 611-620, 2009.
- [51] M. Lejoyeux et H. Embouazza, « Troubles psychiatriques et addictions », in *Addictologie*, Elsevier, 2009, p. 51-61. doi: 10.1016/B978-2-294-70316-4.00007-2.
- [52] Base de données publique des médicaments « Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R> (consulté le 5 février 2022).
- [53] Meddispar « METHADONE AP-HP ». [http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-1-B-7/\(type\)/name/\(value\)/methadone/\(cip\)/3400937914628#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-1-B-7/(type)/name/(value)/methadone/(cip)/3400937914628#nav-buttons) (consulté le 5 février 2022).
- [54] Y. Caer, C. Gerbaud, « Instauration du traitement et adaptation de la posologie de méthadone dans le traitement de substitution opiacée ». Réseau Ville-Hôpital, Le flyer N°49, Dec 2012. <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/therapeutiques/substitut-methadone/743-instauration-du-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html> (consulté le 29 septembre 2022).
- [55] Base de donnée publique du médicament « Résumé des Caractéristiques du Produit -METHADONE AP-HP 40mg, gélule ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0249836.htm> (consulté le 6 février 2022).
- [56] Base de données publique des médicaments « Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68945058&typedoc=R> (consulté le 8 février 2022).
- [57] Meddispar, « SUBUTEX ». [http://www.meddispar.fr/index.php/Medicaments/SUBUTEX-8-B-7/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400933943998#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/index.php/Medicaments/SUBUTEX-8-B-7/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400933943998#nav-buttons) (consulté le 8 février 2022).
- [58] Meddispar « SUBOXONE ». [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-8-B-7/\(type\)/name/\(value\)/suboxone/\(cip\)/3400937761550#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-8-B-7/(type)/name/(value)/suboxone/(cip)/3400937761550#nav-buttons) (consulté le 8 février 2022).
- [59] European Medicines Agency, « Résumé des caractéristiques Produits - SUBOXONE ». Consulté le: 8 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210818152771/anx_152771_fr.pdf
- [60] European Medicines Agency, « buvidal ear product information ». Consulté le: 8 septembre 2022. [En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_fr.pdf
- [61] European Medicines Agency, « sixmo epar product information ». Consulté le: 15 septembre 2022.

[En ligne]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sixmo-epar-product-information_fr.pdf

[62] Collège des Pharmaciens Conseillers et Maîtres de Stage, « Rôle du pharmacien dans la lutte contre la toxicomanie » Guide de stage de pratique professionnelle en officine. <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/role-du-pharmacien-dans-la-lutte-contre-la-toxicomanie-2/> (consulté le 14 février 2022).

[63] Ordre des Pharmaciens, « Recommandations ordinales prescription et dispensation des médicaments de substitution aux opiacés ». Consulté le: 14 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/376626/1813620/version/1/file/Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+m%C3%A9dicaments+de+substitution+aux+opiac%C3%A9s.pdf>

[64] RESPADD, « Guide addictologie en pharmacie d'officine - 2014 », éditions Respadd. Consulté le: 14 février 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/09/Guide-addictologie.pdf>

[65] A.-C. Brisacier, « Tableau de bord: Traitements de substitution aux opioïdes », Observatoire Français des drogues et des tendances addictives, p21, Mise à jour septembre 2020.

[66] Ordre des Pharmaciens « Brochure de la démographie pharmaceutique complète au 1^{er} janvier 2021 ». Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/554591/2566427/version/4/file/Brochure+de+la+d%C3%A9mographie+pharmaceutique+compl%C3%A8te+au+1er+janvier+2021.pdf>

[67] J. Morel d'Arleux, « Rapport national 2021 (données 2020) à l'EMCDDA par le point focal français du réseau Reitox ». Observatoire Français des drogues et des tendances addictives Consulté le: 17 mai 2022. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/France2021-03-UsagesFR.pdf>

Questionnaire Patient



Ce questionnaire est destiné à des patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) résidant et pris en charge en France métropolitaine et à pour objectif d'améliorer la compréhension des pharmaciens dans la prise en charge des patients en sevrage des opiacés.



Vous pouvez également répondre à ce questionnaire :

- **En suivant ce lien :**
https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSfv9t2w9CFo972Lj8LFtJ2bbhqtWXXGYXx2Zy6FzQE4MyJYkA/viewform?usp=sf_link
- **En scannant le QR code : (en haut de la page)**

1/ Données socio-économiques:

1/a. Âge: ans

1/b. Sexe: Masculin Féminin Non-binaire

1/c. Catégorie socio-professionnelle: Agriculteur exploitant
 Artisan / Commerçant / Chef d'entreprise
 Cadre et profession intellectuelle supérieure
 Employé
 Ouvrier
 Retraité
 Étudiant
 Sans activité professionnelle
 Autre (précisez:)

1/d. Situation familiale: Célibataire En couple
 Avec enfants Sans enfants

2/ Substitution :

2/a. Par quel TSO êtes-vous pris en charge ? Buprénorphine haut dosage (Subutex® / Orobupré®)
 Buprénorphine + Naloxone (SUBOXONE®)
 Méthadone (gélule)
 Méthadone (sirop)
 Autre médicament (en tant que TSO):

2/b. Depuis quand êtes-vous pris en charge par ce TSO ? (mm/aaaa) /.....

2/c. Pour la dépendance à quelle(s) substance(s) prenez-vous ce TSO ?

Questionnaire Patient

- Héroïne
- Oxycodone
- Codéine
- Buprénorphine
- Morphine
- Fentanyl
- Méthadone

3/ Dépendance:

3/a. Pendant combien de temps avez-vous consommé cette substance ? Mois / année(s)

3/b. A quelle fréquence consommiez-vous ? Hebdomadaire
 Quotidienne

3/c. Quelle quantité consommiez-vous ? grammes par semaine / jour

3/d. Aviez-vous une autre dépendance ? Alcool Cannabis
(autre que les opiacées) Tabac Autre produit (précisez:)

3/e. Avez-vous toujours cette autre dépendance ? OUI NON

3/f. Pour quelle raison avez-vous décidé de vous sevrer ? Santé Famille
(3 réponses maximum) Travail Etudes
 Finances
 Autre (précisez:)

3/g. Avez-vous déjà rechuté ? OUI NON

4/ Prise en charge:

4/a. Dans quelle structure êtes-vous pris en charge ? CSAPA
 Médecin généraliste
 Autre structure - précisez :

4/b. Allez-vous généralement chercher votre traitement dans la même pharmacie ? OUI NON

- o Si OUI, pour quelles raisons ? Bonnes relations avec le pharmacien
(3 réponses maximum) Discrétion
 Qualité des conseils
 Qualité de la communication
 Proximité géographique
 Autre (précisez:)

- o Si NON, pour quelles raisons ? Mauvaises relations avec le pharmacien
(3 réponses maximum) Manque de discrétion
 Manque de conseils
 Absence de communication
 Sentiment de jugement
 Autre (précisez:)

Questionnaire Patient

- Si NON, dans combien de pharmacies êtes-vous allés depuis l'instauration de votre traitement? (*ne pas compter les changements pour cause de déménagement*) ⇒

⇒ De façon générale comment évalueriez-vous ces différents critères ?

4/c. votre prise en charge médicale :
[Insatisfaisante] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Très satisfaisante]

⇒ Pourquoi ? (*en quelques mots*)

-
-
-

4/d. votre prise en charge à la pharmacie :
[Insatisfaisante] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Très satisfaisante]

⇒ Pourquoi ? (*en quelques mots*)

-
-
-

4/e. vos relations avec l'équipe de la pharmacie:

[Insatisfaisante] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Très satisfaisante]

⇒ Pourquoi ? (*en quelques mots*)

-
-
-

4/f. l'accueil et la communication avec l'équipe de la pharmacie:

[Insatisfaisante] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Très satisfaisante]

⇒ Pourquoi ? (*en quelques mots*)

-
-
-

4/g. la discrétion et le respect de la confidentialité :

[Insatisfaisante] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Très satisfaisante]

Questionnaire Patient

⇒ Pourquoi ? (en quelques mots)

-

-

-

4/h. la compétence et les conseils du pharmacien en matière de sevrage :

[Insatisfaisante] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Très satisfaisante]

⇒ Pourquoi ? (en quelques mots)

-

-

-

4/i. Votre pharmacie habituelle dispose t'elle d'un espace de confidentialité ? OUI NON

- si OUI, cela améliore-t-il votre prise en charge ? OUI NON
- si NON, pensez-vous que cela améliorerait votre prise en charge ? OUI NON

4/j. Votre pharmacien vous a-t-il déjà proposé un entretien pour faire le point sur votre traitement de substitution ? OUI NON

- si OUI, cela améliore-t-il votre prise en charge ? OUI NON
- si NON, pensez-vous que cela améliorerait votre prise en charge ? OUI NON

4/k. Si on vous proposait un entretien pharmaceutique concernant votre traitement, qu'attendriez vous de ce dernier ?

- Écoute, discussion ouverte, un accompagnement de façon générale
- Meilleure compréhension de votre traitement en général
- Explications / Conseils (Bonne prise de votre traitement, risques liés au surdosage ou au sous-dosage, conduite à tenir en cas d'overdose, ...)
- Détection précoce des situations de "décrochage" ou de rechute
- Aide à l'orientation vers des structures spécialisées
- Aide dans la planification du suivi médical (*lié au cadre réglementaire des TSO*)
- Aide dans la gestion de la diminution de dosage
- Autre (Précisez:)

En cas de besoin vous pouvez me contacter par mail : mathieu.muller@etu.univ-poitiers.fr

Questionnaire pharmacien

3/c. La communication interprofessionnelle dans le suivi des patients sous TSO :

[Insatisfaisante] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Très satisfaisante]

⇒ Pourquoi ? *(en quelques mots)*

-

-

-

3/d. Votre formation universitaire en addictologie :

[Insatisfaisante] 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 [Très satisfaisante]

⇒ Pourquoi ? *(en quelques mots)*

-

-

-

4/ Moyens à l'officine :

4/a. Votre officine dispose t'elle d'un espace de confidentialité ? OUI NON

4/b. Utilisez-vous cet espace pour la délivrance des TSO ? OUI NON

4/c. Avez-mis en place des procédures spéciales pour la dispensation des TSO ? OUI NON

- Si OUI, lesquelles ?
 - Comptoir à l'écart pour plus de confidentialité et de calme
 - Utilisation de l'espace de confidentialité
 - Double contrôle des prescriptions par un pharmacien avant dispensation
 - Délivrance uniquement par un pharmacien
 - Commande des médicaments au préalable pour prévenir les ruptures
 - Questions à poser systématiquement (*survenue d'EI, signes de manque, craving, ...*)
 - Autre (précisez:

○ Si NON, pourquoi ? *(en quelques mots)*

-

-

-

Questionnaire pharmacien

4/d. Proposez-vous à vos patients sous TSO des entretiens pharmaceutiques ? OUI NON

1. Si OUI, quel retour d'expérience pouvez-vous faire ?

■ Points positifs : (3 réponses maximum)

- Amélioration de la relation pharmacien-patient
- Meilleure compréhension du profil du patient
- Meilleur suivi de l'évolution du sevrage
- Meilleur accompagnement du patient
- Prise en compte des attentes spécifiques de chaque patient
- Détection précoce des signes de "décrochage" ou rechute
- Autre (précisez:)

■ Points négatifs : (3 réponses maximum)

- Chronophage
- Manque d'un pharmacien au comptoir
- Pas de réel bénéfice pour la prise en charge
- Pas de réel bénéfice pour le patient
- Difficulté à "recruter" les patients
- Absence de rémunération
- Autre (précisez:)

2. Si NON, pourquoi ? (3 réponses maximum)

- Trop Chronophage
- Personnel insuffisant
- N'y voit pas de réel intérêt
- Manque de formation universitaire en addictologie
- Ne dispose pas d'espace de confidentialité
- Déjà proposé aux patients mais mauvaise expérience
- Absence de rémunération
- Autre (précisez:)

4/e. Que pensez-vous que les patients attendent d'un tel entretien ? (3 réponses maximum)

- Écoute, discussion ouverte, un accompagnement de façon générale
- Meilleure compréhension de son traitement
- Explications / Conseils (bonne prise du traitement, risques liés au surdosage et au sous-dosage, conduite à tenir en cas d'overdose, ...)
- Détection précoce des situations de "décrochage" ou de rechute
- Aide à l'orientation vers des structures spécialisées
- Aide dans la planification du suivi médical (lié au cadre réglementaire des TSO)
- Aide dans la gestion de la diminution de dosage
- Autre (Précisez:)

Si besoin, vous pouvez me contacter à l'adresse suivante : mathieu.muller@etu.univ-poitiers.fr

Résumé :

Ce travail de thèse porte sur la prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés à l'officine.

Ce travail vise donc à faire un point sur l'état des connaissances et des pratiques en matière de substitution aux opiacés, à connaître le ressenti des patients vis-à-vis de leur prise en charge à l'officine et celui des pharmaciens concernant leur pratique dans la prise en charge de ces patients ainsi qu'à laisser entrevoir des pistes d'amélioration.

Pour mener à bien ce travail, j'ai réalisé deux questionnaires, l'un à destination des patients diffusé via les CSAPA et les officines et l'autre à destination des pharmaciens d'officine diffusé via les grossistes et les réseaux sociaux, sur tout le territoire national durant 6 mois.

L'analyse des résultats obtenus a été faite via les programmes Python v3.10.1 et Pingouin statistic library v0.5.1.

Concernant les patients, les résultats montrent qu'une grande partie sont suivis en CSAPA et sont pris en charge par de la méthadone principalement sous forme de gélule pour des addictions à l'héroïne, la codéine ou encore la morphine.

La quasi-totalité des patients interrogés vont chercher leur traitement systématiquement dans la même pharmacie. D'ailleurs, ces patients évaluent globalement de façon très positive leur prise en charge à l'officine en termes d'accueil, de relations et de communications avec les équipes officinales. En revanche, on observe que leur avis concernant les compétences du pharmacien en matière de sevrage est mitigé.

Très peu de patients se sont vu proposer un entretien pharmaceutique de suivi concernant leur sevrage, mais tous avaient des attentes d'écoute, de conseils et d'aide dans la gestion du traitement s'ils se voyaient inclus dans une telle démarche.

Concernant les pharmacies, les résultats montrent un profil de pharmacie majoritairement urbaines et rurales, de taille moyenne, avec un environnement médical correct et un centre d'addictologie à proximité.

Les patients suivis par ces pharmacies sont principalement traités par de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone gélule dans le cadre d'une addiction préalable à l'héroïne.

On remarque cependant qu'une majorité des pharmaciens interrogés ignorent pour quelle addiction leurs patients sont suivis.

Ces mêmes pharmaciens évaluent les relations et la communication avec les patients plutôt positivement. En revanche, ils évaluent la qualité de la communication avec les autres professionnels de santé de façon mitigée et jugent leur formation en addictologie insuffisante, quand bien même les résultats montrent qu'une bonne formation universitaire et une bonne communication interprofessionnelle sont corrélées avec de bonnes relations avec les patients.

Une majorité des pharmacies interrogées avait mis en place des procédures spécifiques concernant la prise en charge des patients sous TSO.

En somme, cette thèse a permis de montrer d'une part que les patients sont globalement satisfaits de leur prise en charge en officine mais attendent de leur pharmacien de plus amples connaissances concernant les thématiques de l'addiction et du sevrage, ainsi qu'un accompagnement dans la gestion de leur traitement. Et autre part, que les pharmaciens entretiennent globalement de bonnes relations avec leurs patients sous TSO, mais déplorent un manque de formation universitaire et de communication interprofessionnelle.

Mots clés : TSO, Substitution, Opiacés, Officine, Addictologie, Sevrage.



SERMENT DE GALIEN

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

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

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Résumé :

Ce travail de thèse porte sur la prise en charge des patients sous traitement de substitution aux opiacés à l'officine.

Ce travail vise donc à faire un point sur l'état des connaissances et des pratiques en matière de substitution aux opiacés, à connaître le ressenti des patients vis-à-vis de leur prise en charge à l'officine et celui des pharmaciens concernant leur pratique dans la prise en charge de ces patients ainsi qu'à laisser entrevoir des pistes d'amélioration.

Pour mener à bien ce travail, j'ai réalisé deux questionnaires, l'un à destination des patients diffusé via les CSAPA et les officines et l'autre à destination des pharmaciens d'officine diffusé via les grossistes et les réseaux sociaux, sur tout le territoire national durant 6 mois.

L'analyse des résultats obtenus a été faite via les programmes Python v3.10.1 et Pingouin statistic library v0.5.1.

Concernant les patients, les résultats montrent qu'une grande partie sont suivis en CSAPA et sont pris en charge par de la méthadone principalement sous forme de gélule pour des addictions à l'héroïne, la codéine ou encore la morphine.

La quasi-totalité des patients interrogés vont chercher leur traitement systématiquement dans la même pharmacie. D'ailleurs, ces patients évaluent globalement de façon très positive leur prise en charge à l'officine en termes d'accueil, de relations et de communications avec les équipes officinales. En revanche, on observe que leur avis concernant les compétences du pharmacien en matière de sevrage est mitigé.

Très peu de patients se sont vu proposer un entretien pharmaceutique de suivi concernant leur sevrage, mais tous avaient des attentes d'écoute, de conseils et d'aide dans la gestion du traitement s'ils se voyaient inclus dans une telle démarche.

Concernant les pharmacies, les résultats montrent un profil de pharmacie majoritairement urbaines et rurales, de taille moyenne, avec un environnement médical correct et un centre d'addictologie à proximité.

Les patients suivis par ces pharmacies sont principalement traités par de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone gélule dans le cadre d'une addiction préalable à l'héroïne.

On remarque cependant qu'une majorité des pharmaciens interrogés ignorent pour quelle addiction leurs patients sont suivis.

Ces mêmes pharmaciens évaluent les relations et la communication avec les patients plutôt positivement. En revanche, ils évaluent la qualité de la communication avec les autres professionnels de santé de façon mitigée et jugent leur formation en addictologie insuffisante, quand bien même les résultats montrent qu'une bonne formation universitaire et une bonne communication interprofessionnelle sont corrélées avec de bonnes relations avec les patients.

Une majorité des pharmacies interrogées avait mis en place des procédures spécifiques concernant la prise en charge des patients sous TSO.

En somme, cette thèse a permis de montrer d'une part que les patients sont globalement satisfaits de leur prise en charge en officine mais attendent de leur pharmacien de plus amples connaissances concernant les thématiques de l'addiction et du sevrage, ainsi qu'un accompagnement dans la gestion de leur traitement. Et autre part, que les pharmaciens entretiennent globalement de bonnes relations avec leurs patients sous TSO, mais déplorent un manque de formation universitaire et de communication interprofessionnelle.

Mots clés : TSO, Substitution, Opiacés, Officine, Addictologie, Sevrage.