

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 9 octobre 2020
Par Mme LELEU Marion**

Développement de formes galéniques résistantes au mésusage des opioïdes

Membres du jury :

Président, Directeur de thèse : Madame SIEPMANN Florence, Professeur des Universités en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Monsieur DINE Thierry, Professeur des Universités en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien hospitalier, Groupe hospitalier Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Madame BREUVAL Adeline, Pharmacien en transfert et développement, Athena-Inpharmasci, Prouvy



Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie – Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie – Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie – Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie – Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie – Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie – Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie

M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie – Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie – Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie – Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL

M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie

M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie – Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques

M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie – Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A ma directrice de thèse,

Madame Florence SIEPMANN,

Je vous suis reconnaissante de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse et d'en présider le jury. Je vous remercie pour votre suivi tout au long de la réalisation de ce travail, les conseils que vous m'avez apportés et votre disponibilité.

A mes assesseurs du jury,

Monsieur Thierry DINE,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de faire partie de mon jury de thèse, je vous en remercie, ainsi que pour l'ensemble de vos enseignements durant toutes ces années d'études, qui m'ont conforté dans l'envie de devenir pharmacien.

Madame Adeline BREUVAL,

Je tiens à te remercier pour ta présence dans ce jury, ta disponibilité et ta bienveillance.

A mon père,

C'est grâce à toi que j'en suis arrivée là aujourd'hui. Merci pour ton soutien et ta confiance envers moi au cours de ces vingt-cinq dernières années. J'espère que tu es fier de moi aujourd'hui, toi qui as toujours voulu d'un « docteur » dans la famille.

A mon frère,

Sébastien, je te remercie d'avoir été et de toujours être là pour moi, aussi bien dans les bons que dans les mauvais moments de la vie. Ta petite sœur est devenue grande et c'est en partie grâce à toi. Merci également à ma belle-sœur, Amélie, pour ses précieux conseils, et à mon petit neveu, Gabin, qui me donne tant le sourire.

A ma mère et ma grand-mère,

Je sais que, d'où vous êtes, vous êtes fières de moi et vous auriez aimé être là, aujourd'hui, pour fêter cette réussite tous ensemble.

A l'ensemble de ma famille,

Merci à mon parrain, ma marraine, mes oncles, mes tantes, mes cousins, mes cousines, qui ne sont pas forcément là aujourd'hui, mais qui ont toujours été soucieux de mon avenir, de près ou de loin.

A mon copain,

Simplement merci pour ta bonne humeur, ton soutien, tes petites attentions envers moi au cours de ces derniers mois. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve.

A mes amis et amies,

Merci pour cette vie étudiante pleine de folie, de gaieté et j'espère que cela continuera encore longtemps.

A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à ce travail.

Sommaire

REMERCIEMENTS	11
SOMMAIRE	13
LISTE DES FIGURES	16
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ANNEXES	18
LISTE DES ABREVIATIONS	19
INTRODUCTION	21
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LES OPIOÏDES	23
I. ORIGINE DES OPIOÏDES	23
1.1. Historique	23
1.2. Obtention des opioïdes naturels	25
1.2.1. Structure et synthèse des opioïdes naturels	25
1.2.2. Extraction des opioïdes naturels.....	28
II. LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS DES OPIOÏDES	29
2.1. En fonction de leur structure chimique.....	29
2.2. En fonction de leur action pharmacologique	29
2.3. En fonction de la force de leur activité	30
III. PHARMACOLOGIE DES OPIOÏDES	31
3.1. Les peptides opioïdes endogènes et les récepteurs opioïdes	31
3.1.1. Les récepteurs opioïdes	31
3.1.2. Les peptides opioïdes endogènes	32
3.2. Propriétés pharmacodynamiques des agonistes opioïdes.....	33
3.2.1. Action sur le système nerveux central	33
3.2.2. Action respiratoire.....	35
3.2.3. Action cardiovasculaire	35
3.2.4. Action sur le tube digestif.....	35
3.2.5. Action sur l'œil	36
3.2.6. Action sur l'appareil urinaire et les voies biliaires.....	36
3.2.7. Action sur le fœtus.....	36
3.2.8. Action sur le système immunitaire	36
3.3. Utilisations thérapeutiques des opioïdes	36
3.3.1. Agonistes opioïdes utilisés en anesthésie	37
3.3.2. Agonistes opioïdes utilisés en analgésie	40
3.3.3. Anti-opioïdes.....	45
IV. FABRICATION ET CONSOMMATION DES OPIOÏDES	48
4.1. En France	48
4.2. Dans le monde	49
V. LEGISLATION DES OPIOÏDES EN FRANCE	50
PARTIE 2 : MESUSAGE ET DEPENDANCE AUX OPIOÏDES	51
I. GENERALITES ET DEFINITIONS	51
1.1. Les différents référentiels	51
1.1.1. Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) ...	51
1.1.2. La classification internationale des maladies (CIM)	51
1.1.3. Le code de la santé publique (CSP)	51
1.2. Les différents comportements de consommation d'une substance psychoactive.....	51
1.2.1. Mésusage d'une substance	51

1.2.2.	Abus et usage nocif d'une substance	52
1.2.3.	Trouble de l'utilisation d'une substance	53
1.2.4.	Dépendance à une substance	53
1.3.	L'addictovigilance ou pharmacodépendance	56
1.3.1.	Généralités	56
1.3.2.	Le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)	57
1.3.3.	Les missions des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)	58
1.3.4.	Les outils de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance	59
1.4.	Les autres acteurs nationaux de lutte contre les conduites addictives	62
1.4.1.	La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA)	62
1.4.2.	L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)	62
1.4.3.	Le Centre interministériel de Formation Anti-Drogue (CiFAD)	63
1.4.4.	L'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (A.N.P.A.A)	63
II.	LA DEPENDANCE AUX OPIOÏDES	63
2.1.	Neurobiologie de la dépendance	63
2.1.1.	Généralités	63
2.1.2.	Etudes précliniques	67
2.1.3.	Opioides : circuits cérébraux, mécanismes cellulaires et moléculaires	69
2.2.	Définition et caractéristiques du syndrome de sevrage	71
2.3.	Facteurs de risque de dépendance	72
2.3.1.	Facteurs individuels	72
2.3.2.	Facteurs liés à la substance	74
2.3.3.	Facteurs environnementaux	74
2.4.	Actualités récentes	75
III.	USAGES DETOURNES DES OPIOÏDES	76
3.1.	Profils et pratiques des usagers des CAARUD en 2015	76
3.1.1.	Contexte et généralités	76
3.1.2.	Particularités de l'enquête de 2015	77
3.1.3.	Evolution des consommations d'opioïdes en 2015	78
3.2.	Evolutions récentes (2018-2019) des usages détournés d'opioïdes	80
3.3.	Un exemple d'usage détourné des opioïdes : le « purple drank »	81
3.3.1.	Généralités	81
3.3.2.	Etudes réalisées aux Etats-Unis	82
3.3.3.	Situation en France	84
IV.	PRISE EN CHARGE DE LA DEPENDANCE AUX OPIOÏDES	86
4.1.	Généralités	86
4.2.	Les traitements substitutifs aux opiacés	87
4.2.1.	Définition et objectifs de la substitution	87
4.2.2.	La méthadone	88
4.2.3.	La buprénorphine haut dosage : Subutex®	91
4.2.4.	La buprénorphine en association : Suboxone®	93
4.2.5.	Arrêt du traitement substitutif aux opiacés (TSO)	94
4.2.6.	Choix du traitement substitutif aux opiacés (TSO)	95
4.3.	Le sevrage par diminution progressive des doses	96
PARTIE 3 : DEVELOPPEMENT DE FORMULATIONS D'OPIOÏDES AYANT DES PROPRIETES DISSUASIVES D'ABUS		99
I.	CONTEXTE	99
II.	CONSIDERATIONS REGLEMENTAIRES	100

III.	LES DIFFERENTES APPROCHES DE FORMULATIONS DISSUASIVES D'ABUS	102
3.1.	Barrières physiques	102
3.1.1.	Polyéthylène oxyde.....	104
3.1.2.	Acétate isobutyrate de saccharose	114
3.1.3.	Matériaux super-absorbants	116
3.1.4.	Lipides	119
3.1.5.	Agents moussants	121
3.1.6.	Nanoparticules de céramique	121
3.2.	Barrières chimiques	122
3.2.1.	Formation d'un sel entre opioïdes libres et acides gras	122
3.2.2.	Complexation avec des résines échangeuses d'ions	127
3.3.	Combinaisons agonistes/antagonistes	128
3.3.1.	Généralités	128
3.3.2.	Les molécules commercialisées et celles en voie de développement	129
3.4.	Agents aversifs	133
3.4.1.	Généralités	133
3.4.2.	Un exemple d'opioïde associé à un agent aversif : Acurox®.....	135
3.5.	Prodrogues	135
3.5.1.	Généralités	135
3.5.2.	Molécules commercialisées et celles en voie de développement	137
3.5.3.	Un exemple de prodrogue opioïde : Apadaz®.....	137
3.6.	Avantages et limites.....	140
IV.	IMPACT DU DEVELOPPEMENT DES FORMULATIONS DISSUASIVES D'ABUS	142
4.1.	Sur le plan clinique	142
4.2.	Sur le plan économique	143
4.3.	Facteurs à prendre en compte lors de la prescription des formulations dissuasives d'abus	144
4.3.1.	Analyser le risque potentiel d'abus	144
4.3.2.	Adapter la formulation « abuse-deterrent » au risque d'abus	145
4.3.3.	Considérations avant d'initier une thérapie « abuse-deterrent ».....	146
	CONCLUSION	149
	BIBLIOGRAPHIE	151
	ANNEXES	159

Liste des figures

Figure 1 : *Papaverum Somniferum*.

Figure 2 : Structure chimique de la morphine et de la codéine.

Figure 3 : Structure chimique de la papavérine.

Figure 4 : Structure chimique de la noscapine.

Figure 5 : Structure chimique de la thébaïne.

Figure 6 : Structure chimique du fentanyl.

Figure 7 : Structure chimique du sufentanil.

Figure 8 : Structure chimique de l'alfentanil.

Figure 9 : Structure chimique du rémifentanil.

Figure 10 : Structure chimique de la morphine.

Figure 11 : Structure chimique de la codéine.

Figure 12 : Structure chimique de la péthidine.

Figure 13 : Structure chimique de l'hydromorphone.

Figure 14 : Structure chimique de l'oxycodone.

Figure 15 : Structure chimique du tramadol.

Figure 16 : Structure chimique du tapentadol.

Figure 17 : Structure chimique de la nalbuphine.

Figure 18 : Structure chimique de la buprénorphine.

Figure 19 : Structure chimique de la naloxone.

Figure 20 : Structure chimique de la naltrexone.

Figure 21 : Structure chimique de la méthyl naltrexone.

Figure 22 : Le circuit de la récompense dans le cerveau.

Figure 23 : La préférence de place conditionnée.

Figure 24 : L'autoadministration intraveineuse.

Figure 25 : Action des opiacés au niveau cérébral.

Figure 26 : Evolution des consommations d'opioïdes au cours du mois précédant l'enquête par les usagers des CAARUD, entre 2008 et 2015.

Figure 27 : Stratégies de sevrage en fonction du lieu d'exercice du médecin et de la substance concernée.

Figure 28 : Structure chimique de la méthadone.

Figure 29 : Les différentes approches de formulations dissuasives d'abus.

Figure 30 : Structure chimique du polyéthylène oxyde.

Figure 31 : Apparence physique des comprimés LP d'Oxycontin® originaux (gauche) et ceux avec une formulation dissuasive d'abus (droite) après un coup de marteau.

Figure 32 : Exemple de deux structures préparées en utilisant le procédé de moulage par injection breveté par Egalet.

Figure 33 : Deux types de systèmes OROS®.

Figure 34 : Structure chimique de l'acétate isobutyrate de saccharose.

Figure 35 : Résistance à l'écrasement de la technologie Oradur®.

Figure 36 : Structure chimique des carbomères et polycarbophiles de calcium.

Figure 37 : Différentes formulations utilisant la technologie Intellitab®.

Figure 38 : Absorption du milieu d'extraction et formation d'un gel dur grâce à la technologie Intellitab®.

Figure 39 : Structure de la gélule DETERx®.

Figure 40 : Structure en couches des microgranules d'Embeda®.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des différents opioïdes.

Tableau 2 : Affinité des endorphines pour les différents récepteurs.

Tableau 3 : Modes d'usage des opioïdes au cours du dernier mois avant l'enquête.

Tableau 4 : Effets recherchés lors de la consommation des opioïdes au cours du dernier mois avant l'enquête.

Tableau 5 : Cadre de prescription des opioïdes au cours du dernier mois avant l'enquête.

Tableau 6 : Résultats de l'étude sur le « purple drank » menée aux Etats-Unis en 2011-2012.

Tableau 7 : Médicaments opioïdes ayant des propriétés dissuasives d'abus (barrières physiques) approuvés.

Tableau 8 : Médicaments opioïdes ayant des propriétés dissuasives d'abus (barrières physiques) en cours de développement.

Tableau 9 : Etudes in vitro menées par Purdue Pharma sur les deux formulations d'Oxycontin®.

Tableau 10 : Objectifs, tests et résultats des études pharmacocinétiques menées par Purdue Pharma sur les deux formulations d'Oxycontin®.

Tableau 11 : Principaux produits opioïdes contenant des antagonistes.

Tableau 12 : Agents aversifs les plus courants.

Tableau 13 : Prodrogues opioïdes en cours de développement.

Tableau 14: Avantages et limites des différentes approches dissuasives d'abus.

Liste des annexes

Annexe 1 : Biosynthèse de la morphine et de la codéine.

Annexe 2 : Exemple de synthèse de la papavérine.

Annexe 3 : Spécialités et posologies de la morphine.

Annexe 4 : Spécialités et posologies de la codéine.

Annexe 5 : Spécialités et posologies de l'oxycodone.

Annexe 6 : Spécialités et posologies du tramadol.

Annexe 7 : Spécialités à base de fentanyl pour administration transmuqueuse.

Annexe 8 : Mode d'administration, données pharmacocinétiques et posologie de la spécialité Durogésic®, fentanyl par voie transdermique.

Annexe 9 : Spécialités, indications thérapeutiques et posologies de la buprénorphine.

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
A.N.P.A.A : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASC : Aire Sous la Courbe
BHD : Buprénorphine Haut Dosage
CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CIM : Classification Internationale des Maladies
CiFAD : Centre interministériel de Formation Anti-Drogue
CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes
CSAPA : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSP : Code de la Santé Publique
DIVAS : Divers Autres Signaux
DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
EI : Effet Indésirable
FDA : Food and Drug Administration
HB : Bitartrate d'Hydrocodone
HPMC : HydroxyPropylMéthylCellulose
IM : Intramusculaire
IV : Intraveineuse
JC : Jésus-Christ
LI : Libération Immédiate
LP : Libération Prolongée
MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives
MSO : Médicament de Substitution aux Opiacés
NotS : Notification Spontanée
OEDT : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
PEG : PolyEthylène Glycol
PEO : PolyEthylène Oxyde
SAIB : Acétate IsoButyrate de Saccharose
SC : Sous-Cutanée
SNC : Système Nerveux Central
SNP : Système Nerveux Périphérique
TREND : Tendances Récentes et Nouvelles Drogues
TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VO : Voie Orale

Introduction

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a classé les médicaments permettant de lutter contre la douleur en trois paliers, selon leur puissance d'action :

- Le niveau 1 comprend les antalgiques périphériques (anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine, paracétamol) pour les douleurs légères à moyennes.
- Le niveau 2 inclut les antalgiques centraux faibles pour les douleurs moyennes à intenses.
- Le niveau 3 correspond aux antalgiques centraux forts pour les douleurs très intenses voire rebelles.

Ainsi, les opioïdes sont une classe de médicaments exerçant leur action au niveau du système nerveux central, faisant donc partis des paliers 2 et 3 de cette classification. En raison de leur efficacité mais également de leurs effets indésirables, les opioïdes ne sont prescrits que si aucun antalgique d'une autre classe ne fonctionne. Du fait de leur action centrale, ils peuvent notamment induire une dépendance physique et psychique chez certains patients.

En 2019, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a publié un rapport sur la consommation des antalgiques opioïdes en France. Le constat réalisé est qu'en dix ans, cette consommation n'a fait qu'augmenter, s'inscrivant dans la politique d'amélioration de la prise en charge de la douleur. Cependant, l'ANSM a observé une augmentation du mésusage, ainsi que des intoxications et des décès liés à l'utilisation de cette classe de médicaments. Finalement, tout l'enjeu pour l'ANSM est de sécuriser au mieux l'utilisation de ces antalgiques opioïdes sans restreindre leur accès aux patients en ayant besoin. Pour cela, des actions sont mises en place afin de contrôler leur encadrement en termes de conditions de prescription et de délivrance, d'interdiction de publicité auprès du grand public et d'informations destinées aux professionnels de santé. Les antalgiques opioïdes ont un intérêt médical incontestable dans la prise en charge de la douleur mais ont tendance à rendre dépendant les consommateurs en plus des risques associés à leur utilisation (dépression respiratoire, coma, décès par surdose).

Ce bilan constaté en France est en réalité un phénomène mondial et notamment présent à un niveau sans précédent aux Etats-Unis puisque, chaque jour, 115 américains meurent d'un surdosage aux opioïdes. Il s'agit de la première cause de mortalité évitable avant 50 ans dans ce pays, même si une part de ces overdoses mortelles est liée à l'héroïne. Face à cette crise sanitaire majeure, la Food and Drug Administration (FDA) a décidé d'agir en poussant les industries pharmaceutiques à développer et commercialiser des formulations d'opioïdes présentant des propriétés dissuasives d'abus. Ces formulations ne devraient pas tarder à arriver en France.

Ainsi, en première partie de cette thèse seront abordées des généralités sur les opioïdes. Puis, dans une deuxième partie, nous évoquerons le phénomène de mésusage et de dépendance aux opioïdes. Enfin, la troisième partie consistera à présenter les différentes formulations d'opioïdes pourvues de propriétés dissuasives d'abus, le contexte réglementaire ainsi que les éventuels impacts suite à leur commercialisation aux Etats-Unis.

Partie 1 : Généralités sur les opioïdes

I. Origine des opioïdes

1.1. Historique

Les opioïdes proviennent de l'opium, suc laiteux desséché issu du pavot.

Le pavot à opium est connu depuis des milliers d'années mais son origine n'est pas déterminée avec certitude. L'indice le plus valide est la tablette en argile de Nippour, datant de 2 100 ans avant Jésus-Christ (JC), faisant référence au pavot à opium. A cette époque, les Sumériens (sud de l'Irak actuel) la surnommaient « plante de la joie » : le pavot serait donc originaire d'Asie Mineure. Mais les indices paléobotaniques les plus anciens ont été retrouvés dans l'ouest de l'Europe, datant de plus de 4000 ans avant JC : le pavot aurait donc aussi une origine européenne.

Les Egyptiens utilisaient l'opium dans certaines formules afin de soulager l'insomnie, maux de tête et douleurs et cela 1600 ans avant JC. Les Assyriens avaient également connaissance de la vertu dormitive de cette plante 1000 ans avant JC.

Les Grecs, quant à eux, prescrivaient le pavot à opium dès la Haute Antiquité. 400 ans avant JC, Hippocrate, médecin grec considéré comme le père de la médecine, fut le premier à rapporter les propriétés narcotiques de l'opium mais ne reconnut pas ses propriétés analgésiques. Au 1^{er} siècle après JC, Dioscoride, médecin grec, fit, pour la première fois, la distinction entre la plante elle-même et son latex, contenant l'efficacité, dans son ouvrage *De Materia Medica*.

Les Romains complétèrent ensuite cet héritage du pavot. Au II^e siècle après JC, Galien, médecin romain, joua un rôle important dans la propagation de l'opium en Europe puisqu'il en fit l'élément principal d'une panacée, la Thériaque, remède universel contenant 60 à 80 composants dont quelques milligrammes d'opium. Puis, la chute de l'Empire Romain, au milieu du V^e siècle de notre ère, entraîna la disparition du savoir accumulé.

Néanmoins, cet ancien savoir fut maintenu en vie grâce aux Arabes. Avicenne (980-1037), médecin persan, contribua à cela en traduisant les œuvres d'Hippocrate et de Galien mais également en rédigeant son *Canon de la Médecine*, diffusé dans toute l'Europe, faisant de l'opium un élément de base de sa Pharmacopée. De plus, le développement du commerce de l'opium puis de la culture du pavot par les Arabes, favorisa la diffusion de l'opium vers l'Inde et la Chine.

C'est à la fin du VII^e siècle que les Chinois découvrirent l'opium suite aux échanges avec l'Inde. A partir du XV^e siècle débuta le commerce de l'opium où les Occidentaux créèrent les « routes de l'opium » vers l'Asie. Un nouveau mode de consommation de l'opium, fumé (avant, il était plutôt mangé), se diffusa, suite à l'importation de la pipe et du tabac. De plus, une culture intensive du pavot se développa dans toute l'Asie du Sud-est. La Chine essaya alors de se défendre en déclenchant deux

guerres de l'opium contre l'empire colonial anglais, au XIX^e siècle, ayant pour conséquence la légalisation du commerce de l'opium. Tout cela déclencha la première toxicomanie de masse en Chine. Ce sont deux conférences, celle de Shanghai en 1909 et La Haye en 1912, ainsi que la décolonisation, qui interdiront l'opium non médical.

En Europe, les apothicaires (pharmaciens) contribuèrent à la diffusion de l'opium médicinal, dès le Moyen-âge, avec l'utilisation de la Thériaque, consommée jusqu'à la fin du XIX^e siècle. Également, à partir de l'ordonnance royale du 8 août 1816, le *Codex Medicamentarius Seu Pharmacopae Gallica* fut publié, regroupant les diverses médications de l'époque dont celles à base d'opium. Enfin, au XVI^e siècle, l'usage de l'opium se répandit grâce aux Turcs, grands consommateurs.

Au XVI^e siècle, Paracelse, alchimiste suisse, émit l'idée selon laquelle les plantes agissent à la condition essentielle d'en extraire la « Quintaessentia », la force vitale grâce à divers procédés alchimiques (il pressent la découverte des alcaloïdes). Il développa également sa Spécific Anodin, préparation miraculeuse et compliquée à base de pavot, ayant un grand succès dans toute l'Europe.

Vers la fin du XVII^e siècle, Thomas Sydenham, médecin anglais, élimina les composants onéreux du Spécific Anodin pour garder l'extrait d'opium. Ainsi, il développa et industrialisa le Laudanum, teinture alcoolique d'opium, devenant un remède universel auprès de la société. Au XIX^e siècle, il devint une sorte d'apéritif, propageant une consommation chronique d'opium, à l'origine de toxicomanies.

Les premiers remèdes brevetés à base d'opium apparurent vers 1880, inventés par les sociétés pharmaceutiques américaines, comme l'élixir Parégorique. Dans la quatrième édition du *Formulaire des Laboratoires Astier*, vade-mecum de médecine pratique (1928) était mentionné l'opium (indications, règles de prudence chez l'enfant et le vieillard, contre-indications, risque d'accoutumance, différentes formes de l'opium médicinal, posologies).

Suite à l'engouement pour ces remèdes, fut promulguée la loi du 19 juillet 1845, première législation sur les stupéfiants (opium considéré comme un poison, indiqué dans la liste des substances vénéneuses, contrôle à la vente renforcée, interdiction à tout pharmacien la vente de substances vénéneuses sans ordonnance médicale datée et signée). Puis eurent lieu les conférences de Shanghai en 1909 et de La Haye en 1912, où fut signée la convention internationale de l'opium. En France, une loi portant sur l'importation, la détention et l'usage des substances vénéneuses, dont l'opium, fut votée le 12 juillet 1916.

Du début du XIX^e jusqu'au milieu du XX^e siècle, la Turquie devint le principal fournisseur d'opium pour l'Europe et l'Amérique. Puis, au milieu du XX^e siècle, le triangle d'or, un espace de production illicite d'opiacés (Laos, Birmanie et Thaïlande), se développa. Plus récemment ont émergé de nouveaux foyers de production

illicites : le croissant d'or (Afghanistan, Iran et Pakistan). Quant aux cultures licites de pavot à opium, elles se situent en Europe, Inde et Tasmanie essentiellement (1,2).

C'est au cours du XIX^e siècle que les différents alcaloïdes de l'opium furent découverts dont le plus connu est la morphine. En 1803, Derosne, pharmacien français, isola pour la première fois la morphine mais son travail fut peu répandu. En 1806, les français Seguin et Courtois reprirent ses travaux mais ne les publièrent pas. En 1817, le pharmacien allemand Sertürner fit paraître enfin son travail sur l'isolement de la morphine, en référence à Morphée, le dieu des songes (3,4). L'autre principe actif majeur de l'opium est la codéine qui fut isolée en 1832, pour la première fois, par le chimiste français Robiquet (5). A partir de cette période, les alcaloïdes purs furent utilisés pour soulager certains symptômes comme la douleur, la toux ou encore la diarrhée.

1.2. Obtention des opioïdes naturels

Les opioïdes naturels sont synthétisés par la famille des Papavéracées. L'espèce *Papaverum Somniferum*, également appelée pavot blanc ou pavot à opium, présente la plus forte concentration en alcaloïdes et est retrouvée en Inde et en Chine.

Ainsi, lorsque la fleur arrive à maturité, l'ovaire (élément 1 – figure 1) se transforme en une capsule (élément 2 – figure 1) de couleur brun jaunâtre, rempli de sève et de graines (éléments 3 et 4 – figure 1). La plante entière sécrète cette sève riche en alcaloïdes, que l'on nomme aussi suc ou latex, mais la capsule contient la plus grande quantité de suc. Par temps sec, quand les capsules jaunissent, ces dernières sont incisées. De ces incisions superficielles s'écoulent un suc laiteux blanc qui se dessèche, s'oxyde à l'air et prend une couleur brunâtre. Après malaxage, cette substance constitue l'opium (1).

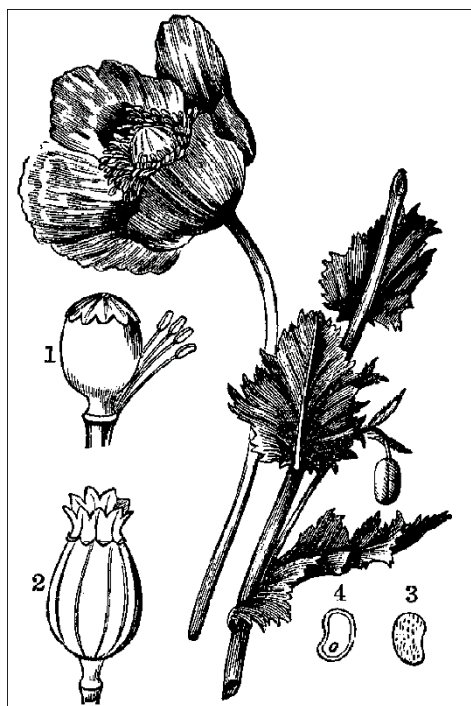


Figure 1 : *Papaverum Somniferum* (1)

L'opium issu de l'espèce *Papaverum Somniferum* contient plus de deux douzaines d'alcaloïdes mais les principaux sont la morphine (10-12%), la noscapine (2-10%), la papavérine (0,5-1,5%), la codéine (2,5-5%) et la thébaïne (environ 1%). Ces quantités d'alcaloïdes peuvent toutefois varier selon la souche de pavot à opium, les conditions climatiques et du sol, les méthodes de préparation et de stockage de l'opium, le degré d'hydratation ou encore la dilution par des substances inertes (6,7). L'opium est également riche en eau (10 à 15%), en sucres (20%) et en acides organiques (acides lactique, fumarique, oxaloacétique mais surtout méconique) (6).

1.2.1. Structure et synthèse des opioïdes naturels

Dans cette partie, les cinq principaux alcaloïdes contenus dans l'opium seront abordés : la morphine, la codéine, la papavérine, la noscapine et la thébaïne. Le motif structural de base des alcaloïdes est le noyau isoquinoléine.

1.2.1.1. La morphine

La morphine a pour formule chimique $C_{17}H_{19}NO_3$ et fait partie du groupe à noyau morphinane. C'est une molécule pentacyclique formée d'un noyau isoquinoléique hydrogéné (figure 2). Elle possède cinq centres asymétriques : seul l'énantiomère naturel (lévogyre) est actif (5*R*, 6*S*, 9*R*, 13*S*, 14*R*).

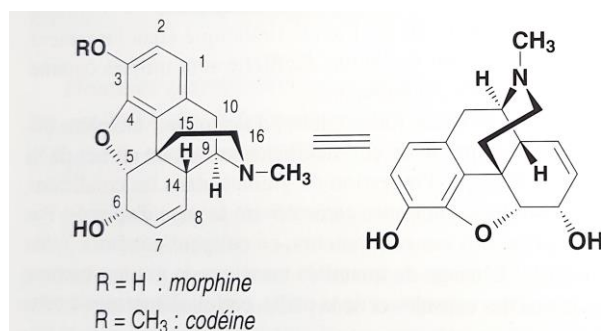


Figure 2 : Structure chimique de la morphine et de la codéine (6)

Le phénol en 3 et l'hydroxyle en 6 peuvent être étherifiés ou estérifiés, permettant d'accéder à des dérivés hémisynthétiques. Toutefois, l'estérification ou l'étherification de l'hydroxyle en 3 diminuent l'activité analgésique. On peut également noter que l'inversion de la configuration en C-9 et C-13 fait disparaître l'activité mais que ni l'alcool en 6 ni l'insaturation en 7,8 ne sont indispensables. Quant à la substitution sur l'azote, elle est déterminante : le remplacement du méthyle par des petits radicaux alkyle (allyle, cyclopropylméthyle, cyclobutylméthyle) transforme la molécule en antagoniste pur ou partiel de la morphine. En revanche, introduire un hydroxyle en 14 permet d'augmenter l'action analgésique (6).

On retrouve la morphine sous forme de sels hydrosolubles :

- Le chlorhydrate de morphine (poids moléculaire = 375,8 g/mol). Il se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou d'aiguilles incolores et soyeuses, ou de masses cubiques, efflorescentes en atmosphère sèche. Il est soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96% et pratiquement insoluble dans le toluène.
- Le sulfate de morphine (poids moléculaire = 759 g/mol). Il se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche. Il est soluble dans l'eau, très peu soluble dans l'éthanol à 96% et pratiquement insoluble dans le toluène (8).

1.2.1.2. La codéine

La codéine a pour formule chimique $C_{18}H_{21}NO_3$ et fait partie du groupe à noyau morphinane. Elle a un poids moléculaire de 317,4 g/mol.

Elle se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou de cristaux incolores. Elle est peu soluble dans l'eau et facilement soluble dans l'éthanol à 96% (8).

Comme on peut le voir sur la *figure 2*, la codéine correspond à l'éther méthylique en C-3 de la morphine (6).

La codéine est également retrouvée sous forme de sels hydrosolubles dans les spécialités pharmaceutiques :

- Le phosphate de codéine hémihydraté (poids moléculaire = 406,4 g/mol). Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou de petits cristaux incolores. Il est facilement soluble dans l'eau et peu ou très peu soluble dans l'éthanol à 96%.
- Le phosphate de codéine sesquihydraté (poids moléculaire = 424,4 g/mol). Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou de petits cristaux incolores. Il est facilement soluble dans l'eau et peu soluble dans l'éthanol à 96%.
- Le chlorhydrate de codéine dihydraté (poids moléculaire = 371,9 g/mol). Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou de petits cristaux incolores. Il est soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol à 96% et pratiquement insoluble dans le cyclohexane (8).

L'*Annexe 1* présente la biosynthèse de la morphine et de la codéine (6).

1.2.1.3. La papavérine

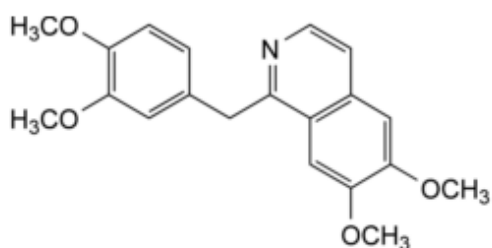


Figure 3 : Structure chimique de la papavérine (8)

La papavérine a pour formule chimique C₂₀H₂₁NO₄ et fait partie du groupe à noyau benzylisoquinoléine (6,8).

On la retrouve sous forme de chlorhydrate de papavérine (poids moléculaire = 375,9 g/mol). Il se présente sous forme de poudre cristalline blanche ou sensiblement blanche, ou de cristaux blancs ou sensiblement blancs. Il est assez soluble dans l'eau et peu soluble dans

l'éthanol à 96% (8).

En pratique, elle est obtenue par synthèse totale. L'*Annexe 2* présente un exemple de synthèse de la papavérine (6).

1.2.1.4. La noscapine

La noscapine (ou narcotine) a pour formule chimique C₂₂H₂₃NO₇ et fait partie du groupe à noyau tétrahydroisoquinoléine. Elle a un poids moléculaire de 413,4 g/mol.

Elle se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou sensiblement blanche, ou de cristaux incolores.

Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans l'acétone et peu soluble dans l'éthanol à 96%.

La noscapine se dissout dans les acides forts, comme l'acide chlorhydrique, formant ainsi, lorsque cette solution acide est diluée dans l'eau, le chlorhydrate de noscapine hydraté. La dilution dans l'eau des solutions acides

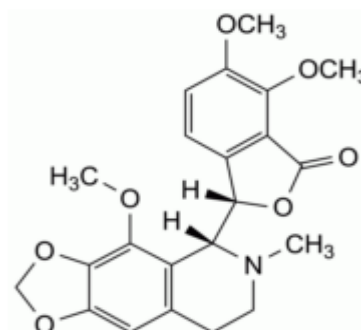


Figure 4 : Structure chimique de la noscapine (8)

peut entraîner la précipitation de la base puisqu'il s'agit d'une base très faible dont les sels sont peu solubles. Sa structure lactonique le rend sensible aux pH alcalins (6,8).

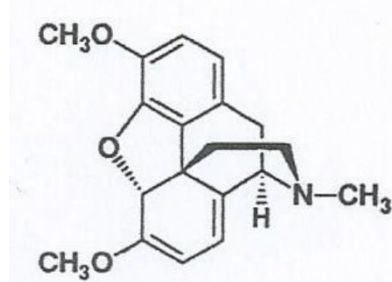


Figure 5 : Structure chimique de la thébaïne (6)

1.2.1.5. La thébaïne

La thébaïne a pour formule chimique C₁₉H₂₁NO₃ et fait partie du groupe à noyau morphinane. Elle a un poids moléculaire de 311,4 g/mol.

Elle se présente sous forme de poudre cristalline, blanche ou jaune pâle.

Elle est très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol anhydre chaud et dans le toluène (8).

Elle correspond à l'éther méthylique de la forme énolique de la codéinone (6).

Cette molécule a un intérêt synthétique : les deux insaturations 6(7) et 8(14) permettent d'accéder à des adduits de Diels-Alder. On obtient des structures complexes et rigides extrêmement actives, qu'elles soient agonistes (étorphine) ou antagoniste (buprénorphine). La thébaïne est également une matière première pour l'obtention de la codéine et un point de départ possible pour accéder aux 14-hydroxymorphinanes (6).

1.2.2. Extraction des opioïdes naturels

Les opioïdes sont extraits à partir de l'opium ou de la paille de pavot.

1.2.2.1. A partir de l'opium

Dans certaines régions de l'Inde, les graines de pavot sont semées à la fin de l'automne. Après la levée, les pieds sont éclaircis. La floraison a lieu en avril-mai et les capsules (6 à 8 par pied) sont formées en mai-juin. Leur maturation est marquée par un changement de couleur : d'abord vert-bleuté, elles jaunissent ensuite. C'est à ce stade, avant le dessèchement, que se déroule la collecte du latex. Les capsules sont incisées une à une avec précaution : l'incision, simple ou multiple, doit être suffisante pour sectionner les lactifères, canaux spécialisés. Les capsules peuvent être incisées à plusieurs reprises. Le latex blanc qui s'écoule coagule et brunit rapidement. Le matin suivant l'incision, les écoulements de latex sont recueillis par raclage, agglomérés et séchés à l'air libre. Après plusieurs jours de séchage, l'humidité résiduelle est de l'ordre de 10%. Finalement, le produit est façonné en pains d'environ 5 kg.

Le procédé traditionnel, afin d'extraire les alcaloïdes de l'opium, débute par une macération aqueuse de l'opium qui solubilise tous les alcaloïdes sauf la noscapine. La solution de sels est ensuite additionnée de chlorure de calcium qui précipite les acides organiques sous forme de sels calciques alors que les alcaloïdes, transformés en chlorhydrates, restent en solution. Par concentration de la solution aqueuse, des cristaux se forment, mélange de chlorhydrate de morphine et de chlorhydrate de codéine (sel de Grégory), les autres alcaloïdes restant en solution.

Le sel de Grégory est redissout dans l'eau et la morphine est précipitée sélectivement, la codéine se trouvant dans le surnageant.

Les procédés actuels utilisent des résines échangeuses d'ions et des précipitations sélectives (6).

1.2.2.2. A partir de la paille de pavot

La culture pour la production de paille de pavot est utilisée à des fins uniquement extractives, principalement réalisée dans des zones géographiques à climat tempéré. Afin d'obtenir la paille de pavot, il existe deux possibilités de récolte : soit la récolte à maturité complète, lorsque les feuilles sont desséchées et les graines riches en huiles (on obtient alors la « paille de pavot »), soit la récolte en vert, trois semaines environ après la floraison. Ce « pavot vert » est riche en alcaloïdes mais doit être déshydraté rapidement. Lorsque les capsules sont récoltées mûres ou presque mûres, elles peuvent être séchées par simple ventilation. La paille de pavot est exclusivement destinée à l'extraction d'un produit intermédiaire, le « concentré de paille de pavot », puis à la séparation des alcaloïdes contenus dans ce concentré. Des méthodes industrielles permettent la préparation des alcaloïdes à partir de la paille de pavot via le concentré de paille de pavot obtenu par extraction solide-liquide à l'aide d'un solvant. En France, le pavot est cultivé dans la Marne, l'Aube et la région Poitou-Charentes (6).

II. Les différentes classifications des opioïdes

D'abord, il est nécessaire de définir les termes « opioïde » et « opiacés ».

L'opioïde correspond à toute substance endogène ou synthétique qui produit des effets semblables à la morphine et qui est bloquée par un antagoniste.

Les opiacés font référence aux substances morphiniques synthétiques qui ont une structure non peptidique (9).

Ainsi, nous pouvons classer les opioïdes de trois manières : selon leur structure chimique, selon leur action pharmacologique et selon la force de leur activité (9).

2.1. En fonction de leur structure chimique

On peut distinguer trois classes d'opioïdes en fonction de leur structure chimique :

- Les opioïdes dits « **naturels** » : comme indiqué précédemment, ils sont extraits de l'opium du pavot.
- Les opioïdes dits « **semi-synthétiques** » : ils sont fabriqués par modification chimique des opioïdes naturels (essentiellement la morphine).
- Les opioïdes dits « **synthétiques** » : ils sont produits à partir de produits chimiques.

C'est une classification selon l'origine de l'opioïde (9).

2.2. En fonction de leur action pharmacologique

Les opioïdes peuvent également se différencier en fonction de leur action pharmacologique sur les différents récepteurs :

- Les **agonistes purs** : ce sont des molécules dont la liaison avec le récepteur produit un effet cellulaire maximal. Ils ont une activité intrinsèque de 1 (ils activent tous les récepteurs auxquels ils se fixent).
- Les **antagonistes** : ce sont des molécules dont la liaison avec le récepteur ne produit aucun effet. Ils ont une activité intrinsèque de 0. Ils ne provoquent aucun effet chez les patients non pharmacodépendants mais, chez ceux dépendants, ils peuvent entraîner un syndrome de sevrage grave et durable (ils déplacent et remplacent les agonistes morphiniques sur les récepteurs μ).
- Les **agonistes partiels** : ce sont des molécules dont la liaison avec le récepteur produit un effet toujours inférieur à l'effet maximal (effet plafond). Ils ont une activité intrinsèque entre 0 et 1 (tous les récepteurs occupés ne sont pas activés). Ils déplacent les agonistes purs et limitent leurs effets.
- Les **agonistes-antagonistes** : ce sont des molécules ayant un effet antagoniste pour les récepteurs μ et agoniste pour les récepteurs κ . Ils se caractérisent par un effet plafond ce qui leur donne une grande marge de sécurité thérapeutique. Ils ont une activité intrinsèque entre 0 et 1.

C'est une classification selon l'activité intrinsèque de l'opioïde, c'est-à-dire l'effet maximal (E_{max}) d'un opioïde donné dans un système donné (9,10).

2.3. En fonction de la force de leur activité

Enfin, on peut classer les opioïdes selon la force de leur activité analgésique :

- Activité **forte**.
- Activité **intermédiaire**.
- Activité **faible**.

C'est une classification selon la puissance de l'opioïde correspondant à la quantité de substance nécessaire pour obtenir un effet spécifique d'occupation des récepteurs. Cette puissance est liée à son affinité pour le récepteur, à savoir la facilité avec laquelle l'opioïde se fixe sur son récepteur, mais aussi à son efficacité, qui est la propriété permettant à l'opioïde, une fois lié au récepteur, de produire une réponse (9,10).

Le *tableau 1* donne des exemples d'opioïdes entrant dans chacune des classes :

Origine de l'opioïde	Propriété	Activité
<i>Naturels</i> Morphine Codéine Thébaïne Noscapine Papavérine	<i>Agonistes purs</i> Morphine Fentanyl Hydromorphone	<i>Forte</i> Morphine Fentanyl et dérivés Hydromorphone Oxycodone Péthidine
<i>Semi-synthétiques</i> Héroïne Dérivés de la thébaïne Dihydromorphone (naloxone, nalbuphine, buprénorphine)	<i>Agonistes partiels</i> Buprénorphine	<i>Intermédiaire</i> Buprénorphine Nalbuphine
<i>Synthétiques</i> Benzomorphanes Phénylpipéridines (fentanyl et dérivés, péthidine) Diphénylpropylamine (méthadone) Tramadol	<i>Agoniste-antagonistes</i> Pentazocine Nalbuphine	<i>Faible</i> Codéine Tramadol
	<i>Activité mixte*</i> Péthidine Tramadol Tapentadol	

*Activité mixte : un opioïde ayant un autre mécanisme d'action expliquant son activité analgésique.

Tableau 1 : Classification des différents opioïdes (9,10)

III. Pharmacologie des opioïdes

3.1. Les peptides opioïdes endogènes et les récepteurs opioïdes

3.1.1. Les récepteurs opioïdes

Les récepteurs opioïdes font partis de la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Ils ont tous une partie C-terminale intracellulaire et une partie N-terminale extracellulaire avec sept hélices transmembranaires. Leur activation inhibe l'adénylate cyclase, entraînant une diminution du contenu intracellulaire en acide monophosphorique cyclique (AMPc). De plus, ils permettent l'ouverture de canaux potassiques conduisant à une hyperpolarisation cellulaire au niveau postsynaptique et inhibent l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, réduisant donc la libération de neurotransmetteurs au niveau présynaptique. Ces effets amènent à une diminution de l'excitabilité neuronale. Ces récepteurs spécifiques des opiacés ont été mis en évidence pour la première fois en 1973.

On distingue quatre types de récepteurs opioïdes dans l'organisme :

- Les **récepteurs μ** ou *mu* ou MOP (M pour morphine) ou MOR (*mu opioid receptor*) ou OP₃ (récepteur opioïde μ), situés dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire.
- Les **récepteurs δ** ou *delta* ou DOP (D pour canal déférent) ou DOR (*delta opioid receptor*) ou OP₁ (récepteur opioïde δ), retrouvés dans le cortex, le striatum et les noyaux du pont.

- Les **récepteurs κ** ou kappa ou KOP (K pour kétocyclazocine) ou KOR (*kappa opioid receptor*) ou OP₂ (récepteur opioïde κ), distribués dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et le noyau du tractus solitaire.
- Les **récepteurs ORL-1** (*opioid receptor like 1*) ou NOP ou NOR (*nociceptin opioid receptor*) ou N/OFQ (nociceptine ou orphanine FQ ligand du récepteur ORL₁) ou OP₄ (récepteur opioïde ORL-1), présents au niveau du cortex, de l'amygdale, de l'hippocampe postérieur, du thalamus, de l'hypothalamus, des noyaux mamillaires, du locus coeruleus et du noyau du raphé dorsal.

Le clonage et la caractérisation moléculaire des récepteurs μ , δ et κ ont eu lieu dans les années 1990. Quant aux récepteurs ORL-1, ils ont été clonés en 1994.

Les récepteurs opioïdes sont donc largement distribués dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP) ainsi que dans des cellules endocrines et immunitaires, d'où des actions physiologiques très variées.

Ces récepteurs sont activés par des ligands peptidiques endogènes ce qui induit différents effets physiologiques :

- La liaison d'un agoniste au récepteur μ entraîne une analgésie : c'est le récepteur impliqué dans l'effet analgésique des opioïdes. D'autres effets sont également observés : une dépression respiratoire, une constipation, un effet de récompense, une perturbation du système immunitaire et une augmentation de la locomotion.
- La liaison d'un agoniste au récepteur δ entraîne une analgésie faible ou absente, des convulsions, un effet antidépresseur/anxiolytique et une altération de la mobilité intestinale.
- La liaison d'un agoniste au récepteur κ entraîne une analgésie faible, un effet aversif, une catatonie, des hallucinations et une hyperthermie.
- La liaison d'un agoniste au récepteur ORL-1 bloque l'effet analgésique lié à l'activation des récepteurs opioïdes : on considère alors le système NOP comme un système anti-opioïde. Un effet anxiolytique et une altération de la mémoire et de l'apprentissage sont également observés.

En résumé, le récepteur μ est le médiateur principal de l'action des opioïdes alors que les récepteur κ et δ n'agissent qu'indirectement ou directement sur la nociception en modulant l'action sur le récepteur μ comme par l'externalisation du récepteur δ après activation du récepteur μ (9,11).

3.1.2. Les peptides opioïdes endogènes

Une trentaine de peptides opioïdes endogènes (ou endorphines) activent les récepteurs opioïdes μ , κ et δ . Ils découlent de trois précurseurs protéiques : la proenképhaline, la prodynorphine et la pro-opiomélanocortine (POMC). Le ligand peptidique du récepteur ORL-1 a un précurseur différent : la pro-orphanine FQ ou pronociceptine. Ainsi, les précurseurs sont constitués de chaînes d'acides aminés plus longues et activés par hydrolyse.

La proenképhaline génère la **met-enképhaline** et la **leu-enképhaline**. Ces peptides opioïdes sont largement distribués dans le cerveau notamment dans le striatum, la région la plus riche en ARNm de la proenképhaline et en peptides dérivés de ce précurseur. De fortes concentrations d'ARNm de la proenképhaline sont également retrouvées dans de nombreux noyaux hypothalamiques.

De la pro-opiomélanocortine est issue la **béta-endorphine**. On retrouve ce peptide opioïde et son précurseur principalement dans le lobe intermédiaire de l'hypophyse mais aussi dans des neurones de l'hypothalamus et du tronc cérébral.

Enfin, la prodynorphine produit les **dynorphines** et **néoendorphines**, dérivés largement distribués dans le cerveau et notamment dans des noyaux concentrant également de la béta-endorphine et des dérivés de la proenképhaline, comme l'hippocampe, la substance noire, le noyau accumbens et la neurohypophyse.

Les peptides opioïdes endogènes ont une affinité différente pour chaque type de récepteur opioïde :

- La béta-endorphine possède une affinité préférentielle pour les récepteurs μ .
- La met et la leu-enképhaline ont une affinité meilleure pour les récepteurs δ .
- Les dynorphines et les néoendorphines manifestent une affinité pour les récepteurs κ .

Concernant le ligand peptidique du récepteur ORL-1, le peptide N/OFQ (nociceptine/orphanine FQ), sa découverte est plus récente et son ARNm est retrouvé dans les neurones de multiples structures situées au niveau du diencéphale et du tronc cérébral. Il présente une forte affinité pour le récepteur ORL-1 (9,11).

Le *tableau 2* présente l'affinité des endorphines pour les différents récepteurs :

	μ	Δ	κ	ORL-1
Béta-endorphine	Forte	Forte	Forte	-
Leu-enképhaline	Faible	Forte	-	-
Met-enképhaline	Moyenne	Forte	-	-
Dynorphine	Moyenne	Faible	Forte	-
Peptide N/OFQ	-	-	-	Forte

Tableau 2 : Affinité des endorphines pour les différents récepteurs (9)

Tous ces peptides, à l'exception du peptide N/OFQ, ont la même séquence N-terminale, s'avérant donc indispensable pour l'activité sur les récepteurs opioïdes.

Ainsi, le système opioïde endogène est largement distribué dans les structures cérébrales associées aux circuits de récompense et motivation (aire tegmentale ventrale, noyau accumbens, amygdale, cortex préfrontal), jouant donc un rôle important dans le contrôle physiologique des circuits cérébraux de récompense (11).

3.2. Propriétés pharmacodynamiques des agonistes opioïdes

3.2.1. Action sur le système nerveux central

Le principal effet des opioïdes sur le SNC est une **analgésie**, caractérisée par une double action :

- Une action au niveau de la moelle épinière car les agonistes opioïdes reproduisent l'action des opiacés endogènes, notamment celles des enképhalines, en se fixant sur les récepteurs opioïdes. On observe alors une diminution de la libération des neuromédiateurs excitateurs, surtout la substance P et le glutamate.
- Une action au niveau du tronc cérébral où les dérivés morphiniques vont renforcer le contrôle inhibiteur sérotoninergique et noradrénergique qui s'exerce sur la transmission du message douloureux au niveau spinal.

Cette analgésie est intense, constante et dose-dépendante. Elle est valable pour les douleurs par excès de nociception et les douleurs neuropathiques. Elle se traduit par une augmentation du seuil nociceptif quelle que soit la stimulation utilisée.

Ainsi, on a des agonistes purs, ayant un effet analgésique maximal élevé, et des agonistes partiels, pour lesquels l'effet analgésique maximal est moins important.

On observe également une **hyperalgésie** induite par les opioïdes (HIO). Cette notion est apparue dans les années 2000 et a été démontrée par des études sur l'animal, sur le volontaire sain et malade. Elle consiste en une augmentation de la sensibilité à la douleur : les opioïdes ont donc un effet pronociceptif par une action de sensibilisation du système nerveux. Cet effet existe pour l'ensemble des opioïdes. Afin de prévenir ce phénomène, la rotation des opioïdes, la réduction des doses de morphiniques par l'association aux analgésiques non morphiniques ou aux anesthésiques locaux ou encore l'utilisation de produits qualifiés d'anti-hyperalgésiques en association avec les opioïdes pourraient être des options envisageables.

Les opioïdes génèrent des **effets psychomoteurs** pouvant être de deux natures : soit un état sédatif, effet indésirable (EI) le plus fréquent après les nausées et vomissements, soit un état d'agitation psychomotrice, retrouvé chez certains sujets (personnes âgées, jeunes enfants). Cette dépression du SNC a lieu au niveau de la formation réticulée et du système limbique.

Les opioïdes provoquent des **effets psychoaffectifs**. Le plus souvent, on observe une euphorie, une impression de bien-être avec dépression de l'émotivité et de l'agressivité. Plus rarement, les opioïdes provoquent une dysphorie avec une impression générale de malaise, d'angoisse et d'hallucinations.

Ce sentiment d'euphorie et d'impression de récompense serait lié à l'interaction des opioïdes avec la dopamine dans le noyau accumbens, partie du striatum impliquée dans la motivation et l'affect, et l'aire tegmentale ventrale pour l'euphorie.

En outre, les opioïdes peuvent entraîner une **tolérance** (ou accoutumance) et une **dépendance physique et psychique**, effets fréquents et plus rarement associés à un syndrome de manque ou psychologique (addiction ou assuétude). Ces phénomènes seront détaillés dans la deuxième partie de cette thèse.

Les opioïdes ont également des **effets neuroendocriniens** en inhibant, au niveau de l'hypothalamus, la libération de GnRH (*gonadotropin releasing hormone*), CRF (*corticotropin releasing factor*), LH (*luteinizing hormone*), FSH (*follicule stimulating hormone*), ACTH (*adrenotropic hormone*) et ADH (*antidiuretic hormone*).

Enfin, les opioïdes causent un **prurit**, observé quelle que soit la voie d'administration mais avec une incidence plus élevée en cas d'administration spinale. Le mécanisme serait médié par les neurones spinaux.

3.2.2. Action respiratoire

Les opioïdes ont un effet **dépresseur respiratoire** en diminuant, de façon dose-dépendante, la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. L'effet sur la réponse au dioxyde de carbone est plus rapide et important alors que le stimulus hypoxémique persiste plus longtemps. L'apport d'oxygène majore donc le risque de dépression respiratoire.

La dépression respiratoire est la cause principale de décès lors d'intoxications aux opioïdes. Elle s'accompagne toujours d'une baisse de la vigilance et d'une sédation. Les opioïdes dépriment aussi les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire avec bradypnée. Cela est associé à une augmentation compensatrice du volume courant.

Les opioïdes entraînent également une **rigidité thoracique** induite par une action centrale. Cet effet est surtout retrouvé avec les opioïdes utilisés pour l'anesthésie du fait de leur puissance, de la voie d'administration et des doses utilisées.

Les opioïdes provoquent une **bronchoconstriction**, due à une action directe des dérivés morphiniques sur le muscle lisse bronchique du fait de l'histaminolibération. Enfin, les opioïdes ont pour effet une **dépression du centre de la toux**, dès les plus faibles doses.

3.2.3. Action cardiovasculaire

Les opioïdes diminuent la fréquence cardiaque en créant une **bradycardie sinusale** par stimulation du nerf vague au niveau du plancher du quatrième ventricule.

Les opioïdes ayant des propriétés histaminolibératrices créent une vasodilatation artériolaire et veineuse dose-dépendante, entraînant un effet hypotenseur. Mais tous les opioïdes peuvent, en cas d'hypertonie sympathique réduite par l'effet analgésique, créer une **hypotension**.

3.2.4. Action sur le tube digestif

Les opioïdes provoquent des **nausées** et des **vomissements**, Et les plus fréquents (incidence moyenne de 30%).

Cette incidence est similaire quel que soit la voie d'administration. Il existe une relation entre la dose d'opioïde utilisée et l'incidence des EI. En revanche, les opioïdes peuvent varier dans leur capacité à induire ces effets.

Ils sont liés à une double action :

- Une action centrale consistant en une stimulation de l'area postrema.
- Une action périphérique avec un retard de la vidange gastrique par atonie des fibres longitudinales gastriques et l'hypertonie du pylore.

Les opioïdes entraînent également une **constipation** liée à un mécanisme périphérique, à savoir une réduction des contractions propulsives de l'intestin grêle et du côlon. Ainsi, la prolongation du transit expose à une réabsorption plus importante d'eau qui est associée à la réduction des sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales, et augmente la viscosité du contenu intestinal. Le tonus du sphincter anal est augmenté et la sensation de distension rectale est réduite. Il s'agit de l'EI majeur des opioïdes en douleur chronique. Cet effet est moins observé lors de l'utilisation de la voie transcutanée par rapport à la voie orale (VO).

3.2.5. Action sur l'œil

Les opioïdes causent un **myosis** par stimulation du noyau parasympathique du nerf moteur oculaire commun.

3.2.6. Action sur l'appareil urinaire et les voies biliaires

Les opioïdes augmentent le tonus des fibres circulaires du sphincter vésical et diminuent la tonicité et l'activité des fibres longitudinales par voie médullaire ce qui favorise la **rétenion urinaire**. Cette incidence est accrue par voie spinale.

On observe également une **hyperpression des voies excrétrices biliaires** due à un effet périphérique similaire.

3.2.7. Action sur le fœtus

En cas d'administration à la mère, le fœtus est exposé à une dépression respiratoire.

3.2.8. Action sur le système immunitaire

Les actions des opioïdes sur le système immunitaire sont complexes mais l'effet global de ces dérivés morphiniques correspond à une **dépression de l'immunité**. Les opioïdes exercent une action directe sur les cellules immunitaires via les récepteurs opioïdes μ et δ , mais aussi une action indirecte via des mécanismes neuronaux avec un effet aigu par l'activation du système sympathique et une action à plus long terme par l'axe hypothalamo-hypophysaire (9).

En résumé, les opioïdes présentent de nombreux effets sur l'organisme : analgésique, dépresseur respiratoire, sédatif, psychoaffectifs, hyperalgésie, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire, bronchoconstriction, dépression de la toux, etc. Ces effets sont variables selon l'opioïde utilisé.

3.3. Utilisations thérapeutiques des opioïdes

Les opioïdes sont utilisés pour le traitement de la douleur aiguë et chronique et l'anesthésie-réanimation. De nombreuses recommandations existent pour permettre le bon usage de ces opioïdes. Les principes sont d'utiliser les opioïdes en association avec d'autres analgésiques, de titrer l'effet analgésique afin d'utiliser les

doses minimales efficaces, d'utiliser la voie d'administration la plus adaptée au contexte de la prescription et de savoir utiliser les différents opioïdes disponibles (9).

3.3.1. Agonistes opioïdes utilisés en anesthésie

Les agonistes opioïdes utilisés en anesthésie et réanimation sont le fentanyl, le sufentanil, l'alfentanil et le rémifentanyl. Ils sont principalement administrés par voie intraveineuse (IV) et, plus rarement, par voie spinale pour les douleurs aiguës postopératoires et chroniques.

Leur effet analgésique est semblable à celui de la morphine mais plus puissant : la puissance du fentanyl et du sufentanil est respectivement 100 à 1000 fois plus importante que la morphine. Quant aux autres effets pharmacodynamiques, ils sont semblables à ceux décrits précédemment pour les opioïdes.

Ils n'ont pas de propriétés histaminolibératrices, n'induisant donc pas d'effet vasodilatateur : la stabilité cardiovasculaire est conservée.

Leurs EI sont semblables à ceux décrits précédemment pour les opioïdes. Etant donné leur puissance et les doses utilisées par voie IV, ils ont un EI spécifique : la rigidité thoracique médiée par voie centrale (9).

3.3.1.1. Fentanyl

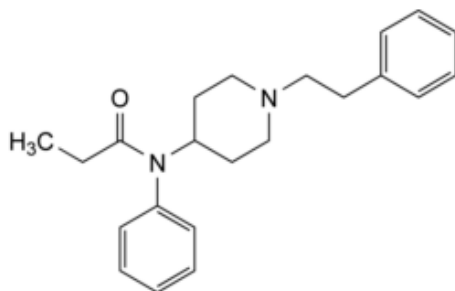


Figure 6 : Structure chimique du fentanyl (8)

Le fentanyl est un opioïde de synthèse, agoniste pur et sélectif des récepteurs opioïdes μ , avec un court délai d'action et une longue durée d'action. Après administration IV, l'action anesthésique se manifeste en 30 secondes et dure 20 à 30 minutes. C'est un puissant analgésique : il provoque une analgésie chirurgicale environ 50 à 100 fois supérieure à celle de la morphine.

Le fentanyl est utilisé dans les anesthésies de courte, moyenne et longue durée. Il a pour indications thérapeutiques :

- Analgésie postopératoire exclusivement chez les patients soumis à une surveillance médicale intensive.
- Protocoles d'anesthésie-analgésie à doses élevées, en pré et peropératoire comme seul agent anesthésique (avec assistance respiratoire et curarisation).
- Protocoles d'anesthésie générale balancée à doses élevées, en pré et peropératoire, associé à un anesthésique volatil.
- Protocoles de diazanalgésie, en pré et peropératoire, associé à une benzodiazépine.

- Protocoles de neuroleptanalgie à doses élevées, en pré et peropératoire, associé à un neuroleptique.
- Anesthésie régionale péridurale (obstétricale) en monothérapie ou associé aux anesthésiques locaux, en pré et peropératoire.

Les spécialités à base de fentanyl sont peu utilisées en anesthésie-réanimation à cause du risque d'accumulation. Elles se présentent sous forme de solution injectable en ampoules de 2 ou 10 ml, à une concentration de 0,05 mg/ml. Elles sont destinées à l'usage hospitalier, par voie IV ou péridurale (8,9,12).

3.3.1.2. Sufentanil

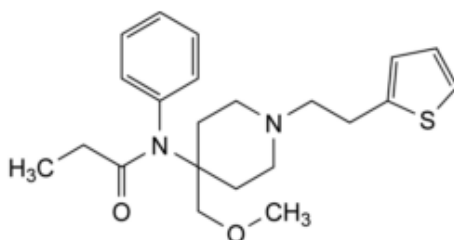


Figure 7 : Structure chimique du sufentanil (8)

Le sufentanil est un opioïde de synthèse puissant, agoniste sélectif des récepteurs opioïdes μ , avec un court délai d'action et une durée d'action brève. La puissance est 7 à 10 fois plus élevée que le fentanyl.

Le sufentanil a pour indications thérapeutiques :

- En administration péridurale, en dose unique ou répétée ou en perfusion, seul ou en association avec un anesthésique local pour l'analgésie chirurgicale, obstétricale ou postopératoire.
- Agent anesthésique principal pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie analgésique, avec 100% d'oxygène, au cours d'interventions chirurgicales majeures telle que la chirurgie cardiovasculaire (en IV).
- Analgésique d'appoint au cours de l'entretien d'une anesthésie générale balancée de moyenne ou de longue durée en association à un hypnotique et/ou un agent anesthésique volatil et un agent myorelaxant (en IV).
- Sédation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation, de patients ventilés (en IV).

Le sufentanil est l'opioïde le plus souvent utilisé en anesthésie-réanimation. Les spécialités (Sufenta®) se présentent sous forme de solution injectable en ampoules de 1, 2, 5 ou 10 ml, à une concentration de 5 ou 50 $\mu\text{g/ml}$. Elles sont destinées à l'usage hospitalier, par voie IV ou péridurale (8,9,12).

3.3.1.3. Alfentanil

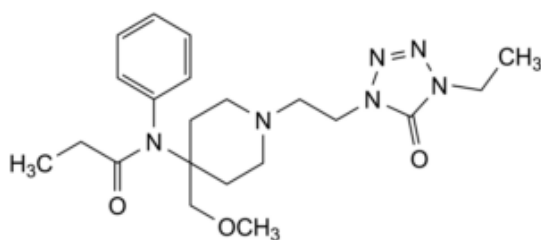


Figure 8 : Structure chimique de l'alfentanil (8)

L'alfentanil est un opioïde de synthèse, agoniste sélectif des récepteurs opioïdes μ dont la puissance analgésique est 7 fois moindre que celle du fentanyl. Il a un début d'action très rapide (1/4 du fentanyl) et une durée d'action très courte (1/3 du fentanyl).

L'alfentanil a pour indications thérapeutiques :

- Chez l'adulte pour les anesthésies ambulatoires ou de courte durée et pour les interventions de durée moyenne ou longue sous forme de réinjections à la demande ou en perfusion continue (en IV).
- Chez le nouveau-né, le nourrisson, l'enfant et l'adolescent comme analgésique opioïde, en association à un hypnotique, pour induire l'anesthésie, ou en association à une anesthésie générale, pour les interventions chirurgicales de courte ou longue durée (en IV).

Les spécialités à base d'alfentanil (Rapifen®) sont surtout utilisées pour des gestes courts où sa titration est possible avec peu d'effets prolongés dans le temps. Elles se présentent sous forme de solution injectable en ampoules de 2 ou 10 ml, à une concentration de 0,5 mg/ml. Elles sont destinées à l'usage hospitalier, par voie IV (8,9,12).

3.3.1.4. Rémifentanil

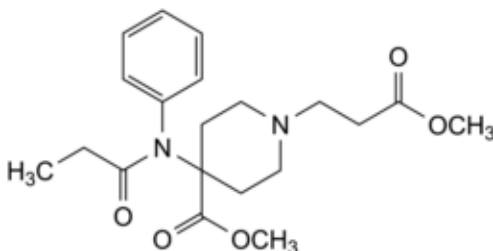


Figure 9 : Structure chimique du rémifentanil (8)

Le rémifentanil est un opioïde de synthèse, agoniste sélectif des récepteurs opioïdes μ , avec un court délai d'action et une durée d'action très brève. Il a une puissance semblable à celle du fentanyl et 20 à 30 fois plus importante que celle de l'alfentanil.

Le rémifentanil a pour indications thérapeutiques :

- Agent analgésique pendant l'induction et/ou l'entretien de l'anesthésie générale (surtout pour des interventions de courte durée).
- Analgésie des patients âgés de 18 ans et plus ventilés en unité de soins intensifs.

Les spécialités à base de rémifentanyl (Ultiva®) se présentent sous forme de poudre pour solution injectable ou pour perfusion, à reconstituer, afin d'obtenir une solution à une concentration de 1 mg/ml (flacons de 1, 2 ou 5 mg). Elles sont destinées à l'usage hospitalier, par voie IV (8,9,12).

3.3.2. Agonistes opioïdes utilisés en analgésie

Les agonistes opioïdes utilisés en analgésie sont la morphine, la codéine, la péthidine, l'hydromorphone, l'oxycodone, le tramadol, le tapentadol, le fentanyl et le sufentanyl. Ils sont principalement administrés par VO avec une biodisponibilité réduite à cause de l'effet de premier passage hépatique. Les voies transmuqueuse et transcutanée sont réservées aux opioïdes lipophiles (fentanyl et sufentanyl) (9).

3.3.2.1. Morphine

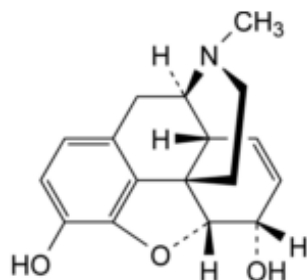


Figure 10 : Structure chimique de la morphine (8)

La morphine est un opioïde naturel, agoniste pur exerçant, sur le SNC, une action analgésique dose-dépendante. Les effets dépresseurs respiratoires s'atténuent en cas d'administration chronique d'une dose inchangée.

La morphine a pour indication thérapeutique les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse. En France, la morphine est l'opioïde de référence : il s'agit du premier morphinique utilisé pour la douleur postopératoire chez l'adulte (8,9,12).

Les spécialités et posologies de la morphine sont détaillées en *Annexe 3* (12).

3.3.2.2. Codéine

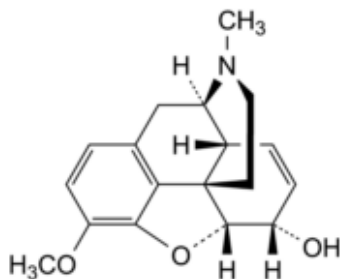


Figure 11 : Structure chimique de la codéine (8)

La codéine est un opioïde naturel, agoniste pur à faible action centrale. Ses activités analgésiques et antitussives sont liées à son action sur les récepteurs opioïdes μ bien que son affinité pour ces derniers soit faible. Son effet analgésique est dû à sa conversion en morphine. Son effet antitussif est lié à son action dépressive du centre de la toux. Son effet dépresseur central est moindre que celui de la morphine. L'association de la codéine à d'autres antalgiques lui donne une activité antalgique significativement supérieure par rapport aux composants pris isolément, avec un effet plus prolongé dans le temps. De plus, cette association est efficace dans le traitement des douleurs nociceptives.

La codéine a pour indications thérapeutiques :

- Douleurs aiguës d'intensité modérée à intense ne pouvant être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène (seul).
- Traitement symptomatique des toux non productives gênantes (8,9,12).

Les spécialités et posologies de la codéine sont détaillées en *Annexe 4* (9,12).

3.3.2.3. Péthidine

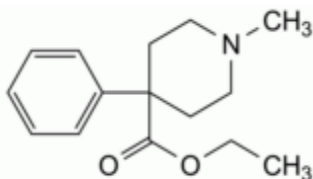


Figure 12 : Structure chimique de la péthidine (8)

La péthidine est un opioïde de synthèse, agoniste pur : c'est un analgésique central de type morphinique dont l'action analgésique est 5 à 10 fois plus faible que celle de la morphine. Il possède aussi des propriétés anticholinergiques et une activité anesthésique local.

La péthidine a pour indication thérapeutique les douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible.

Son utilisation est rare du fait de son efficacité limitée, sa demi-vie courte nécessitant une administration toutes les 3 heures, et la toxicité neurologique de la norpéthidine, son métabolite actif, deux fois moins analgésique et convulsivante.

Les spécialités à base de péthidine se présentent sous forme de solution injectable en ampoules de 2 ml, à une concentration de 50 mg/ml, par voie IV ou intramusculaire (IM).

Les doses maximales recommandées chez l'adulte sont, pour une dose, 100 mg et, pour 24 heures, 600 mg. Chez l'enfant, il ne faut pas dépasser 10 mg/kg/jour (8,9,12).

3.3.2.4. Hydromorphone

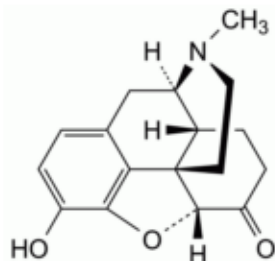


Figure 13 : Structure chimique de l'hydromorphone (8)

L'hydromorphone est un opioïde semi-synthétique (cétone hydrogénée de la morphine), agoniste pur des récepteurs μ et δ , ayant des effets pharmacologiques similaires à ceux de la morphine. L'effet thérapeutique est principalement analgésique, anxiolytique, antitussif et sédatif.

Le rapport entre la puissance analgésique, par VO, de l'hydromorphone par rapport à la morphine est d'environ 7,5. Ce dérivé est 6 à 8 fois plus puissant que la morphine.

L'hydromorphone a pour indication thérapeutique les douleurs intenses d'origine cancéreuse en cas de résistance ou d'intolérance aux opioïdes forts.

La spécialité à base d'hydromorphone actuellement sur le marché est Sophidone LP®, gélules à libération prolongée (LP) (4, 8, 16 et 24 mg) devant être administrées à 12 heures d'intervalle (8,9,12).

3.3.2.5. Oxycodone

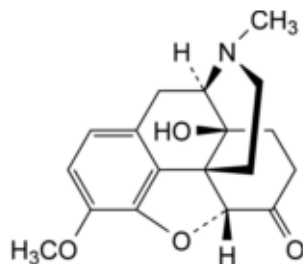


Figure 14 : Structure chimique de l'oxycodone (8)

L'oxycodone est un opioïde semi-synthétique, agoniste pur des récepteurs μ et κ . Son action antalgique est similaire qualitativement à celle de la morphine. L'effet thérapeutique est principalement analgésique, anxiolytique, antitussif et sédatif.

L'oxycodone a pour indications thérapeutiques :

- Toutes les formes : douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts, chez l'adulte (douleurs d'origine cancéreuse).
- Formes à libération immédiate (LI) : accès douloureux non contrôlés par le traitement de fond (en particulier chez les patients traités par oxycodone à LP) (8,9,12).

Les spécialités et posologies de l'oxycodone sont détaillées en *Annexe 5* (9,12).

3.3.2.6. *Tramadol*

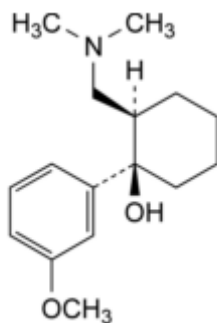


Figure 15 : Structure chimique du tramadol (8)

Le tramadol est un analgésique opioïde synthétique à action centrale. C'est un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs opioïdes μ , δ et κ avec une affinité plus élevée pour les récepteurs μ . D'autres mécanismes contribuent aux effets analgésiques : l'inhibition de la recapture neuronale de noradrénaline et l'augmentation de la libération de sérotonine.

Le tramadol a également un effet antitussif. A l'inverse de la morphine, il ne présente pas d'effet dépresseur respiratoire ni sur la motilité intestinale. Ses effets sur le système cardiovasculaire sont peu marqués.

La puissance du tramadol serait $1/10^e$ à $1/6^e$ de celle de la morphine.

Le tramadol a pour indication thérapeutique le traitement des douleurs modérées à intenses.

En France, le tramadol est le deuxième opioïde utilisé après la morphine pour la douleur postopératoire chez l'adulte (8,9,12).

Les spécialités et posologies de l'oxycodone sont détaillées en *Annexe 6* (9,12).

3.3.2.7. Tapentadol

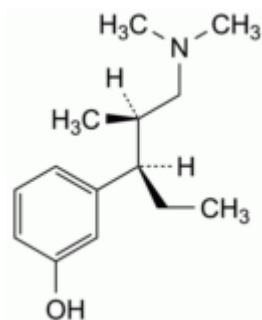


Figure 16 : Structure chimique du tapentadol (8)

Le tapentadol est un opioïde synthétique fort avec une activité agoniste sur les récepteurs opioïdes μ et des propriétés additionnelles d'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

Le tapentadol a pour indication thérapeutique les douleurs aiguës modérées à sévères de l'adulte, qui ne peuvent être correctement traitées que par des antalgiques opioïdes.

La spécialité à base de tapentadol actuellement sur le marché est Palexia®, comprimé existant en plusieurs dosages (50, 75 et 100 mg). La posologie est de 50 mg toutes les 4 à 6 heures (8,12).

3.3.2.8. Fentanyl par voie transmuqueuse

Actuellement, trois produits à base de fentanyl sont disponibles sur le marché, avec pour particularité une administration par voie transmuqueuse : Actiq®, Instanyl® et Abstral®. Le choix de cette voie est lié à la liposolubilité du fentanyl.

Ces spécialités ont pour indication thérapeutique les accès douloureux paroxystiques (exacerbation passagère d'une douleur chronique) chez des patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs d'origine cancéreuse (au moins 60 mg/jour de morphine par VO, 25 μ g/heure de fentanyl transdermique, 30 mg/jour d'oxycodone, 8 mg/jour d'hydromorphone par VO ou une dose équianalgésique d'un autre opioïde pendant une durée d'au moins une semaine). Les patients ne doivent pas présenter plus de quatre accès par jour.

La posologie optimale (= dose produisant l'effet antalgique recherché avec un minimum d'EI) est déterminée par titration avec administration répétée d'une dose (9,12).

L'Annexe 7 détaille ces trois spécialités à base de fentanyl (9,12).

3.3.2.9. Fentanyl par voie transdermique

Sur le marché est disponible une spécialité à base de fentanyl, Durogésic®, permettant une administration par voie transdermique (diffusion passive).

Durogésic® se présente sous la forme d'un dispositif transdermique existant en plusieurs dosages (12, 25, 50, 75 et 100 µg/heure).

Durogésic® a pour indications thérapeutiques :

- Traitement des douleurs chroniques sévères qui nécessitent une administration continue au long cours d'opioïdes chez l'adulte.
- Traitement au long cours des douleurs chroniques sévères chez l'enfant à partir de 2 ans recevant un traitement par opioïdes (9,12).

En *Annexe 8* sont présentées le mode d'administration, des données pharmacocinétiques et la posologie de la spécialité Durogésic® (9,12).

3.3.2.10. Sufentanil transmuqueux (voie sublinguale)

Du fait de sa forte lipophilie, le sufentanil peut être administré par voie sublinguale et, ainsi, obtenir une survenue rapide de l'effet analgésique. La spécialité disponible sur le marché est Zalviso®, comprimé sublingual dosé à 15 µg.

Les comprimés sublinguaux sont auto-administrés par le patient en réponse à la douleur à l'aide du dispositif d'administration, conçu pour délivrer un seul comprimé, à la demande du patient, avec un intervalle minimum de 20 minutes entre les doses (intervalle de verrouillage) et pendant une période maximale de 72 heures (durée de traitement recommandée la plus longue). Le comprimé sublingual doit se dissoudre sous la langue (10 minutes environ). Après administration sublinguale, la biodisponibilité est d'environ 59%.

Zalviso® a pour indication thérapeutique les douleurs aiguës postopératoires modérées à sévères chez l'adulte. Il est destiné à l'usage hospitalier (9,12).

3.3.3. Anti-opioïdes

Parmi les anti-opioïdes, on retrouve les agonistes-antagonistes des récepteurs morphiniques (nalbuphine, buprénorphine) et les antagonistes de ces récepteurs (naloxone, naltrexone, méthyl naltrexone).

3.3.3.1. Nalbuphine

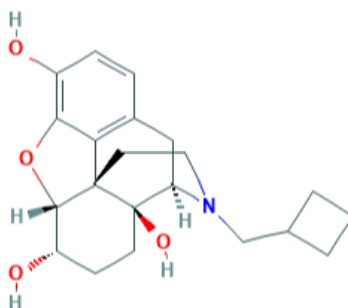


Figure 17 : Structure chimique de la nalbuphine (13)

La nalbuphine est un analgésique central semi-synthétique de type agoniste-antagoniste de la série des phénanthrènes. C'est un antagoniste des récepteurs µ et un agoniste des récepteurs κ.

Elle a une activité analgésique équivalente à celle de la morphine. Elle n'entraîne pas de modification significative des paramètres cardiovasculaires, ni de la motilité du tube digestif. Elle n'a pas d'action spasmodique au niveau du muscle lisse.

Aux doses thérapeutiques, la dépression respiratoire est modérée et n'augmente plus au-delà de la dose de 0,3 mg/kg (effet plafond). L'effet analgésique est plafonné pour une dose de 0,3 à 0,5 mg/kg.

Chez l'adulte, le délai d'action analgésique est de 2 à 3 minutes après administration IV et inférieur à 15 minutes après injection IM ou sous-cutanée (SC). La durée d'action analgésique varie entre 3 et 6 heures.

La nalbuphine a pour indications thérapeutiques :

- Douleurs intenses chez l'adulte (postopératoires, néoplasiques, obstétricales, de l'infarctus du myocarde).
- Douleurs intenses chez l'enfant de 18 mois à 15 ans (postopératoires, néoplasiques).

Les spécialités à base de nalbuphine se présentent sous forme de solution injectable en ampoule de 2 ml, contenant 20 mg de chlorhydrate de nalbuphine.

En France, la nalbuphine est le troisième opioïde utilisée après la morphine pour la douleur postopératoire chez l'adulte (9,12,13).

3.3.3.2. *Buprénorphine*

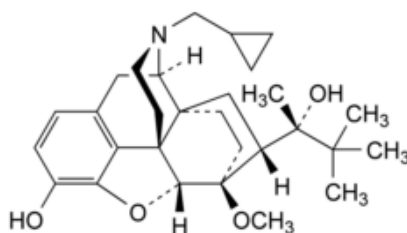


Figure 18 : Structure chimique de la buprénorphine (8)

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique se fixant aux récepteurs cérébraux μ (action agoniste) et κ (action antagoniste). Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est liée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants. Son activité agoniste partielle lui confère un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépressifs, sur les fonctions cardio-respiratoires notamment. La buprénorphine est également un analgésique puissant de longue durée d'action, 25 à 50 fois plus puissant que la morphine (8,9,12).

Les spécialités, indications thérapeutiques et posologies sont présentées en *Annexe 9* (9,12).

3.3.3.3. Naloxone

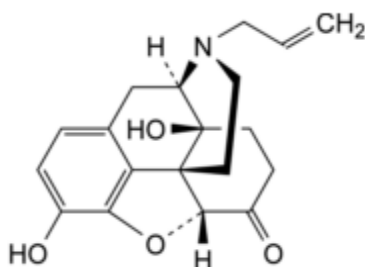


Figure 19 : Structure chimique de la naloxone (8)

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des MM, antagonisant leurs effets (dépression respiratoire, myosis, analgésie) par blocage des récepteurs opioïdes sauf le récepteur ORL1. Son action dépend de la dose, de la puissance du MM à antagoniser et de l'intervalle séparant les injections des 2 produits. Elle n'a aucune action en l'absence de MM.

Il existe un risque de sevrage brutal des morphiniques (réveil brutal, agitation, douleur, tachypnée, tachycardie, hypertension), s'accompagnant d'une augmentation du débit cardiaque et de la consommation en oxygène du myocarde. Ce produit doit donc être évité en cas d'insuffisance coronaire, cardiaque ou hypertension.

La naloxone a pour indications thérapeutiques :

- Dépressions respiratoires secondaires aux MM en fin d'intervention chirurgicale à but thérapeutique ou diagnostique.
- Diagnostic différentiel des comas toxiques.
- Traitement des intoxications secondaires aux MM.
- Confirmation de la non-dépendance aux opiacés chez le toxicomane sevré.

Les spécialités à base de naloxone (Narcan®) se présentent sous forme de solution injectable en ampoule de 1 ml, contenant 0,4 mg de chlorhydrate de naloxone anhydre (8,9,12).

3.3.3.4. Naltrexone

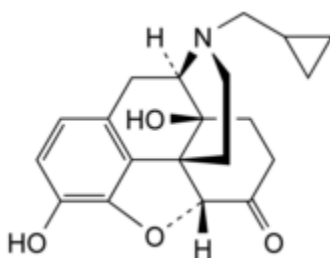


Figure 20 : Structure chimique de la naltrexone (8)

La naltrexone est un antagoniste des récepteurs opioïdes agissant par compétition stéréospécifique avec les MM sur les récepteurs localisés principalement dans le SNC et le SNP. Administrée seule, elle a des actions pharmacologiques minimales (élévation modérée transitoire de la pression diastolique, baisse de la température et diminution de la fréquence respiratoire).

La naltrexone est utilisée en tant que traitement adjuvant d'aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants, dans le cadre d'une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique.

Les spécialités à base de naltrexone (Revia®) se présentent sous forme de comprimé dosé à 50 mg. La durée de traitement est de 3 mois, à raison de 50 mg par jour, uniquement chez l'adulte (8,12).

3.3.3.5. Méthylnaltrexone

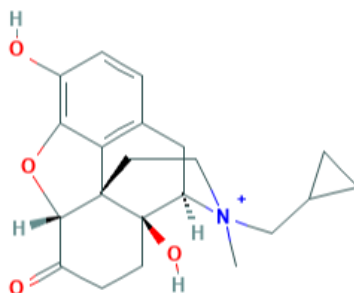


Figure 21 : Structure chimique de la méthylnaltrexone (14)

La méthylnaltrexone est le dérivé quaternaire N-méthylé de la naltrexone, particulièrement résistant à la déméthylation chez l'homme.

C'est un antagoniste périphérique des récepteurs μ aux opioïdes, agissant notamment sur ceux du tractus gastro-intestinal. Etant un ammonium quaternaire et très faiblement liposoluble, il ne diffuse pas au travers de la barrière hémato-encéphalique donc ne modifie pas l'activité analgésique des opioïdes sur le SNC.

La méthylnaltrexone a pour indication thérapeutique le traitement de la constipation liée aux opioïdes lorsque la réponse aux laxatifs est insuffisante chez les patients de 18 ans ou plus.

Les spécialités à base de méthylnaltrexone (Relistor®) se présentent sous forme de solution injectable en flacon de 0,6 ml, contenant 12 mg de bromure de méthylnaltrexone, dont l'administration se fait en SC (9,12,14).

IV. Fabrication et consommation des opioïdes

4.1. En France

En dix ans, la consommation d'antalgiques opioïdes a fortement augmenté dans notre pays, cette évolution pouvant être considérée comme un indicateur d'amélioration de la prise en charge de la douleur.

En 2017, les antalgiques les plus consommés (78%) sont non opioïdes, suivis par les antalgiques opioïdes faibles (20%) et les antalgiques opioïdes forts (2%).

L'antalgique opioïde le plus consommé en 2017 est le tramadol suivi par la codéine en association avec le paracétamol puis la poudre d'opium également associée au paracétamol. La morphine est l'antalgique opioïde fort le plus consommé depuis dix

ans, suivi par l'oxycodone, antalgique marquant la plus forte augmentation en 2017 et dont la consommation s'est rapprochée de celle du sulfate de morphine.

Quant au fentanyl, l'administration par voie transdermique est très majoritairement utilisée (93,1% en 2015), malgré un doublement de la part de fentanyl à action rapide (voie transmuqueuse) entre 2006 et 2015 (13,4% en 2015).

En 2015, 9 966 944 français (17,1%) ont reçu un antalgique opioïde sur prescription (15).

4.2. Dans le monde

Au niveau mondial, les pays consommant le plus d'opioïdes sur la période 2015-2017 étaient les États-Unis, l'Allemagne, l'Autriche, le Canada et la Belgique.

Au cours des 20 dernières années, la consommation de fentanyl a connu une croissance exponentielle, celle d'oxycodone a augmenté et a remplacé la morphine à la deuxième place du classement des opioïdes les plus consommés, alors que la consommation de morphine est restée stable. Quant à l'hydromorphone, sa consommation a augmenté.

L'Afrique, l'Amérique centrale, les Caraïbes et l'Asie du Sud sont les régions du monde ayant les niveaux de consommation les plus faibles.

Les opioïdes peuvent être fabriqués à partir de différentes matières premières comme on a pu le voir précédemment.

La production et les stocks d'opium ont augmenté en 2017 (439,3 et 730,6 tonnes respectivement) alors que l'usage a diminué, tout comme les importations et exportations. Cette tendance indique que l'opium est amené à disparaître du marché international des matières premières opiacées. En 2017, l'Inde était le principal producteur (98,4% de la production mondiale) et seul exportateur licite d'opium et, le Japon était le principal importateur d'opium (80,4% du total des importations).

La production et l'utilisation de paille de pavot et de concentré de paille de pavot issus de pavot à opium riche en morphine a également diminué en 2017. Les principaux pays producteurs et utilisateurs étaient l'Australie, la France, l'Espagne et la Turquie.

En 2017, une décroissance de la fabrication mondiale de morphine a également été constatée. La production s'est élevée à 340,9 tonnes dont :

- Environ 88% ont servi à la production d'autres stupéfiants ou d'autres substances non visées par la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (noroxymorphone, apomorphine).
- 10,8% ont été employés principalement à des fins de soins palliatifs.
- Le reste a été utilisé pour la fabrication de préparations inscrites au Tableau III de la Convention.

Dix pays ont assuré 92,6% de la production mondiale en 2017 (dont la France, le Royaume-Uni, l'Australie, les États-Unis ou encore l'Iran).

De grandes inégalités de consommation entre pays persistent. En effet, en 2017, 84,4% de la population mondiale, essentiellement dans les pays à faible revenu et à revenu intermédiaire, ont consommé seulement 13,6% de la quantité totale de

morphine utilisée pour la prise en charge de la douleur, soit 1,6% des quantités fabriquées au total.

En 2017, l'utilisation de paille de pavot riche en thébaïne a augmenté alors que l'utilisation de concentré de paille de pavot riche en thébaïne a baissé. Quant à la fabrication de thébaïne à l'échelle mondiale, elle a légèrement diminué (142,4 tonnes) même si la demande est élevée. Cette évolution pourrait s'expliquer par les restrictions récentes concernant les médicaments délivrés sur ordonnance imposées sur le principal marché, les Etats-Unis, liées à l'abus de ces médicaments dérivés de la thébaïne (codéine, oxycodone, buprénorphine, etc.) ainsi que le nombre élevé de décès par surdose qu'ils ont causés.

Concernant les opioïdes semi-synthétiques, la fabrication mondiale d'oxycodone et d'hydrocodone a diminué en 2017, le principal pays producteur étant les Etats-Unis, alors que la production des autres substances de ce type est restée relativement stable.

A propos des opioïdes synthétiques, le fentanyl connaît une fluctuation de sa fabrication mondiale (2,7 tonnes en 2017 avec pour principal pays producteur les Etats-Unis) alors qu'une diminution de la fabrication de ses analogues (alfentanil, rémifentanyl et sufentanyl) est observée. Quant à la péthidine, sa production ne cesse de baisser (3,8 tonnes en 2017) (16).

V. Législation des opioïdes en France

Comme indiqué précédemment, selon sa puissance pharmacologique, on distingue :

- Les opioïdes dits « faibles », inscrits sur la liste I des substances vénéneuses (produits présentant un risque élevé pour la santé ou toxique).
- Les opioïdes dits « forts », inscrits sur la liste des substances classées comme stupéfiants (produits engendrant une toxicomanie).

En France, les antalgiques opioïdes disponibles en ville nécessitent une prescription médicale. La prescription sur ordonnance sécurisée s'applique aux stupéfiants mais également à la buprénorphine, opioïde sur liste I et soumis en partie à la réglementation des stupéfiants en raison de son usage détourné. Par ailleurs, la durée maximale de prescription peut être limitée, et la délivrance fractionnée (15,17).

Partie 2 : Mésusage et dépendance aux opioïdes

I. Généralités et définitions

1.1. Les différents référentiels

1.1.1. Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)

Le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM ou *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*) est une classification fondée par l'Association Américaine de Psychiatrie (APA ou *American Psychiatric Association*). Il s'agit d'un ouvrage de référence dont la première édition, le DSM-I, date de 1952, évoluant ensuite constamment en fonction des contraintes scientifiques et sociétales. En effet, plusieurs éditions se sont succédées et la dernière est le DSM-5 datant de mai 2013. L'objectif de ce manuel est de réaliser une description claire des différents troubles mentaux afin de permettre aux médecins d'établir un diagnostic (18).

1.1.2. La classification internationale des maladies (CIM)

La Classification Internationale des Maladies (CIM) est une classification de toutes les maladies et causes de morbidité, publiée par l'OMS et utilisée par les professionnels de santé des Etats membres. Elle est divisée en chapitres identifiés par une lettre dont le chapitre F est consacré aux Troubles Mentaux et aux Troubles du Comportement. Elle fournit un langage commun pour notifier et suivre les maladies, permettant au monde entier de comparer et d'échanger des données factuelles. La dernière édition, la CIM-11, a été adoptée en mai 2019 mais ne rentrera en vigueur que le 1^{er} janvier 2022 (19,20).

1.1.3. Le code de la santé publique (CSP)

Le Code de la Santé Publique (CSP) détermine le champ du droit de la santé publique. Il est divisé en deux parties, une partie législative et une partie réglementaire, chacune étant séparée en six parties dont la 5^e fait référence aux produits de santé (21).

1.2. Les différents comportements de consommation d'une substance psychoactive

Les référentiels mentionnés ci-dessus vont nous servir à définir les différents comportements de consommation d'une substance psychoactive dans cette partie.

1.2.1. Mésusage d'une substance

Le mésusage est défini dans l'article R.5121-152 du CSP comme étant l'utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques (22).

On peut également parler de « détournement », à savoir l'utilisation d'un médicament en dehors de sa norme d'usage, c'est-à-dire à une fin autre que celle pour laquelle il était initialement prévu (défini dans le Résumé des Caractéristiques du Produit). Ce

phénomène peut concerner les médicaments sur ordonnance et ceux en vente libre (23).

1.2.2. Abus et usage nocif d'une substance

L'abus correspond à l'utilisation volontaire et en quantité excessive d'une substance pharmaceutique. C'est une pratique progressant auprès des adolescents et jeunes adultes et concernant essentiellement les analgésiques, stimulants et tranquillisants. Elle implique généralement un détournement des indications thérapeutiques mais pas obligatoirement, l'objectif pouvant être de renforcer l'effet attendu de la molécule par un dosage augmenté (par exemple maximiser l'effet antalgique). Les finalités sont multiples : recherche de sensation et d'évasion voire de « défonce », jusqu'à la tentative de suicide. Cette pratique peut être responsable d'intoxications, d'addictions et même de décès chez les jeunes (23).

1.2.2.1. DSM

Les notions d'abus et de dépendance ont fait leur apparition pour la première fois dans le DSM-III en 1980 (24). Les critères d'abus définis dans le DSM-IV-TR (version révisée du DSM-IV) étaient les suivants :

A – Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significatives, caractérisées par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

- 1) Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison.
- 2) Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux.
- 3) Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance.
- 4) Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance.

B – Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance (25).

Cependant, dans la dernière édition du DSM, la distinction entre abus et dépendance a été abandonnée. En effet, les recherches de terrain et les analyses des bases épidémiologiques ont montré que le diagnostic d'abus avait une faible validité et n'était pas le précurseur de la dépendance puisque ses manifestations pouvaient aussi bien apparaître après celles de la dépendance ou ne pas apparaître du tout. Ainsi, dans le DSM-5, les diagnostics d'abus et de dépendance à une substance sont regroupés en un seul diagnostic de « trouble de l'utilisation d'une substance » (24).

1.2.2.2. CIM

Dans la CIM-10 figure la notion d'utilisation nocive d'une substance, l'équivalent le plus proche du terme « abus ».

L'utilisation nocive pour la santé correspond à un mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques (par exemple hépatite consécutive à des injections) ou psychiques

(par exemple épisodes dépressifs secondaires à une forte consommation d'alcool). Cela s'accompagne souvent, mais pas systématiquement, de conséquences sociales négatives (26).

1.2.2.3. CSP

L'abus est défini dans l'article R.5121-152 du CSP comme étant un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R.5121-150, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives (22).

Dans l'article R.5132-97 est indiquée la notion d'abus de substance psychoactive correspondant à l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique (27).

Finalement, chaque référentiel a sa propre définition d'abus d'une substance (DSM et CSP) ou d'utilisation nocive d'une substance (CIM) mais chacune d'elle souligne l'impact physique et psychique lié à l'usage d'une substance.

1.2.3. Trouble de l'utilisation d'une substance

Comme évoqué précédemment, les notions d'abus et de dépendance du DSM-IV-TR ont été supprimées et remplacées par celle de « trouble de l'utilisation d'une substance » dans le DSM-5. Ainsi, pour chaque substance, il décrit les critères d'intoxication, de sevrage et de troubles spécifiques induits par celle-ci.

Les critères diagnostiques de trouble de l'utilisation d'une substance sont presque identiques à ceux de l'abus de substance et de dépendance du DSM-IV combinés en une seule liste, à deux exceptions près :

- Le critère de problèmes légaux récurrents pour l'abus de substance a été retiré et un nouveau critère a été ajouté, le craving (défini par un fort désir ou une envie irrépressible d'utiliser la substance).
- Le seuil pour le diagnostic de trouble de l'utilisation d'une substance du DSM-5 est fixé à deux critères ou plus (comparativement à un critère ou plus pour celui d'abus de substance et trois ou plus pour celui de dépendance du DSM-IV-TR).

On note aussi que la sévérité des troubles est basée sur le nombre de critères rencontrés :

- 2 ou 3 critères indiquent un trouble léger.
- 4 ou 5 critères indiquent un trouble modéré.
- Au-delà de 5 critères, il s'agit d'un trouble sévère (28).

1.2.4. Dépendance à une substance

1.2.4.1. DSM

Les critères diagnostiques d'addiction aux opioïdes sont définis dans ce paragraphe. Dans le DSM-5, on considère qu'il y a un trouble d'utilisation des opioïdes quand celui-ci conduit à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement

significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

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

Ainsi, on parle d'une addiction légère lorsqu'il y a la présence de 2 à 3 critères, une addiction modérée lorsqu'il y a la présence de 4 à 5 critères et d'une addiction sévère lorsqu'il y a la présence de 6 critères ou plus (29).

1.2.4.2. CIM

C'est en 1964 que l'OMS a introduit le terme de « dépendance » en remplacement des termes d' « addiction » et d' « accoutumance ».

Le syndrome de dépendance est défini comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir, souvent puissant et parfois compulsif, de prendre une substance psychoactive.

Dans la CIM, les critères pour diagnostiquer le syndrome de dépendance sont les suivants :

Au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- 1) Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.
- 2) Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance.
- 3) Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- 4) Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive: le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.
- 5) Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.
- 6) Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser que le sujet était au courant, ou qu'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives (30).

1.2.4.3. CSP

Dans l'article R.5132-97 du CSP est défini le terme « pharmacodépendance » comme étant l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente. L'état de dépendance peut aboutir à l'autoadministration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Dans cet article figure également la notion de « pharmacodépendance grave ou abus grave de substance psychoactive » qui peut être soit léthal, soit susceptible de mettre la vie en danger ou d'entraîner une invalidité ou une incapacité, de provoquer ou de prolonger une hospitalisation ou de se manifester par une anomalie ou une malformation congénitale (27).

En conclusion, les critères diagnostiques du DSM-5 et ceux de la CIM-10 sont assez proches. Cependant, le DSM-5 est plus précis puisqu'il définit la dépendance selon 11 critères avec une spécificité aux opioïdes. Dans la CIM-10, la dépendance est déterminée avec 6 critères et d'une façon plus générale puisqu'on ne retrouve pas une définition propre aux opioïdes. Quant au CSP, les notions de tolérance et de sevrage ne sont pas spécifiées. La définition de la dépendance est orientée sur le désir de se procurer et de prendre une substance psychoactive, sur les modifications comportementales et physiques et des conséquences liés à la prise de la substance.

Remarque

On distingue deux types de dépendances :

▪ **La dépendance psychique**

Elle se traduit par l'apparition de symptômes psychologiques lors de l'arrêt ou la réduction abrupte de la consommation de la substance psychoactive. Ceux-ci sont caractérisés par une préoccupation émotionnelle et cognitive liée aux effets de la substance et par un désir obsédant et persistant de reprendre à nouveau celle-ci.

L'OMS définit la dépendance psychique comme « un état dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant l'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer le plaisir ou éviter le malaise ».

La dépendance psychique peut être à l'origine de rechute même après plusieurs années d'abstinence (31).

▪ **La dépendance physique**

Elle résulte de l'usage répété et excessif d'une substance psychoactive : l'organisme s'est adapté physiologiquement à la présence continue de la substance, à une certaine concentration.

L'OMS définit la dépendance physique comme « un état adaptatif caractérisé par l'apparition de troubles physiques intenses lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou que son action est contrecarrée par un antagoniste spécifique ».

Lorsque la concentration du toxique diminue au-dessous d'un certain seuil, il se produit un dysfonctionnement du système nerveux qui se traduit par un syndrome de sevrage (31).

Comme cela a été mentionné en première partie de cette thèse, les opioïdes provoquent une dépendance physique et psychique très forte.

1.3. L'addictovigilance ou pharmacodépendance

1.3.1. Généralités

L'addictovigilance ou pharmacodépendance est définie comme la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool et du tabac. En France, cette surveillance repose sur un réseau national de centres chargés de recueillir et d'évaluer ces cas : ce sont les Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Ce dispositif permet aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique et d'informer les autorités sanitaires, les professionnels de santé et le grand public.

L'addictovigilance a pour fonction :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés.
- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs.
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et psychotropes.

- La diffusion d'alertes (32).

1.3.2. Le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

1.3.2.1. Au niveau national

Les exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie demandent la création d'un système d'évaluation de la pharmacodépendance. En effet, l'OMS et l'Organisation des Nations Unies (ONU) appellent les Etats à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. Selon la Convention Unique des Stupéfiants de 1961, ils doivent mettre en place des mesures de prévention, de formation et d'information des professionnels de santé et du grand public.

Ainsi, le système français d'évaluation de la pharmacodépendance a été créé en 1990 (circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1^{er} octobre 1990). Il a ensuite été officialisé dans le CSP par la parution du décret n°99-2 49 du 31 mars 1999.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est chargée de la mise en œuvre du dispositif d'évaluation de la pharmacodépendance : elle coordonne l'action des CEIP et de leurs Centres correspondants.

Ce sont des centres spécialisés en pharmacologie clinique ou expérimentale, en toxicologie analytique ou en épidémiologie.

Les CEIP recueillent les cas de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné liés à la prise de substances psychoactives et notifiés par les professionnels de santé. Puis, ils les évaluent grâce à des outils adaptés. Leurs enquêtes permettent de préparer les travaux de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP). Par la suite, la CNSP envoie ses conclusions au Directeur général de l'ANSM ou au Ministère chargé de la Santé sur les mesures à prendre afin de préserver la santé publique dans le domaine de la pharmacodépendance.

La France est le seul pays européen à posséder un réseau de pharmacodépendance indépendant du dispositif de pharmacovigilance qui ne s'applique qu'aux médicaments. Cependant, ces dispositifs restent complémentaires.

Les CEIP sont implantés dans les principales villes de France au sein de centres hospitalo-universitaires : Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Montpellier, Nantes, Nancy, Poitiers, Paris et Toulouse. Le réseau comprend également 7 Centres correspondants : 2 à Marseille, 2 à Nancy et 3 à Paris.

Enfin, ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA) (32).

1.3.2.2. Au niveau européen

L'ANSM transmet à l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT) des rapports d'évaluation réalisés par les CEIP. En outre, elle transmet à l'Agence Européenne du Médicament, l'EMA, les cas d'abus concernant les spécialités pharmaceutiques. Elle évalue également le potentiel d'abus et de dépendance de certaines spécialités dans le cadre d'une procédure d'enregistrement européenne (32).

1.3.2.3. Au niveau international

L'ANSM transmet au Comité d'experts sur la pharmacodépendance de l'OMS des rapports nationaux d'évaluation des substances psychoactives réalisés par les CEIP. La France occupe une position privilégiée lui permettant d'être active au niveau de la Commission des stupéfiants des Nations Unies en initiant ou soutenant des propositions (32).

1.3.3. Les missions des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)

Les CEIP ont trois principales missions définies dans le CSP (article R.5132-112), s'appliquant à toute substance, plante ou médicament pouvant donner lieu à des abus ou une pharmacodépendance (excepté l'alcool et le tabac).

- Le recueil et l'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives :

Les données collectées sont issues d'outils spécifiques à la pharmacodépendance évoqués ci-après, des notifications spontanées des cas d'abus et de dépendance par les professionnels de santé, des enquêtes ponctuelles concernant le potentiel d'abus et de dépendance de spécialités pharmaceutiques, de nouvelles drogues de synthèse ou tout autre produit psychoactif, et des études expérimentales chez l'animal.

Ces travaux permettent ainsi d'identifier les risques pour la santé publique.

Les CEIP ont, en outre, un rôle d'expertise et de conseil auprès des établissements de santé et du Ministère chargé de la santé.

- Le développement de l'information sur le risque de pharmacodépendance et d'abus :

Les CEIP ont pour mission de contribuer à l'information sur le risque d'abus et de pharmacodépendance. Ils répondent ainsi aux interrogations des professionnels de santé et du public.

Leur communication passe également par la rédaction de bulletins régionaux et nationaux sur la pharmacodépendance, l'organisation de réunions régionales et nationales avec les partenaires de santé et le site internet des CEIP.

De plus, les CEIP participent à la formation des différents partenaires de santé et des étudiants.

- La réalisation de travaux de recherche sur les risques de pharmacodépendance et d'abus :

Il peut s'agir de travaux de recherche fondamentale (études chez l'animal, études précliniques, mise au point de techniques analytiques pour le dosage

des substances dans les milieux biologiques, etc.) ou de recherche appliquée (développement de nouveaux outils d'évaluation de la pharmacodépendance, enquêtes épidémiologiques, etc.) (32,33).

1.3.4. Les outils de surveillance et d'évaluation de la pharmacodépendance

Le réseau des CEIP a développé, au niveau national, des outils pharmaco-épidémiologiques contribuant à la mission de recueil et d'évaluation des cas de pharmacodépendance et d'abus des substances psychoactives. Il s'agit d'enquêtes réalisées auprès des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA), des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), des services médicaux pénitentiaires, des toxicologues, des médecins hospitaliers, légistes et généralistes, des pharmaciens d'officine, etc. Ces enquêtes sont détaillées ci-dessous (32,34).

1.3.4.1. L'enquête « Soumission chimique »

Ce dispositif d'observation prospectif et permanent a été mis en place en 2003 et a pour objectif de recenser tous les cas enregistrés de soumission chimique, à savoir l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime, avec identification et dosage des substances en cause.

Cette enquête permet d'identifier les substances impliquées, de mieux définir le contexte des agressions et le mode opératoire des agresseurs et d'évaluer les conséquences cliniques de la prise du produit.

Le réseau des CEIP a pour rôle de collecter ces cas, en collaboration avec les Centres Régionaux de Pharmacovigilance et les Centres antipoison, mais aussi avec les différents intervenants dans la prise en charge des victimes.

1.3.4.2. L'enquête « ASOS »

L'acronyme « ASOS » signifie Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées. C'est un système de recueil ayant pour but de collecter l'opinion de pharmaciens sur les ordonnances sécurisées et les antalgiques stupéfiants.

Les objectifs sont les suivants :

- Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants et leurs modalités de prescription.
- Evaluer le respect des règles de prescription.
- Voir l'évolution dans le temps des traitements par antalgiques stupéfiants.

Il s'agit d'une enquête annuelle, réalisée auprès d'un échantillon de 500 pharmaciens d'officine tiré au sort, sur la prescription d'antalgiques stupéfiants. Le CEIP de Bordeaux est responsable de ce programme, coordonné par ailleurs régionalement par chaque centre. Ainsi, le pharmacien, au cours de la semaine d'étude, pour chaque présentation d'ordonnance comportant un antalgique stupéfiant, remplit un questionnaire spécifique. A la fin de la semaine, les pharmaciens retournent les questionnaires à leur CEIP. L'ensemble des questionnaires est ensuite centralisé à Bordeaux pour y être traité et analysé.

1.3.4.3. L'enquête « DRAMES »

L'acronyme « DRAMES » signifie Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances.

Ce dispositif annuel a pour objectif de recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, d'identifier les substances impliquées (médicament ou drogue illicite), d'évaluer leur responsabilité dans la survenue du décès et d'estimer le nombre de décès survenus en France dans ce contexte.

Le recueil des données est effectué sur une fiche anonyme, remplie par le toxicologue expert qui la transmet à l'ANSM. Puis, l'ANSM l'envoie au Centre d'Addictovigilance responsable de l'enquête. En général, ce sont des toxicologues analystes volontaires et les CEIP qui récoltent ces informations.

1.3.4.4. L'enquête « DTA »

L'acronyme « DTA » signifie Décès Toxiques par Antalgiques. Cette enquête a été mise en place en 2013 et repose sur un recueil annuel prospectif des cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques.

Ce système permet d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de ces décès.

Les analyses toxicologiques sont réalisées par des experts toxicologues analystes volontaires, présents dans toute la France. Ces derniers notifient ensuite ces cas au Pôle Stupéfiants et Psychotropes de l'ANSM et au CEIP pilotant cette étude et en charge de l'analyse des données.

1.3.4.5. L'enquête « NotS »

L'acronyme « NotS » signifie notification spontanée. C'est un système de recueil en continu des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus transmises à l'ANSM.

En effet, les professionnels de santé ont une obligation de déclaration, auprès des CEIP, des cas d'abus et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit sur le territoire duquel ces cas ont été constatés. Ainsi, tout cas d'abus de pharmacodépendance ou usage détourné, notamment ceux présentant un caractère de nouveauté ou des cas groupés, toute consommation jugée problématique par le professionnel de santé peut faire l'objet d'une notification.

Cette enquête permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur l'utilisation de nouveaux produits, de nouvelles voies d'administration et d'associations potentiellement dangereuses.

1.3.4.6. L'enquête « OSIAP »

L'acronyme « OSIAP » signifie Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible. C'est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances suspectes présentées en pharmacie d'officine. Par la suite, cette enquête servira à déterminer les médicaments les plus détournés aux niveaux régional et national par rapport aux chiffres de vente.

Ce programme est alimenté par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants.

Le recueil des ordonnances suspectes est effectué en deux périodes de quatre semaines (mai et novembre).

1.3.4.7. L'enquête « OPEMA »

L'acronyme « OPEMA » signifie Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire. C'est une enquête pharmaco-épidémiologique nationale transversale conduite auprès d'un réseau de médecins généralistes recruté et animé par les CEIP.

Son objectif principal est de recueillir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les consommations de produits et l'état de santé des patients suivis en médecine de ville, usagers de substances actives illicites ou de médicaments détournés de leur usage thérapeutique ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

L'enquête est effectuée tous les ans en novembre pendant quatre semaines et vient compléter les dispositifs déjà existants.

1.3.4.8. L'enquête « OPPIDUM »

L'acronyme « OPPIDUM » signifie Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Il s'agit d'un dispositif de pharmacosurveillance et de veille sanitaire sur les substances psychoactives, reposant sur des enquêtes pharmacoépidémiologiques, transversales, annuelles et nationales.

Il permet de recueillir des informations sur les modalités de consommation des substances psychoactives (hors alcool et tabac) prises la semaine précédant l'enquête par les patients présentant un abus, une dépendance, ou sous Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO). Ces données sont collectées dans des structures sanitaires spécialisées dans la prise en charge des addictions.

Cette enquête permet de :

- Mieux expliquer le phénomène complexe et multidimensionnel de l'abus.
- Apporter des données actuelles et spécifiques sur les modalités de consommation des substances psychoactives.
- Décrire les usages de médicaments de substitution de la dépendance aux opiacés.
- Contribuer à l'évaluation de l'abus et de la pharmacodépendance des substances psychoactives.
- Décrire les consommations de produits dans des populations spécifiques.
- Mettre en évidence des signaux tels que des disparités régionales.

L'enquête est réalisée tous les ans en octobre, pendant quatre semaines.

1.3.4.9. L'enquête « SINTES »

L'acronyme « SINTES » signifie Système d'Identification National des Toxiques et Substances. Il s'agit de l'un des composants du dispositif TREND (Dispositif français d'observation en continu des Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) mis en place par l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies).

Cette enquête a pour but d'apporter une meilleure connaissance du contenu toxicologique des drogues illicites à travers :

- Un volet d'observation (synthèse des données d'analyses toxicologiques des produits saisis, et mise en œuvre de recueils spécifiques auprès d'usagers).
- Et un volet veille (avec notamment l'analyse toxicologique de produits nouveaux ou à l'origine d'effets inattendus).

1.4. Les autres acteurs nationaux de lutte contre les conduites addictives

1.4.1. La Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA)

La MILDECA correspond à la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives, créée en 1982.

Cette instance a pour missions :

- Placée auprès du Premier ministre, elle anime et coordonne l'action du gouvernement en matière de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Ainsi, elle élabore la stratégie gouvernementale et veille à sa mise en œuvre.
- Elle accompagne les partenaires publics, institutionnels et associatifs de la politique publique dans la mise en œuvre des orientations, en leur apportant un soutien méthodologique et financier.
- Sur le plan international, elle contribue, en lien étroit avec le Secrétariat général des affaires européennes et le ministère des Affaires étrangères, à l'élaboration des positions françaises en matière de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Elle fait valoir à l'étranger l'approche globale et intégrée de la France.

La MILDECA est constituée de chargés de mission venant de domaines très différents : médecin, pharmacien de santé publique, magistrat, commissaire de police, chargé de communication, ingénieur de recherche, directeur académique, etc. Elle dispose de deux groupements d'intérêt public pour appuyer son action : l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) et le Centre interministériel de Formation Anti-Drogue (CiFAD) (35).

1.4.2. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT)

L'OFDT correspond à l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies, créé en 1993. Il s'agit d'un groupement d'intérêt public ayant pour objectif d'éclairer les pouvoirs publics, les professionnels de santé et le grand public sur le phénomène des drogues et des addictions.

Ses missions sont les suivantes :

- Il rassemble des informations provenant de sources différentes et scientifiquement validées sur les substances licites et illicites, via son dispositif permanent d'observation et d'enquêtes. Ce dernier est caractérisé par de grandes enquêtes menées auprès de la population générale ainsi qu'un dispositif national de veille nommé TREND.
- Il fait également l'analyse et la synthèse des données dispersées relatives aux drogues issues de différentes sources.
- Il est en mesure d'apporter un concours méthodologique à la préparation et au suivi des travaux d'évaluation du plan gouvernemental.

- Il renseigne et documente de multiples questions dans le domaine des substances psychoactives et des dépendances.

L'OFDT est l'un des relais nationaux de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT), agence de l'Union Européenne basée à Lisbonne, ayant pour rôle de fournir des informations objectives fiables et comparables au niveau européen sur le phénomène des drogues illicites et des toxicomanies et leurs conséquences (36).

1.4.3. Le Centre interministériel de Formation Anti-Drogue (CiFAD)

Le CiFAD correspond au Centre interministériel de Formation Anti-Drogue, créé le 30 septembre 1992. Il s'agit d'un groupement d'intérêt public basé à Fort-de-France en Martinique. Sa mission est de renforcer la coopération internationale dans la lutte contre la drogue ainsi que d'échanger les savoir-faire avec les Etats des Caraïbes et d'Amérique latine situés le long de la route de la cocaïne vers l'Europe.

Le CiFAD mène trois types d'actions spécialisées en matière de lutte contre les narcotrafics et de prévention des conduites addictives :

- Des formations en techniques antidrogues policière, douanière et judiciaire.
- Des actions de prévention des conduites addictives et de sensibilisation sur les stupéfiants.
- Des séminaires et l'accueil de délégations étrangères (37).

1.4.4. L'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie (A.N.P.A.A)

L'A.N.P.A.A correspond à l'Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie, créée en 1872. C'est une association reconnue d'utilité publique et agréée d'éducation populaire, implantée sur l'ensemble du territoire national avec 22 directions régionales coordonnées par son siège national, et animée par de nombreux bénévoles et 1575 professionnels.

L'A.N.P.A.A s'intéresse à toutes les conduites addictives : alcool, tabac, drogues illicites, médicaments, jeu et autres addictions sans produit.

L'intervention de l'A.N.P.A.A s'inscrit dans un continuum allant de la prévention et de l'intervention précoce à la réduction des risques, aux soins et à l'accompagnement. Sa démarche de promotion de la santé cherche à faire évoluer les opinions et les politiques publiques en France et en Europe. Elle veille à l'application et à l'amélioration de la législation et de la réglementation relatives à la santé publique, aux substances psychoactives et aux conduites addictives (38).

II. La dépendance aux opioïdes

Comme il a été mentionné en première partie de cette thèse, les opioïdes présentent, parmi leurs effets indésirables, une dépendance physique et psychique.

2.1. Neurobiologie de la dépendance

2.1.1. Généralités

Les opioïdes sont des substances psychoactives agissant en modulant l'état psychique de l'Homme. Pour ce faire, elles altèrent l'équilibre de notre système nerveux. Ainsi, pour comprendre comment l'opioïde agit sur le corps humain et provoque ce phénomène de dépendance, il faut rappeler quelques notions de base sur le système nerveux ainsi que définir le circuit de la récompense (39).

2.1.1.1. Notions de base sur le fonctionnement du système nerveux

Le système nerveux est composé de deux parties :

- Le **système nerveux central (SNC)**, comprenant l'encéphale et la moelle épinière.
- Le **système nerveux périphérique (SNP)**, rassemblant tous les nerfs rayonnant dans l'ensemble de l'organisme à partir du SNC.

Le système nerveux ressemble à une boîte noire dans notre organisme. Il reçoit des informations de l'environnement via nos cinq sens, les intègre et renvoie des commandes de réponses motrices pour s'adapter à ces nouveaux paramètres.

La moelle épinière établit le lien entre l'encéphale et le reste du corps via les nerfs. Elle assure les relais des informations qui remontent vers le cerveau de tout le corps, via des récepteurs sensoriels variés, puis le long des voies sensorielles, et celles qui redescendent pour ordonner les réponses et comportements adaptés après l'intégration des informations au niveau cérébral via les voies motrices.

Dans le SNC, on distingue deux types de cellules :

- Les **cellules gliales** sont les plus nombreuses. Elles assurent de nombreux rôles tels que le soutien des autres cellules, l'approvisionnement en matières premières de celles-ci, la défense du système nerveux ou les réparations en cas de lésions. De plus, elles modulent les informations transitant par les neurones.
- Les **neurones** sont au nombre d'une centaine de milliards. Ce sont des cellules excitables électriquement. De plus, elles sont polarisées : en effet, les informations, provenant des autres neurones en contact, sont collectées au niveau des dendrites, elles sont intégrées au niveau du corps cellulaire via un signal ou potentiel d'action, puis des messages sont conduits, sous la forme de signaux électriques, le long de l'axone vers les neurones suivants.

Ainsi, au sein d'un neurone, l'information se propage sous forme électrique. Puis, il y a une transduction du signal au niveau de la terminaison de l'axone du neurone émetteur de l'information, c'est-à-dire une traduction de l'information électrique en une information chimique compréhensible pour le neurone récepteur. Cela se traduit par la libération de molécules appelées neurotransmetteurs (ou neuromédiateurs) dans la synapse, espace séparant deux neurones consécutifs. Puis, ces molécules se fixent sur des récepteurs spécifiques du neurone récepteur, entraînant une modification de l'activité de celui-ci et permettant donc la transmission de l'information d'une cellule à une autre.

Tous les neurones ne produisent pas les mêmes neurotransmetteurs et ne possèdent pas des récepteurs pour toutes ces molécules. Pour un

neurotransmetteur donné, il y a donc des cellules productrices spécialisées et des cellules cibles équipées du récepteur adéquat.

Il existe, à l'heure actuelle, plus d'une soixantaine de neurotransmetteurs identifiés parmi lesquels :

- La **dopamine**, impliquée dans de nombreuses fonctions dont le contrôle de l'activité locomotrice, les processus cognitifs et la régulation des états émotionnels (dont le plaisir).
- La **sérotonine**, intervenant dans la plupart des processus physiologiques et comportementaux comme le sommeil, l'apprentissage et la mémoire, la régulation des affects et de l'humeur, le contrôle de l'impulsivité et de l'agressivité, la douleur, les comportements sexuels et alimentaires.
- La **noradrénaline**, jouant un rôle majeur dans les mécanismes attentionnels et la régulation des états émotionnels et du cycle veille/sommeil.
- Les **endorphines**, intervenant dans le contrôle de différentes fonctions physiologiques (contrôle de la respiration, du système cardiovasculaire, fonctions gastro-intestinales et régulations de certaines sécrétions hormonales) ainsi que la régulation des émotions et la perception de la douleur.
- Le **glutamate**, principal neurotransmetteur activateur du SNC, jouant un rôle primordial dans les phénomènes de plasticité cérébrale.
- Le **GABA**, principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, jouant un rôle primordial dans la régulation de l'activité locale des différentes aires cérébrales (39,40).

2.1.1.2. Le circuit de la récompense

Les drogues ont toutes une même cible dans le cerveau : le « circuit de la récompense », correspondant à un ensemble de structures participant conjointement à la sensation de bien-être de l'individu.

C'est l'expérimentation animale qui a permis de mettre en évidence ce circuit puis des études récentes d'imagerie cérébrale ont confirmé l'existence de celui-ci chez l'Homme.

La notion de bien-être, voire de plaisir, n'est pas simple à définir en neurobiologie mais elle a pu être mesurée expérimentalement en 1954. A cette époque, deux chercheurs américains, J. Olds et P. Milner, ont constaté que des rats, à qui des électrodes avaient été implantées à demeure dans certaines régions cérébrales, apprenaient à appuyer sans discontinuer sur une pédale délivrant un courant électrique de faible amplitude à la pointe de l'électrode. Ils ont interprété ce comportement comme la preuve que la stimulation de certaines aires cérébrales avait une vertu récompensante. Deux sites dans le cerveau se sont révélés particulièrement impliqués : l'hypothalamus et une région profonde du mésencéphale, l'aire tegmentale ventrale.

Une dizaine d'années après cette expérience, l'aire tegmentale ventrale fut caractérisée comme la zone de localisation des neurones à dopamine. Ces cellules innervent, de façon divergente, différentes structures du cortex et des zones plus profondes (corticales et sous-corticales).

Dans les années suivantes, la conjonction de plusieurs disciplines a permis de définir une entité dénommée « circuit de la récompense », constituée de structures cérébrales en interrelation (noyau accumbens et septum, amygdale, hippocampe, cortex préfrontal) elles-mêmes sous la dépendance des neurones dopaminergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale. Autrement dit, ces neurones ont des projections vers ces différentes structures cérébrales. Le cortex préfrontal est impliqué dans la motivation, l'amygdale est considérée comme le centre des émotions et l'hippocampe serait le régulateur de la mémoire. Quant au noyau accumbens, il jouerait un rôle d'interface entre les émotions et les réponses motrices qu'il sélectionne.

Quand les neurones issus de l'aire tegmentale ventrale envoient leurs axones vers le cortex préfrontal, on parle de projections méso-corticales. Quand les neurones issus de l'aire tegmentale ventrale envoient leurs axones vers le noyau accumbens, on parle de projections mésolimbiques.

Toutes ces structures projettent sur l'hypothalamus qui régule les fonctions dites neuro-végétatives (non conscientes) de l'organisme, en produisant et distribuant la plupart des hormones vers l'ensemble du corps. L'aire tegmentale ventrale reçoit les informations de plusieurs régions cérébrales, dont l'hypothalamus, et transmet ses conclusions jusqu'au noyau accumbens et au reste du circuit de la récompense sous forme d'une modification de la libération de la dopamine. La *figure 22* présente ce circuit de la récompense.

Les neurones dopaminergiques sont particulièrement sensibles aux conditions environnementales (situations anxiogènes, stress). De plus, ils ne sont activés (essentiellement les projections mésolimbiques) que par des stimuli ayant acquis au préalable une signification à travers l'histoire et le développement de l'individu, surtout dans les domaines émotionnels et/ou motivationnels. Ces stimuli peuvent signifier un stress ou une douleur, mais également et surtout un plaisir.

La dopamine a des effets variés sur l'organisme, qui dépendent de l'endroit où elle est libérée dans le système nerveux et de la quantité libérée (décontraction musculaire, palpitation cardiaque, sentiment de plaisir). Ses effets dépendent aussi du type de drogue et de la quantité de drogue absorbée. En résumé, la dopamine joue un rôle capital dans les propriétés addictives des drogues (39,40).

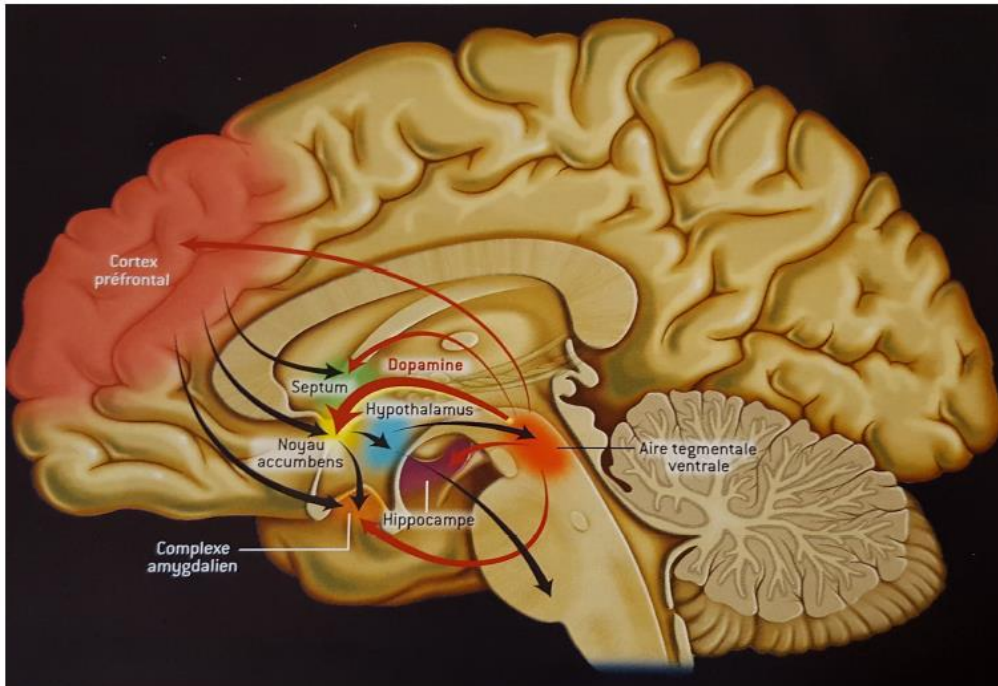


Figure 22 : Le circuit de la récompense dans le cerveau (39)

2.1.2. Etudes précliniques

Des études réalisées chez l'animal, en particulier le rat et la souris, ont permis de mettre en évidence les effets renforçants positifs d'une substance psychoactive ainsi que les modifications sur le système nerveux qui en résultent.

En France, l'évaluation de l'installation potentielle d'une pharmacodépendance chez l'animal de laboratoire fait partie des recommandations préconisées pour le développement de toute molécule active sur le SNC. Elle a pour but, en particulier, d'estimer le potentiel d'abus. Les études précliniques permettent d'évaluer ce potentiel très tôt (dès l'exposition in utero), d'utiliser une large gamme de doses et de suivre des animaux traités sur de longues périodes de vie.

L'addiction résulte de mécanismes complexes et multifactoriels. A cause de sa complexité, il n'existe pas de modèle animal parfait répliquant point par point la pathologie humaine. Cependant, essentiellement trois modèles animaux ont permis l'analyse directe du comportement addictif et des effets renforçants des drogues : la préférence de place, l'autoadministration intraveineuse et la sensibilisation comportementale (40,41).

2.1.2.1. La préférence de place

Dans ces expériences, l'animal est placé dans une cage présentant plusieurs compartiments qui se distinguent par la couleur des parois, la texture du sol et par différentes odeurs. Au cours d'une première séance, l'animal va explorer librement les divers compartiments. Dans une deuxième étape, l'animal apprend à associer les effets de la substance à un environnement spécifique : il sera confiné dans un compartiment particulier après l'administration de la substance étudiée, puis le lendemain dans un autre compartiment après l'administration du solvant (substance connue pour être non addictive). Cette étape est répétée plusieurs jours. Au cours de la troisième phase, l'animal, ne recevant plus de substance, est réintroduit dans la cage avec libre accès aux différents compartiments. Sa préférence pour le

compartiment associé à la substance étudiée révélera la valeur renforçante du produit. Ce choix de l'environnement indique une préférence de place conditionnée (41). Ces expériences sont illustrées en *figure 23* ci-dessous (39).

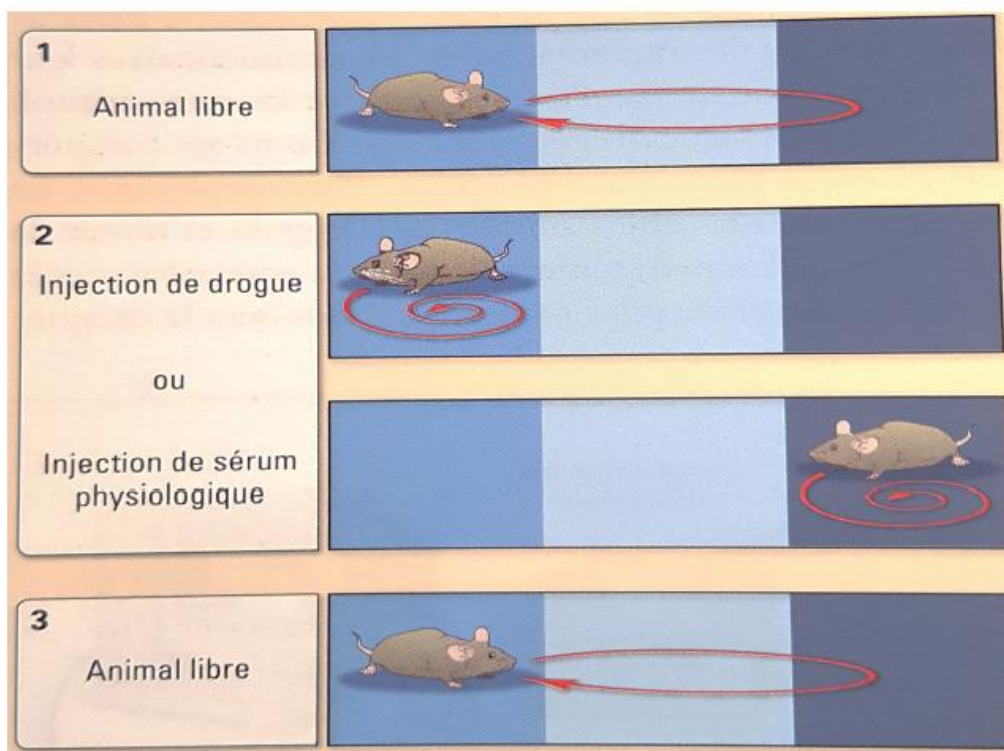


Figure 23 : La préférence de place conditionnée (39)

2.1.2.2. L'autoadministration intraveineuse

Le modèle d'autoadministration prend en compte une variable mesurable qui s'apparente à la prise compulsive de substance psychotrope observable chez des patients dépendants. Ce modèle permet de mesurer la valeur hédonique de la substance qui se manifeste par un comportement actif de l'animal en vue de se la procurer.

Les substances sont généralement introduites par voie IV à l'aide d'un cathéter implanté à demeure dans la veine jugulaire. L'animal est placé dans une cage d'expérimentation et relié à un système d'injection qu'il déclenchera à volonté par appui sur une pédale (autre façon de s'auto-administrer la substance : introduction du museau de l'animal dans un orifice de la cage). Au cours des premières séances, l'animal activera fortuitement la pédale et recevra une injection. Si les effets sont agréables, il va répéter cette action afin de s'injecter de plus en plus de produit.

Généralement, le modèle d'autoadministration d'une substance est un bon index de ses potentialités addictives chez l'Homme (40,41). La *figure 24* ci-dessous permet de mieux comprendre ce modèle d'autoadministration (39).

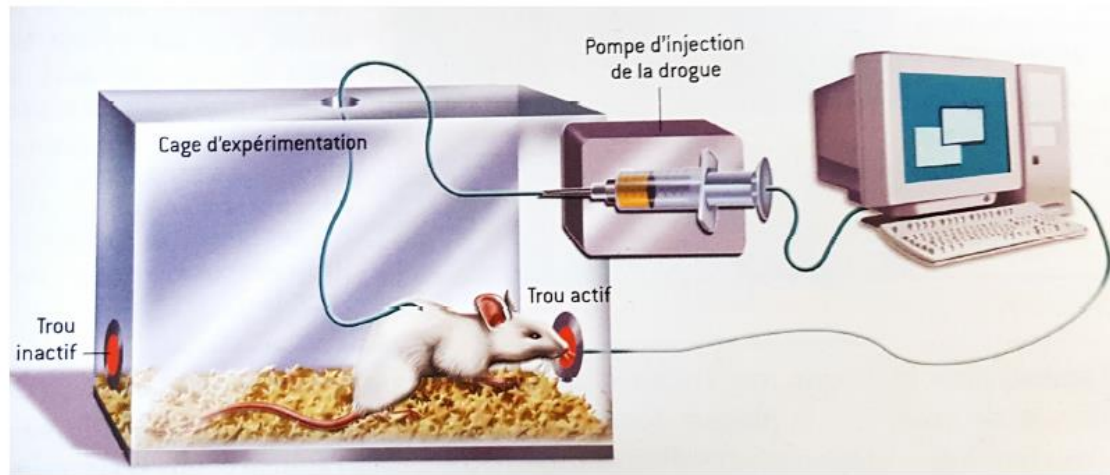


Figure 24: L'autoadministration intraveineuse (39)

2.1.2.3. La sensibilisation comportementale

Chez l'animal, les opiacés induisent une exacerbation de la transmission dopaminergique corrélée à un accroissement de l'activité locomotrice. Cette hyperactivité augmente progressivement au cours d'injections successives d'une même quantité de produit. Tout se passe comme si l'organisme réagissait au produit de façon de plus en plus intense au fur et à mesure des différentes injections. Il n'est pas exclu que les modifications qu'entraîne chaque injection soient « mémorisées » (sur le plan cellulaire) de telle façon que l'injection suivante ait davantage d'effet. C'est ce phénomène que l'on nomme sensibilisation comportementale. La sensibilisation peut également être induite par le stress, et intervenir dès la seconde exposition au stress, stimulus « signifiant » qui active le système dopaminergique.

D'autre part, il existe des sensibilisations croisées entre certains produits, ce qui suggère l'existence de mécanismes communs. Par exemple, les opiacés, l'amphétamine et la cocaïne présentent une sensibilisation croisée : l'injection d'un produit entraîne une sensibilisation aux autres produits, et réciproquement. Par ailleurs, il existe des sensibilisations croisées entre le stress et de nombreuses substances : l'exposition à des facteurs de stress sensibiliserait donc l'animal à l'action ultérieure des drogues, cette sensibilisation affectant en premier lieu les neurones à dopamine, en particulier les projections mésolimbiques.

De plus, il est important de souligner que ces processus de sensibilisation, qui paraissent a priori purement neurobiologiques, sont soumis à des facteurs environnementaux puisqu'ils semblent totalement dépendants des conditions dans lesquelles les différentes injections « sensibilisantes » ont été réalisées. Par exemple, un animal qui présente une sensibilisation à la morphine à la suite d'injections répétées dans sa cage habituelle, réagira à une nouvelle injection comme s'il s'agissait de la première injection si celle-ci est effectuée dans un nouvel environnement.

Au total, divers événements (stress, rencontres répétées avec la substance, facteurs environnementaux) peuvent induire une adaptation fonctionnelle des voies dopaminergiques (mésolimbiques) (40).

2.1.3. Opioïdes : circuits cérébraux, mécanismes cellulaires et moléculaires

Les opiacés agissent au niveau cérébral en altérant le fonctionnement du circuit de la récompense et, de manière plus générale, en modifiant l'activité de toutes les structures supérieures.

Les opiacés, malgré leur rôle de calmant voire de sédatif, ne diminuent pas l'activité de toutes les structures cérébrales. Certes, ils inhibent la douleur, mais entraînent parallèlement des effets complexes comportementaux et récompensants.

Les expériences d'autoadministration et de préférence de place réalisées chez l'animal ont mis en évidence que les opiacés ont plusieurs cibles dans le circuit de la récompense : l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens principalement, mais aussi l'amygdale et l'hypothalamus. Ces structures jouent un rôle important dans les effets récompensants des opiacés.

Les opiacés agissent sur les récepteurs aux peptides opioïdes endogènes, provoquant indirectement l'activation des neurones libérant la dopamine.

Des expériences d'autoadministration locale ont montré que, lorsque ces peptides sont administrés localement dans l'aire tegmentale ventrale, ils entraînent les mêmes conséquences comportementales que la drogue. Les neurones sécrétant naturellement ces peptides seraient donc impliqués dans les situations récompensantes chez l'animal, tout comme le système dopaminergique.

Ainsi, le mode d'action des opiacés consiste en la liaison de la drogue sur les récepteurs aux opioïdes endogènes. Au niveau de l'aire tegmentale ventrale, la fixation de la drogue se fait sur des neurones GABA dont le rôle est d'inhiber les neurones dopaminergiques. En présence d'opiacés, leur activité diminue, ce qui désinhibe les neurones à dopamine. Le résultat est une augmentation de l'activité électrique de ces derniers et une plus forte libération de dopamine au niveau des terminaisons, d'où la sensation de plaisir créée (*figure 25*). De plus, au niveau du noyau accumbens, les opiacés augmentent la libération de dopamine dans le système limbique après activation des récepteurs opioïdes (11,39).

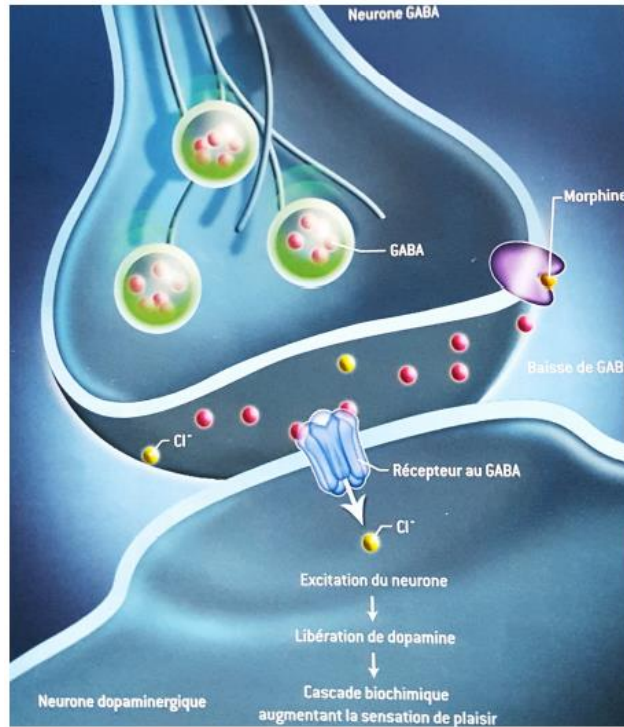


Figure 25 : Action des opiacés au niveau cérébral (39)

Enfin, comme cela a été abordé en première partie de cette thèse, il existe principalement trois familles de récepteurs opioïdes : μ , κ et δ . Ces derniers n'ont pas la même affinité pour les peptides endogènes et pour les opiacés, du fait qu'ils n'ont pas exactement la même structure tridimensionnelle.

Ainsi, les scientifiques ont réalisé des animaux « knock-out » (dépourvus génétiquement de l'un ou l'autre de ces récepteurs) puis ils les ont étudiés afin de comprendre le rôle de chaque famille dans l'action des opiacés :

- Les souris sans récepteurs μ ne répondent plus aux opiacés. Elles ne s'administrent plus la drogue et n'apprennent pas le conditionnement de préférence de place. Les autres effets comportementaux (locomotion, analgésie) ne se manifestent pas non plus chez ces animaux, démontrant l'importance primordiale de ce récepteur dans l'action des opiacés.
- Les souris sans récepteurs κ présentent une diminution des phénomènes de dépendance aux opiacés. Cependant, les animaux manifestent toujours des réponses motrices à la drogue et une augmentation de la perception douloureuse : c'est l'hyperalgie.
- Les souris sans récepteurs δ semblent avoir des réactions motrices plus importantes aux opiacés et paraissent plus anxieuses et déprimées. Le phénomène de tolérance est atténué.

En résumé, les différentes familles de récepteurs sont toutes impliquées dans les réponses aux opiacés, mais de façon distincte. Les substituts actuels des opiacés (buprénorphine, méthadone) sont d'ailleurs des ligands plus ou moins spécifiques de ces récepteurs et diminuent le phénomène de manque en rendant le sevrage plus progressif (39).

2.2. Définition et caractéristiques du syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage correspond à un ensemble de symptômes se regroupant de diverses manières et dont la gravité est variable. Ces symptômes surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance.

L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la nature et de la dose de la substance consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. En règle générale, les caractéristiques d'un syndrome de sevrage sont à l'opposé de celles d'une intoxication aiguë. Le syndrome de sevrage peut se compliquer de convulsions (42).

Au niveau neurologique, le syndrome de sevrage aux opioïdes est lié à une hyperréactivité noradrénergique du locus coeruleus secondaire à une levée du frein opiacé. En effet, les endorphines, se fixant sur les récepteurs présynaptiques, bloquent la neurotransmission noradrénergique du locus coeruleus. L'usage chronique d'opiacés provoque, par feed-back négatif, une hypersensibilisation à la noradrénaline. La perte du frein opiacé entraîne une hypernoradrénergicité et le syndrome de sevrage. En quelques jours, les récepteurs présynaptiques étant libres, provoquent, par feed-back positif, une augmentation de la sécrétion des endorphines et une baisse de l'excrétion de noradrénaline, d'où une atténuation de la symptomatologie.

Au niveau clinique, le syndrome de sevrage opiacé comprend des symptômes dopaminergiques (le désir de consommer), des symptômes adrénergiques et une composante algique endorphinique. Les signes apparaissent dans les 6 à 10 heures qui suivent la dernière prise. Ils s'aggravent progressivement en 2 à 4 jours, avant de régresser partiellement en une semaine.

Les premiers signes de sevrage sont : bâillements, mydriase, rhinorrhée, sueurs et larmoiements. Dans un deuxième temps apparaissent : agitation, anxiété, insomnie, tremblements, myoclonies, douleurs musculaires et articulaires, alternance de bouffées de chaleur (avec vasodilatation) et de frissons (avec piloérection), anorexie, nausées et vomissements, diarrhées, crampes abdominales, éjaculations spontanées, polypnée, tachycardie et hypertension. En l'absence de traitement, le tableau peut évoluer vers un syndrome confusionnel (43).

2.3. Facteurs de risque de dépendance

Comme pour l'ensemble des addictions, la dépendance aux opiacés résulte de l'interaction entre de nombreux déterminants : des facteurs individuels, des facteurs liés à la substance et des facteurs environnementaux.

2.3.1. Facteurs individuels

Tous les usagers de substances psychoactives ne deviennent pas dépendants, ce qui suggère l'existence de facteurs individuels de vulnérabilité et de résistance (31).

2.3.1.1. Facteurs psychopathologiques

La recherche de sensations, de nouveauté, les troubles anxieux ou dépressifs pourraient être particulièrement impliqués dans le risque de dépendance aux opiacés. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de mettre en évidence des facteurs psychopathologiques spécifiques de cette dépendance.

La recherche de sensations correspond au besoin d'expériences nouvelles, complexes et variées ainsi qu'à la volonté de prendre des risques physiques et sociaux pour avoir de telles expériences, afin de maintenir un niveau optimal élevé d'activation cérébrale. Ce trait de personnalité est davantage retrouvé chez les consommateurs de substances psychoactives que chez les non-consommateurs. De plus, cette recherche de sensations prédit l'usage de différents types de substances psychoactives (polyconsommation).

Les troubles de la personnalité apparaissent moins comme des facteurs de risque spécifiques. Leur prévalence chez les sujets dépendants aux opiacés se situe entre 35 et 66%. Les troubles de la personnalité les plus fréquents sont la personnalité antisociale mais aussi la personnalité histrionique, borderline et narcissique. Ces personnalités sont dominées par l'impulsivité et la labilité affective. Malheureusement, le manque d'études prospectives empêche de définir un lien de causalité entre dépendance et personnalité.

Parmi les troubles psychiatriques associés, les troubles de l'humeur et les troubles anxieux sont les plus fréquents :

- Les troubles anxieux, en particulier les troubles phobiques, précèdent le plus souvent les conduites addictives. Cependant, les troubles anxieux et dépressifs peuvent être des causes ou des conséquences de la dépendance.
- Les troubles de l'humeur sont le plus souvent secondaires à l'addiction, mais représentent également un facteur de vulnérabilité pour l'usage et la dépendance. Les opiacés ont généralement un effet positif sur l'humeur dans un premier temps, pour susciter, lors d'un usage chronique, un effet négatif entraînant des manifestations anxieuses et dépressives (43).

2.3.1.2. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques ne sont pas spécifiques de la dépendance aux opiacés.

Des études d'épidémiologie génétique ont montré que le risque de dépendance chez les sujets apparentés est fortement augmenté lorsque le sujet étudié présente une dépendance. Ces résultats vont dans le sens d'une « co-agrégation » familiale des différentes dépendances.

La vulnérabilité d'origine génétique reposerait sur des associations variées d'altérations affectant de nombreux gènes, chaque modification étant par elle-même inopérante. Parmi ces gènes, certains sont impliqués dans le système dopaminergique, sans que l'on puisse confirmer l'existence d'un gène spécifique. Ainsi, l'allèle A1 du gène du récepteur à la dopamine DRD2 semble constituer, au moins pour certains, un facteur de risque d'addiction via la « recherche d'expériences » au sens large et des comportements impulsifs ou compulsifs (43,44).

2.3.1.3. Autres facteurs individuels

D'autres facteurs tels que l'âge, le sexe, l'histoire de vie, les traits de personnalité ou les pathologies psychiatriques peuvent influencer le risque de dépendance. Par

exemple, le sexe masculin, l'anxiété ou la faible estime de soi constituent des facteurs de vulnérabilité (31).

2.3.2. Facteurs liés à la substance

Les caractéristiques de la substance psychoactive consommée peuvent constituer un facteur de risque de dépendance. En effet, les propriétés pharmacologiques et le mode d'administration de celle-ci vont avoir un impact sur son potentiel addictif. En règle générale, plus l'action de la substance est rapide (administration par voie IV ou pulmonaire), plus le potentiel addictif est important. De plus, la pureté, le prix, la disponibilité de la substance ainsi que la réglementation, variable selon les pays, jouent un rôle primordial dans le risque de dépendance (31,43).

2.3.3. Facteurs environnementaux

Les facteurs de risque environnementaux peuvent être familiaux (consommation familiale, attitude des parents face à la consommation), socio-économiques (précarité, exclusion sociale) ou culturels. La volonté d'appartenance à un groupe social (« effet groupe ») a une influence importante, surtout chez les adolescents. Généralement, la dépendance concerne des populations urbaines issues de milieux socio-économiques défavorisés, où les hommes sont plus représentés que les femmes (31,43).

Le stress joue également un rôle dans le risque de dépendance aux opiacés. En effet, le stress déclenche l'envie de substances addictives, à travers la volonté de soulager un état de tension et de procurer un effet euphorisant. Il augmente le risque de rechute chez les sujets dépendants. De plus, il a été montré un lien entre stress précoce, états de détresse chronique, faible support parental et social et une augmentation du risque de consommer des substances addictives chez l'Homme.

En revanche, les mécanismes sous-tendant l'association entre stress et dépendance restent mal compris. Les données issues des modèles animaux soulignent la dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien comme facteur de vulnérabilité pour la consommation et la dépendance. L'activation de l'axe du stress (par exemple l'activation du corticotropin-releasing factor qui stimule la sécrétion de l'ACTH puis du cortisol) augmente la neurotransmission dopaminergique dans les régions mésolimbiques. Le stress peut induire, en particulier chez les sujets vulnérables, des modifications du système de récompense à l'origine d'une plus grande sensibilité aux effets renforçateurs des drogues (43).

Ainsi, en résumé, le développement d'une dépendance correspond donc à l'interaction entre un individu, un produit et un environnement.

Remarque

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence différents facteurs de risque de développer une dépendance aux opioïdes, dans le cadre du traitement de la douleur chronique non cancéreuse :

- L'âge : dans certaines études, l'âge inférieur à 42 ans constitue un facteur de risque d'abus d'opioïdes. A l'inverse, l'âge supérieur à 65 ans semble être un

facteur protecteur. Par ailleurs, l'exposition précoce aux opioïdes (avant 13 ans) est aussi un facteur de risque.

- Le sexe : il n'existe pas de différence de prévalence de dépendance aux opioïdes entre hommes et femmes. Cependant, le profil est différent : chez les femmes, la dépendance s'inscrit dans un contexte de détresse psychologique et, chez les hommes, dans un contexte de polyconsommation.
- Les pathologies psychiatriques et les troubles de la personnalité.
- Les antécédents traumatiques (agressions, abus sexuels).
- Les antécédents ou existence de troubles du comportement alimentaire.
- Les antécédents personnels et familiaux d'abus de substances psychoactives.
- Les antécédents d'automédication.
- Le craving : il serait un symptôme précoce de dépendance et permettrait de différencier un patient douloureux chronique tolérant d'un patient dépendant.
- L'intensité de la douleur (31).

2.4. Actualités récentes

Comme nous l'exposerons en troisième partie de cette thèse, la dépendance aux opioïdes est particulièrement importante aux Etats-Unis, générant une crise des opiacés sans précédent dans ce pays. Or, ces dernières années, nous constatons une multiplication du nombre de plaintes déposées contre les laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces médicaments contre la douleur, les accusant d'avoir poussé à la consommation d'opioïdes via divers moyens de promotion, sans mettre en garde sur leurs effets secondaires et le risque de forte dépendance.

Ainsi, le groupe pharmaceutique Johnson & Johnson a été condamné en août 2019 à payer 572 millions de dollars (environ 515 millions d'euros) à l'Etat de l'Oklahoma pour sa responsabilité dans la crise des opioïdes. C'est la première fois aux Etats-Unis qu'un jugement civil sanctionne un laboratoire pharmaceutique pour cette crise ayant fait des dizaines de milliers de morts par overdose. Le juge s'est appuyé sur une loi contre les nuisances publiques, habituellement utilisée pour la mise en danger de la sécurité publique par des personnes et entreprises. Il a estimé que le laboratoire Janssen, division pharmaceutique de Johnson & Johnson, avait adopté des pratiques « trompeuses de marketing et de promotion des opiacés », causant une crise de la dépendance à ces médicaments antidouleurs, ainsi que des morts par overdose et une hausse des syndromes d'abstinence néonatales dans l'Etat, à savoir quand un bébé naît dépendant à la drogue du fait d'y avoir été exposé pendant la grossesse. Cette amende permettra de financer des programmes pour traiter la dépendance des victimes de l'Etat et pallier plus largement à la crise.

Le groupe pharmaceutique a fait appel de la décision et a rappelé que ses médicaments ne représentaient que 1% du marché des opioïdes aux Etats-Unis. Les opioïdes commercialisés par Janssen sont le comprimé à libération immédiate Nucynta®, à base de tapentadol, et le patch Duragésic®, contenant du fentanyl. Initialement, le patch était prescrit aux patients cancéreux pour des douleurs aiguës. Mais le laboratoire est poursuivi pour avoir créé la demande par une importante campagne auprès des médecins via des moyens marketing, des financements de

recherche et des évènements d'éducation et de formation. Janssen aurait réussi, au fil des années, à les convaincre que ses médicaments ne créaient pas de dépendance. Le terme « pseudo-addiction » était utilisé par l'industrie pharmaceutique pour persuader les médecins que les patients présentant des signes d'addiction, par la demande de doses d'opiacés de plus en plus fortes ou par une visite chez le médecin avant l'épuisement théorique de l'ordonnance précédente, ne souffraient pas véritablement d'addiction mais plutôt de sous-traitement de la douleur. La solution était donc de prescrire plus d'opioïdes à ces patients.

De la même manière, plusieurs laboratoires ont été poursuivis par l'Etat de l'Oklahoma mais ces derniers ont préféré régler l'affaire à l'amiable. C'est le cas du groupe Purdue Pharma commercialisant un des plus connus des opioïdes mis en cause, l'Oxycontin®, qui a réglé 270 millions de dollars avant le procès. Le laboratoire israélien Teva a aussi négocié un règlement à 85 millions de dollars (45–47).

Par ailleurs, en janvier 2020, le patron et fondateur du laboratoire Insys Therapeutics a été reconnu coupable d'association de malfaiteurs et condamné à une peine de 5 ans et demi de prison. Ce dernier a joué un rôle central dans un système de pot-de-vin consistant à soudoyer les médecins afin qu'ils prescrivent les médicaments de son laboratoire : il cherchait à augmenter les ventes de son spray au fentanyl. Cette décision est la première condamnation d'un patron de laboratoire (48)

Les procès contre l'industrie pharmaceutique américaine sont loin d'être terminés puisque près de 2000 plaintes ont été déposées par des Etats ou des collectivités locales contre des entreprises pharmaceutiques mises en cause dans la crise des opioïdes aux Etats-Unis et sont en attente de réponses (45–47).

III. Usages détournés des opioïdes

3.1. Profils et pratiques des usagers des CAARUD en 2015

3.1.1. Contexte et généralités

En France, on retrouve des établissements médico-sociaux destinés à accueillir des usagers de drogues : ce sont les **Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD)**. Ils ont été créés par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et ont pour mission d'assurer des actions de réduction des risques et des dommages à destination des consommateurs de substances psychoactives.

Leurs principaux objectifs sont de limiter l'impact des usages sur la santé, d'informer sur les risques liés aux produits et aux pratiques mais aussi de favoriser l'accès aux droits et aux soins des personnes qu'ils reçoivent.

Afin de disposer d'indicateurs descriptifs des usagers pris en charge et de contribuer à mieux adapter les réponses des professionnels et des pouvoirs publics aux évolutions des besoins de cette population, la circulaire du 2 janvier 2006 prévoit la réalisation d'une enquête nationale auprès des usagers accueillis, dite « ENA-

CAARUD ». Un questionnaire est complété lors d'un entretien mené par un intervenant du CAARUD avec un usager. Puis, l'ensemble des questionnaires est retourné à l'OFDT par les CAARUD. Ainsi, en 2015 a eu lieu la cinquième édition, après celles effectuées en 2006, 2008, 2010 et 2012.

En 2015, les opioïdes faisaient partis des produits les plus consommés par les usagers des CAARUD au cours du mois précédant l'enquête (avec le cannabis et l'alcool).

En termes de fréquence d'utilisation, les opioïdes les plus consommés de façon journalière sont les Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO), à savoir la méthadone (75%) et la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) (81%). Le sulfate de morphine est utilisé quotidiennement dans 48% des cas. Quant à la codéine, elle est consommée le plus souvent moins d'une fois par semaine (52%).

L'enquête de 2015 montre que l'usage de sulfate de morphine et celui de codéine ont augmenté, en comparaison aux données récoltées en 2012 (49).

3.1.2. Particularités de l'enquête de 2015

Cette enquête a fait l'objet d'une investigation plus approfondie sur les consommations de médicaments opioïdes, avec des questions pour éclairer les mésusages à travers le mode d'usage, les effets recherchés et l'obtention ou non par prescription de chacune des molécules.

Dans le tableau ci-dessous sont présentés les modes d'usage des opioïdes au cours du dernier mois avant l'enquête.

	Injection	Snif	Inhalation vapeurs/fumée	Voie orale
Sulfate de morphine	89%	7%	-	12%
Codéine	1%	-	3%	98%
Autres médicaments opioïdes	20%	4%	3%	78%
BHD	46%	21%	7%	51%
Méthadone	3%	1%	-	98%

Tableau 3 : Modes d'usage des opioïdes au cours du dernier mois avant l'enquête (49)

Par exemple, sur 100 usagers récents de sulfate de morphine, 89 l'ont injecté, 7 l'ont sniffé et 12 l'ont inhalé. Le total est supérieur à 100% en raison de l'utilisation possible de plusieurs modes par un même consommateur.

A noter qu'en 2015, la pratique de l'injection de sulfate de morphine était en augmentation alors qu'elle avait reculé entre 2008 et 2012. Il faut donc veiller au partage de seringue, vecteur majeur de transmission du VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine), VHB et VHC (Virus de l'hépatite B et C).

Les effets recherchés lors de la consommation des opioïdes au cours du dernier mois avant l'enquête sont exposés dans le tableau page suivante.

	Pour se défoncer	Arrêter/diminuer sa consommation ou se soigner	Pour gérer une descente	Pour gérer le manque en raison de l'absence du produit préféré
Sulfate de morphine	51%	34%	9%	28%
Codéine	19%	67%	8%	21%
Autres médicaments opioïdes	32%	49%	10%	26%
BHD	13%	66%	8%	32%
Méthadone	4%	74%	4%	32%

Tableau 4 : Effets recherchés lors de la consommation des opioïdes au cours du dernier mois avant l'enquête (49)

Par exemple, sur 100 usagers récents de codéine, 19 l'ont consommée pour « se défoncer », 67 pour arrêter ou diminuer leur consommation ou pour se soigner, 8 pour gérer une descente et 21 pour gérer le manque d'un autre produit. Le total est supérieur à 100% en raison de plusieurs effets potentiellement recherchés par un même consommateur.

Comme indiqué précédemment, la consommation récente de médicaments codéinés a augmenté en 2015 par rapport à l'enquête de 2012. De plus, on constate une reprise très progressive de l'utilisation de codéine comme produit substitutif (prise en grande quantité), alors que cette consommation avait reflué jusqu'à la fin des années 2000 avec la diffusion des TSO.

Concernant le cadre de prescription des opioïdes, le tableau ci-dessous présente la répartition entre l'obtention sur prescription et celle hors prescription, au cours du dernier mois avant l'enquête.

	Hors prescription	Sur prescription
Sulfate de morphine	62,9%	42,0%
Codéine	44,2%	58,5%
Autres médicaments opioïdes	44,2%	58,3%
BHD	24,4%	79,9%
Méthadone	19,9%	81,6%

Tableau 5 : Cadre de prescription des opioïdes au cours du dernier mois avant l'enquête (49)

Par exemple, sur 100 usagers récents de BHD, 24 l'ont obtenu hors prescription et 80 sur prescription. Le total est supérieur à 100% car un même consommateur peut obtenir le produit à la fois dans le cadre d'une prescription et en dehors (49).

3.1.3. Evolution des consommations d'opioïdes en 2015

L'enquête de 2015 présente l'évolution des consommations d'opioïdes au cours du mois précédant l'enquête entre 2008 et 2015 via le graphique page suivante.

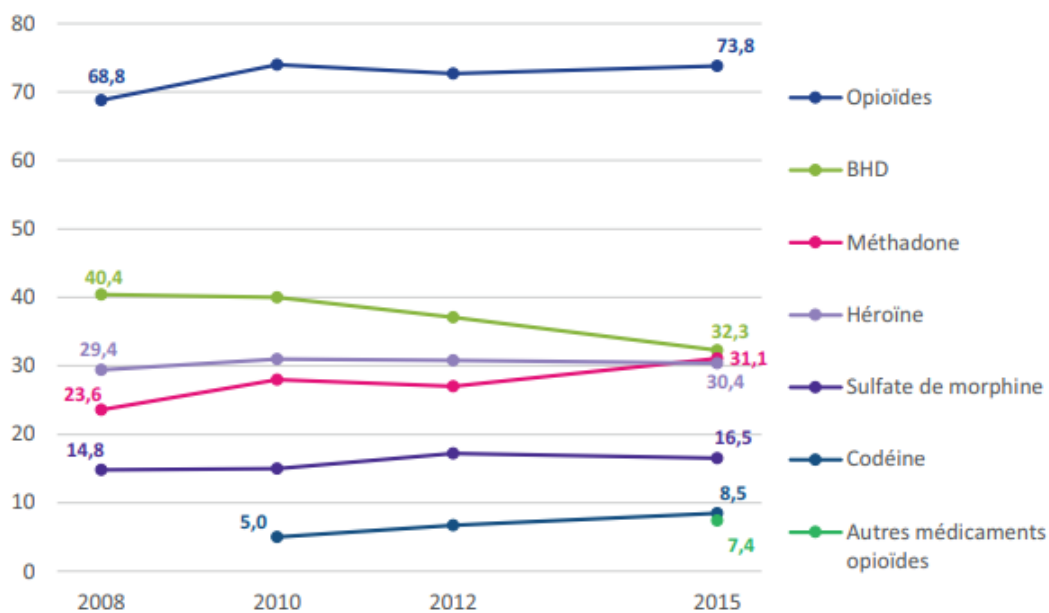


Figure 26 : Evolution des consommations d'opioïdes au cours du mois précédant l'enquête par les usagers des CAARUD, entre 2008 et 2015 (49)

D'abord, de manière générale, la consommation d'opioïdes a augmenté entre 2008 et 2015, passant de 68,8% à 73,8% des usagers des CAARUD.

Comme il a été mentionné au début de cette partie, les consommations de sulfate de morphine ont également augmenté entre 2008 et 2015.

A propos des TSO, l'usage de méthadone continue de progresser au détriment de la BHD. Ceci s'explique en partie par le fait que cette molécule est davantage prescrite dans le cadre d'un TSO. Toutefois, la BHD reste l'opioïde le plus consommé durant le mois précédant l'enquête (32,3%) même si la prévalence d'usage récent est en baisse par rapport à 2008 (40,4%).

Parmi les usagers de BHD dans le mois, 77,4% indiquent bénéficier d'un suivi médical dans le cadre d'un TSO impliquant la BHD. Parmi ceux qui indiquent avoir obtenu tout ou partie de la BHD consommée dans le mois par prescription, 93,7% déclarent suivre un TSO par BHD. Ainsi, seule une faible part des usagers indiquent obtenir des prescriptions ponctuelles ou considérer qu'ils ne sont pas dans un cadre thérapeutique ou de suivi médical. Enfin, 6,9% des usagers en traitement par BHD l'ont obtenue partiellement ou totalement hors prescription.

Néanmoins, la BHD fait fréquemment l'objet d'usages non conformes à ce qui est attendu dans le cadre thérapeutique, y compris lorsque ses usagers sont impliqués dans un TSO sous supervision médicale : 62,0% seraient dans une situation au moins ponctuelle d'usage non conforme.

Par ailleurs, il y aurait davantage d'usages détournés de la BHD parmi les jeunes selon l'enquête : en effet, les moins de 25 ans sont, certes, moins nombreux à en avoir pris dans le mois (22,4% contre 33,8% des 35 ans et plus) et à une moindre fréquence mais, quand ils l'ont fait, c'est plus souvent par injection au dépend de la voie orale (respectivement 41,9% et 55,8% contre 57,1% et 39,8% après 34 ans).

Parmi les usagers de méthadone dans le mois, 78,8% indiquent bénéficier d'un suivi médical dans le cadre d'un TSO impliquant la méthadone. Parmi ceux qui indiquent avoir obtenu tout ou partie de la méthadone consommée dans le mois par prescription, la quasi-totalité (95,5%) déclare suivre un TSO par méthadone. Par ailleurs, seuls 3,1% des usagers en traitement par méthadone l'ont obtenue partiellement ou totalement hors prescription.

A la différence de la BHD, la méthadone conserve un statut de médicament et fait moins souvent l'objet d'usage non conforme, particulièrement par ceux qui suivent un TSO dans un cadre médical : seuls 6,8% de ces usagers sont concernés, soit 9 fois moins que pour la BHD.

Parmi les usagers de sulfate de morphine dans le mois, seuls 23,8% indiquent bénéficier d'un suivi médical dans le cadre d'un TSO impliquant le sulfate de morphine (elle ne dispose cependant pas d'AMM dans cette indication). Cela confirme donc l'importance des usages non conformes par le public des CAARUD en 2015, quels que soient le sexe et l'âge.

Les plus de 34 ans sont moins souvent consommateurs de ce produit (13,6% contre 21,3% des 25-34 ans) mais tendent à le faire plus souvent par voie orale, celle prévue dans l'AMM (16,5% contre 7,6%) (49).

3.2. Evolutions récentes (2018-2019) des usages détournés d'opioïdes

Malgré des signalements croissants, les opioïdes mis sur le marché au cours des vingt dernières années, qu'ils soient faibles (tramadol) ou forts (oxycodone et fentanyl), conservent une place restreinte dans les consommations des usagers de drogues et dans les complications sanitaires afférentes. En 2017, une petite enquête avait montré que le tramadol, tout comme la codéine, pouvait être utilisé pour compléter ou remplacer un TSO, par des usagers ne faisant pas appel au système de soins. Toutefois, ce ne sont pas des produits spécialement recherchés.

Si l'oxycodone suscite peu d'intérêt parmi les usagers de drogues, des mésusages des patchs de fentanyl (surtout par mâchage) sont régulièrement signalés, essentiellement chez des migrants d'Europe de l'Est. Les autres usagers apprécient moins ses effets que ceux de l'héroïne ou de la morphine. Un seul cas de vente, anecdotique, a été repéré en France.

Les usagers restent donc plutôt tournés vers les opioïdes « classiques » qu'ils maîtrisent : médicaments de substitution, très accessibles en France, héroïne et Skenan®. Méthadone (37% en 2017) et héroïne (25%) sont à l'origine de la majorité des surdoses.

De plus, les usagers font preuve d'une grande méfiance à l'égard des opioïdes de synthèse vendus sur internet (dérivés du fentanyl ou non) ainsi que le fentanyl vendu hors circuit pharmaceutique. En effet, ils sont jugés trop dangereux à cause de dosages trop délicats à manier et sans véritable intérêt en termes d'effets.

Au total, 26 cas d'intoxications dont 7 mortelles ont été recensés en France entre 2015 et 2018, dont la moitié est confirmée par des analyses toxicologiques. Par ailleurs, deux épisodes de cas groupés (7 intoxications dont 4 mortelles), survenus entre 2016 et 2017, pourraient s'inscrire dans le cadre d'une petite revente d'opioïdes de synthèse achetés sur le darknet. Ainsi, les cas cliniques connus

suggèrent une diffusion de ces produits majoritairement parmi des usagers dont la consommation d'opioïdes est avérée, parfois fortement tolérants, ou plus rarement des usagers exposés à leur insu à un produit coupé par un fentanylloïde (50).

3.3. Un exemple d'usage détourné des opioïdes : le « purple drank »

Parmi les nombreux usages détournés des opioïdes, nous allons nous intéresser à un phénomène apparaissant chez les adolescents et les jeunes adultes : le « purple drank ».

3.3.1. Généralités

Le « purple drank » est une boisson violette, également appelée « lean », « syrup », « sizzurp », « Texas tea », « barre », « drank » ou « purple stuff ».

C'est un mélange de plusieurs produits :

- Un sirop contre la toux, généralement à base de codéine ou, parfois, à base de dextrométhorphan, tous deux étant des agonistes opioïdes.
- Un sirop à base de prométhazine, un antihistaminique ayant des effets sédatifs.
- Un soda ou une boisson énergisante, comme le Sprite, le Mountain dew ou le Red bull, utilisé comme diluant.
- Et éventuellement des bonbons « chimiques » comme les Jolly Rancher pour le goût et la couleur.

On retrouve des recettes sur les sites de cocktails ainsi que des conseils de consommation sur des forums en ligne sur Internet.

Ce breuvage s'est fait connaître dans les années 1960-1970 à Houston au Texas où il était consommé par les accros au crack souffrant de toux chroniques.

Il est ensuite devenu populaire dans les années 1990, notamment grâce au producteur de rap américain, DJ Screw, natif de Houston et mort en novembre 2000 d'une overdose de codéine. D'autres rappeurs ont fait la promotion du « purple drank » dans leurs textes et leurs clips musicaux dans les années 1990 et 2000 comme Eminem, Kanye West ou encore Lil Wayne. D'ailleurs, certaines stars (rappeurs, athlètes) se sont retrouvés face à la justice ou à l'hôpital à cause de l'usage abusif de ce mélange.

La consommation de cette boisson induit un état de « défonce », lié aux propriétés sédatives des médicaments utilisés. En effet, l'abus de codéine entraîne une euphorie et une somnolence alors que la prométhazine renforce les effets sédatifs de la codéine (léthargie).

Certains consommateurs associent le « purple drank » à de l'alcool, du cannabis ou à d'autres drogues, l'objectif étant de potentialiser les effets psychotropes mais cela induit également une augmentation des risques d'intoxication liés à cette consommation, pouvant aller jusqu'à la détresse respiratoire et au coma.

Depuis le début des années 1990, plusieurs cas d'abus de « purple drank » ont été constatés dans des pays comme l'Inde, le Japon, la Chine, les Etats-Unis et, aujourd'hui, la France (51–53).

3.3.2. Etudes réalisées aux Etats-Unis

Dans les années 2000, peu d'études ont été réalisées au sujet du « purple drank » et elles se sont limitées à Houston, au Texas. Elles ont montré que les afro-américains faisaient partis des grands consommateurs de « purple drank » et que leur consommation était associée à une activité sexuelle marquée, l'utilisation d'autres drogues et l'écoute de musique hip-hop.

Une autre étude effectuée sur 61 étudiants du Texas révélait que ces derniers pensaient que l'utilisation abusive de sirops contre la toux était « cool ».

Également, une étude réalisée sur un échantillon d'afro-américains utilisateurs de crack et de cocaïne a dévoilé que la consommation abusive de sirop à base de codéine était associée à un faible niveau d'éducation, un âge jeune, une probabilité plus élevée de négocier des relations sexuelles contre de l'argent, d'utiliser de la marijuana et du PCP (phencyclidine) et d'avoir des partenaires sexuels multiples.

Enfin, une étude datant de 2010 indiquait une relation entre un stress post-traumatique lié au passage de l'Ouragan Ike en 2008 à Houston et l'utilisation de sirop à base de codéine chez les hommes africains vivant en Amérique.

Par ailleurs, une étude plus récente a été menée dans une grande université du Sud-est des Etats-Unis entre l'automne 2011 et le printemps 2012. Elle avait pour but de déterminer la prévalence ainsi que les caractéristiques des utilisateurs de « purple drank » parmi un échantillon de 2349 étudiants.

Les étudiants ont donc rempli un questionnaire comportant une seule question évaluant le mésusage de sirops à base de codéine : « Avez-vous déjà consommé du « purple drank » ou un mélange de sirop antitussif avec de l'alcool ? ». Ils devaient y répondre par « oui » ou « non ».

Le tableau page suivante présente les résultats de cette étude :

Characteristics	N (%)	Users % (N)	Non-users % (N)	p-value
Gender				
Male	1136 (48.4%)	9.3% (105)	90.7% (1028)	p < .001
Female	1210 (51.6%)	3.9% (47)	96.1% (1162)	
Race				
White	1574 (68.9%)	6.1% (96)	93.9% (1478)	p = .001
African-American	557 (24.4%)	5.4% (30)	94.6% (526)	
Hispanic	64 (2.8%)	15.6% (10)	84.4% (54)	
Asian	20 (0.9%)	5.1% (1)	94.7% (18)	
Native American	70 (3.1%)	14.7% (10)	85.3% (58)	
Age				
17-19	1214 (51.9%)	6.2% (75)	93.8% (1138)	p = .913
20-22	951 (40.7%)	7.0% (66)	93.0% (883)	
23-25	95 (4.1%)	6.3% (6)	93.7% (89)	
26 or older	77 (3.3%)	6.6% (5)	93.4% (71)	
Class year				
Freshman/sophomore	1619 (70.0%)	6.5% (105)	93.5% (1511)	p = .907
Junior/senior	695 (30.0%)	6.6% (46)	93.4% (648)	
GPA				
3.01-4.0	1025 (43.6%)	5.1% (52)	94.9% (972)	p < .001
2.01-3.0	828 (35.2%)	8.4% (69)	91.6% (757)	
1.01-2.0	143 (6.1%)	9.9% (14)	90.1% (128)	
0.0-1.0	14 (0.6%)	28.6% (4)	71.4% (10)	
No GPA	339 (14.4%)	3.8% (13)	96.2% (326)	
Student athlete				
No	2222 (94.6%)	6.5% (145)	93.5% (2073)	p = .679
Yes	125 (5.3%)	5.6% (7)	94.4% (118)	
Fraternity/sorority				
No	1978 (84.3%)	6.4% (127)	93.6% (1847)	p = .807
Yes	369 (15.7%)	6.8% (25)	93.2% (344)	
Employed				
No	1646 (70.1%)	6.6% (109)	93.4% (1535)	p = .909
Part-time	622 (26.5%)	6.1% (38)	93.9% (582)	
Full-time	79 (3.4%)	6.3% (5)	93.7% (74)	
Home location				
Rural	949 (41.2%)	4.0% (38)	96.0% (911)	p < .001
Suburban	1078 (46.7%)	7.3% (79)	92.7% (999)	
Urban	279 (12.1%)	12.2% (34)	87.8% (245)	
Family income				
Under \$24,999	200 (8.9%)	6.6% (13)	93.4% (185)	p = .408
\$25,000-\$49,999	317 (14.1%)	4.1% (13)	95.9% (304)	
\$50,000-\$74,999	442 (19.6%)	6.6% (29)	93.4% (412)	
\$75,000-\$99,999	374 (16.6%)	7.0% (26)	93.0% (347)	
Over \$100,000	921 (40.9%)	7.3% (67)	92.7% (854)	
Sexual orientation				
Heterosexual	2254 (97.2%)	6.3% (141)	93.7% (2110)	p = .012
LGBT	64 (2.8%)	14.1% (9)	85.9% (55)	
Alcohol use				
No	287 (12.2%)	0% (0)	100% (286)	p < .001
Yes	2058 (87.8%)	7.4% (152)	92.6% (1904)	
Marijuana use				
No	980 (41.9%)	0.7% (7)	99.3% (971)	p < .001
Yes	1361 (58.1%)	10.7% (145)	89.3% (1215)	

Tableau 6 : Résultats de l'étude sur le « purple drank » menée aux Etats-Unis en 2011-2012 (54)

Ainsi, les informations que l'on peut dégager sont les suivantes :

- Sur 2349 étudiants, 152 (6,5%) ont déjà utilisé ce type de mélange.
- Le « purple drank » est davantage consommé chez les hommes (9,3%) que les femmes (3,9%), ce qui n'est pas étonnant puisque les « nouvelles drogues » sont plus retrouvées dans la population masculine.
- Parmi les origines ethniques, la consommation est plus importante chez les hispaniques (15,6%) et les natifs américains (16,7%) que chez les asiatiques (5,1%), les afro-américains (5,4%) et les blancs (6,1%).
- Il y a plus de consommation chez les étudiants vivant en milieu urbain (12,2%) que chez ceux vivant en banlieue ou dans des villes moyennes (7,3%) ou en zones rurales (4,0%). Ce résultat est lié à la culture hip-hop retrouvée dans les grandes villes.
- On constate que l'âge, l'année de classe, le revenu familial et la situation professionnelle n'influent pas sur la consommation de « purple drank », de même que le fait que l'étudiant soit athlète ou non.
- La consommation est plus importante chez les étudiants ayant une catégorie GPA basse, GPA signifiant « Grade Point Average » (moyenne générale aux Etats-Unis). Cependant, le taux le plus bas (3,8%) est associé aux étudiants

n'ayant pas encore établi de GPA, ce qui indique que, pour la majorité des utilisateurs, l'initiation a lieu après l'inscription à l'université.

- Le « purple drank » est plus consommé chez les membres de la communauté homo et bisexuelle (14,1%) que chez les hétérosexuels (6,3%), ce qui est surprenant puisque cette drogue est davantage associée à la musique hip-hop et à des sports masculins violents (football américain, basket-ball).
- Enfin, les consommateurs de « purple drank » sont également, dans la plupart des cas, des consommateurs d'alcool et de marijuana.

Cette enquête a toutefois des limites puisqu'elle ne fait pas la distinction entre les différents types de « purple drank » (ceux à base de soda et ceux avec des boissons alcoolisées). De plus, à cause de la nature transversale des données, on ne peut pas déterminer si la consommation de « purple drank » a précédé ou suivi l'utilisation d'autres drogues. Enfin, il peut y avoir un biais de non-réponse du fait de l'absence d'un certain nombre d'étudiants au moment de l'étude.

En conclusion, l'étude menée aux Etats-Unis en 2011-2012 a permis d'identifier un profil démographique des utilisateurs de « purple drank », phénomène de plus en plus présent. A l'avenir, d'autres études devront être réalisées dans d'autres régions géographiques moins limitées (54).

3.3.3. Situation en France

En France, le phénomène du « purple drank » est apparu début 2013 et n'a fait que s'amplifier au fur et à mesure des années.

En 2014, le réseau des CEIP déclarait, depuis le début de l'année, plusieurs cas d'intoxication ayant nécessité une hospitalisation chez les adolescents. En effet, à cette période, les jeunes pouvaient se fournir en médicaments antalgiques ou antitussifs à base d'opiacé en vente libre dans les pharmacies d'officine afin de les consommer à visée récréative (51).

Ainsi, en septembre 2014, l'ANSM a publié une mise en garde à l'intention des professionnels de santé, ayant pour objet « l'usage détourné des médicaments renfermant du dextrométhorphan, en particulier chez les adolescents et les jeunes adultes ». Dans ce communiqué, l'ANSM insiste sur le fait que « ces médicaments peuvent être utilisés par des adolescents, jeunes adultes ou polytoxicomanes à des fins récréatives ou de défonce ». De plus, elle demande aux professionnels de santé d'être vigilants devant toute demande de prescription suspecte, surtout si cette requête provient d'une population jeune (55).

Par la suite, en mars 2016, l'ANSM a publié une autre mise en garde à l'intention des professionnels de santé, ayant pour objet « l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes ». Elle indique qu'« une boisson, appelée « purple drank » (...) fait l'objet de signalements d'abus et d'usage détournée en France ». L'ANSM demande donc aux professionnels de santé « d'être particulièrement vigilants face à toute demande, attitude ou constatation d'usage qui vous semblerait suspecte, en particulier si elle

émane de jeunes adultes ou d'adolescents ». En outre, elle « recommande aux pharmaciens et aux médecins de vérifier, avant de délivrer ou de prescrire, qu'il n'y a pas d'antécédent d'abus, de dépendance ou de comportement qui pourrait supposer un usage détourné » (56).

Enfin, le 12 juillet 2017, la ministre de la Santé, Agnès Buzyn, a signé un arrêté à effet immédiat inscrivant tous les médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine sur la liste des médicaments disponibles sur ordonnance. Par cette décision, l'Etat espère mettre fin au « purple drank » (57).

En France, ce phénomène du « purple drank » fait l'objet d'un suivi national d'Addictovigilance, dont le CEIP de Lille est en charge.

Dès 2015, cet usage problématique a été rapporté dans deux enquêtes. L'ANSM a ensuite réalisé un point d'information auprès des professionnels de santé en 2016. Les signaux de mésusage persistant, une troisième enquête a été réalisée en 2017, montrant une nette augmentation des signaux ainsi que la survenue de deux décès. Ce constat a donc abouti à l'arrêté du 12 juillet 2017.

Les données mises à jour de l'enquête d'addictovigilance sur la prométhazine et l'association codéine/prométhazine, au 22 novembre 2018, sont les suivantes :

- Le nombre d'OSIAP a augmenté (5 ordonnances contre 3 dans l'enquête précédente).
- L'étude MESMAAJUV (Etude sur le MESusage Médicamenteux chez les Adolescents et Adultes JUVéniles) a généré 201 réponses, signalant 41 demandes suspectes, dont 25 demandes de codéine et 13 demandes d'antihistaminiques.
- Du 15 juin au 17 août 2018, 125 pharmaciens ont participé à l'enquête en ligne réalisée par l'URPS (Union Régionale des Professionnels de Santé)-Pharmaciens des Hauts-de-France. La moitié avait déjà reçu des demandes suspectes avant l'arrêté du 12 juillet 2017. 10% d'entre eux ont constaté que ces demandes se poursuivaient après l'arrêté. Depuis cet arrêté, un pharmacien sur trois a constaté des demandes suspectes.
- Le nombre de DIVAS (DIVers Autres Signaux) mensuel a fortement baissé, passant de 7,2 à 1,2 DIVAS/mois, de même que le nombre de cas impliquant le « purple drank » ou la prométhazine seule.
- On constate l'apparition de cas impliquant de nouveaux antihistaminiques (loratadine, bilastine, phéniramine).
- 14 NotS ont été recueillies, principalement des garçons dont l'âge moyen était de 18 ans. Un tiers des cas étaient graves, ayant entraîné des hospitalisations, dont 3 étaient liées à la prométhazine. Deux cas de « purple drank » atypiques (association impliquant une autre substance que codéine ou prométhazine) ont été recensés, ainsi que six cas de « purple drank » sans précision de la substance. Entre les deux enquêtes, on constate également une nette diminution du nombre de NotS mensuelles (passant de 97 à 14).

Ces données montrent une nette diminution du détournement de la prométhazine et des cas graves liés au « purple drank ». En revanche, les signaux de demande,

d'obtention et de consommation persistent, ainsi que les demandes concernant d'autres antihistaminiques. Ainsi, cette surveillance doit être poursuivie (58).

IV. Prise en charge de la dépendance aux opioïdes

4.1. Généralités

Afin de traiter la pharmacodépendance aux opioïdes, différentes stratégies de prise en charge pharmacologique sont disponibles. Cependant, quelle que soit la stratégie employée, cette prise en charge doit s'inscrire dans une démarche globale, multidisciplinaire aux composantes médicale, psychologique et sociale. Il faut également préciser qu'il n'existe pas de recommandations pour réussir un sevrage : il est mis en place au cas par cas.

En 2012, l'ANSM a demandé au réseau français des CEIP de réaliser une enquête nationale visant à interroger des médecins algologues et addictologues sur leur expérience relative à la gestion du sevrage en analgésiques opioïdes faibles.

Cette étude a mis en évidence que les stratégies de sevrage étaient différentes selon le lieu d'exercice du médecin et selon la substance concernée.

Les résultats sont présentés ci-dessous :

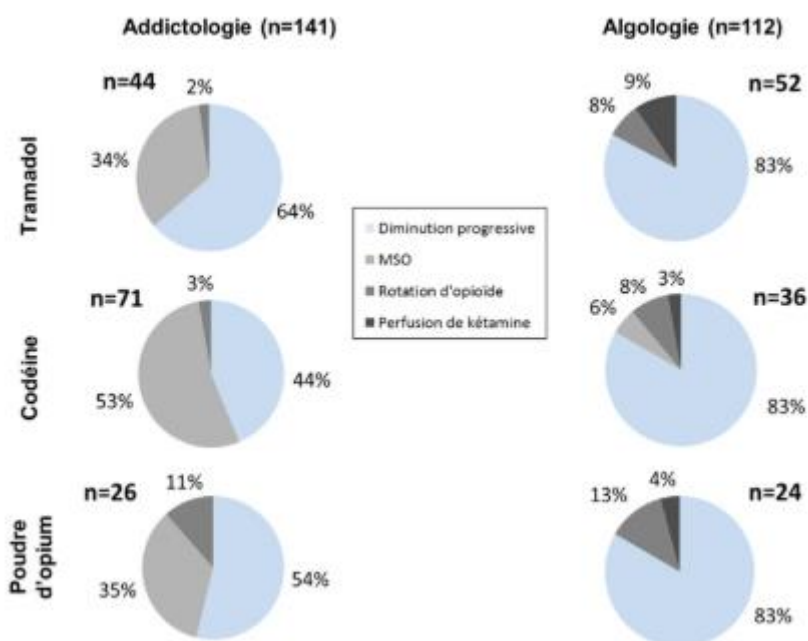


Figure 27 : Stratégies de sevrage en fonction du lieu d'exercice du médecin et de la substance concernée (59)

En algologie, quelle que soit la substance, la stratégie de sevrage effectuée ou envisagée consiste en une diminution progressive des doses (84% des cas).

En addictologie, la diminution progressive est autant utilisée ou envisagée (50%) que le recours aux médicaments de substitution aux opiacés (45%).

En revanche, la rotation d'opioïdes et la perfusion de kétamine sont peu utilisées quelle que soit la spécialité du médecin et le type de molécule concerné (59).

Ainsi, nous allons nous intéresser dans la suite de cette thèse aux deux stratégies de prise en charge de la dépendance aux opioïdes suivantes :

- Médicaments de substitution aux opiacés.
- Diminution progressive des doses.

4.2. Les traitements substitutifs aux opiacés

4.2.1. Définition et objectifs de la substitution

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) correspond à une prise en charge à la fois médicale, psychologique et sociale, dont peuvent bénéficier les personnes dépendantes aux opiacés. Ainsi, un TSO ne se limite pas à la prescription d'un médicament de substitution aux opiacés (MSO). Ce dernier est un outil utilisé par les professionnels de santé pour accompagner et créer une alliance thérapeutique avec le patient. Mais le TSO repose aussi sur la psychothérapie, l'accompagnement social et éducatif, etc.

Le MSO agit en se substituant à l'opioïde consommé, évitant ainsi la survenue des symptômes de manque. Une fois le traitement équilibré chez un patient, les professionnels de santé peuvent travailler plus efficacement sur les comorbidités somatiques, psychologiques et sociales associés.

La prescription d'un MSO répond à des objectifs à court, moyen ou long terme qui doivent tenir compte de la demande exprimée par le patient et du moment où ils interviennent dans sa trajectoire d'usage. Ces objectifs doivent donc être définis avec chaque patient et faire l'objet d'un projet de soins individualisé. Evolutif, ce dernier peut donc être tout aussi bien centré sur un objectif de réduction des risques que sur un objectif d'abstinence.

Au niveau individuel, les MSO visent à améliorer l'état de santé et la qualité de vie des patients. Sur le plan sanitaire, ils permettent de :

- répondre, dans l'urgence, aux situations de manque ainsi qu'à la douleur et à la détresse morale associées.
- favoriser une meilleure gestion personnelle des consommations d'opiacés ou des autres substances psychoactives.
- diminuer, voire stopper, la consommation d'opiacés illicites et le recours à l'injection.
- faciliter l'accès aux soins, et ainsi prévenir la survenue des problèmes sanitaires, ainsi que le dépistage et la prise en charge des comorbidités somatiques (affections virales, abcès, dégradation du capital veineux, etc.) et psychiatriques, améliorer l'observance des éventuels autres traitements et favoriser l'inscription dans un processus d'accompagnement thérapeutique au long cours.
- soutenir l'utilisateur souhaitant parvenir à l'abstinence totale, y compris de MSO.

Sur le plan social, les MSO permettent de :

- favoriser la décentration par rapport au produit.
- limiter les contacts avec les marchés illicites et le trafic, prévenir les actes délictueux et leurs conséquences en termes judiciaires.

- faciliter l'insertion sociale ou son maintien, en favorisant l'accès aux droits, aux ressources, à l'emploi et au logement, et en soutenant les relations familiales.

Au niveau collectif et en termes de santé publique, il est attendu des traitements une baisse de la mortalité, de la morbidité et des dommages sociaux par :

- une réduction des surdoses et des décès associés.
- un moindre recours aux services d'accueil des urgences.
- une diminution des infections virales (VIH, VHC, VHB) et des décès associés.
- une meilleure prise en charge des comorbidités psychiatriques.
- une amélioration de la situation sociale et de l'insertion.
- une baisse du « coût social » des drogues (trafic, incarcérations, marché parallèle, délinquance, etc.).

Le MSO « idéal » doit agir sur le craving, ne pas présenter de toxicité propre, avoir une demi-vie longue, entraîner un faible phénomène de tolérance, peu d'effets euphoriques et secondaires, le moins possible de surdosages, mais aussi être sûr d'emploi et non détectable au niveau urinaire en cas de test de dépistage.

En France, deux médicaments sont actuellement disponibles : la buprénorphine haut dosage (BHD) et la méthadone (60).

4.2.2. La méthadone

4.2.2.1. Résumé des caractéristiques du produit

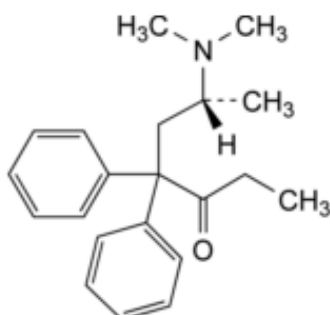


Figure 28 : Structure chimique de la méthadone (8)

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés agissant principalement sur les récepteurs μ . Comme tout opiacé, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles.

La méthadone existe sous deux formes :

- Une forme sirop (récipient unidose) avec les dosages suivants : 5 mg/3,75 ml, 10 mg/7,5 ml, 20 mg/15 ml, 40 mg/15 ml, 60 mg/15 ml.
- Une forme gélule avec les dosages suivants : 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

La méthadone est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires pour accepter les règles du traitement.

L'administration est d'une prise unique quotidienne.

Lors de la mise en place du traitement, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, sédation, hypersudation, dysurie, œdèmes.

En phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, nausées, constipation (12).

4.2.2.2. Mise en place et suivi du traitement

Lors de l'instauration du traitement, seule la forme sirop est utilisée. La forme gélule est employée 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.

Pour instaurer ce type de traitement, le patient doit être pris en charge :

- Soit par un médecin dans un Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).
- Soit par un médecin hospitalier dans un établissement de santé à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire.

Dans les deux cas, il devra y être suivi régulièrement.

De plus, il doit se soumettre à une analyse urinaire à l'instauration du traitement. En effet, il peut y avoir un risque mortel lors de l'administration de méthadone chez un patient non dépendant aux opiacés (dose létale de 1 mg/kg). Cette analyse vérifiera donc la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone. Ce contrôle urinaire permet de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

La première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins 10 heures après la dernière prise d'opiacés. Puis, la posologie est adaptée progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en 1 à 2 semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage.

Le surdosage en méthadone se manifeste par les signes suivants : vomissements, myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie, apnée.

La dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires. Les modifications de posologie sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charge associées.

Dans le cadre du suivi du traitement, des analyses urinaires peuvent être effectuées pour vérifier le respect du protocole par le patient et mesurer l'efficacité du traitement sur la prise d'opiacés illicites ou d'autres stupéfiants. Les analyses portent sur : la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD, ainsi que sur l'alcool. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques mais sont effectués sur demande du prescripteur.

Lorsqu'un patient pris en charge en CSAPA sera stabilisé, le médecin de centre déterminera, en collaboration avec l'équipe de soins, l'opportunité de l'orientation du patient vers un médecin traitant pour la poursuite du traitement. La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les critères de stabilisation du traitement tels que :

- La capacité du patient à gérer de façon autonome son traitement.
- Une posologie de méthadone stabilisée.
- Des dosages urinaires négatifs aux opiacés.

Dans le cas d'une prise en charge initiale en établissement de santé ou en établissement pénitentiaire, le relai à instaurer, à l'issue de l'hospitalisation ou de la détention, doit être envisagé avec le patient dès le début du traitement, soit vers un médecin traitant, soit vers un CSAPA.

Ce médecin traitant sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial. Au moment du relai, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin traitant choisi. Ainsi, lors de la première délivrance en pharmacie d'officine, le patient devra présenter l'ordonnance du prescripteur initial et celle délivrée par son médecin traitant.

Après plus d'un an de traitement par la méthadone sous forme sirop, il sera possible de passer à la forme gélule. La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle.

La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop (pharmaco-équivalence entre les deux formes). Ainsi, la posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients. Les modifications de posologies ultérieures seront alors fondées sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charge associées.

La primo-prescription de la gélule de méthadone doit être faite par un médecin exerçant en CSAPA ou en service hospitalier spécialisé dans les soins aux toxicomanes, auquel le médecin traitant aura adressé son patient, en accord avec ce dernier. Après la mise en place du traitement par la gélule de méthadone, le médecin primo-prescripteur adressera à nouveau le patient vers son médecin traitant. Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient devra présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant (également en cas de changement de pharmacie d'officine).

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 (12).

4.2.2.3. Réglementation

La méthadone est un **stupéfiant** : elle est donc soumise à la réglementation la plus stricte concernant les conditions de détention, de prescription et de délivrance.

Elle doit être impérativement conservée dans une armoire ou un local ne contenant rien d'autre, fermé à clef et muni d'un système d'alerte ou de sécurité renforcé contre toute tentative d'effraction.

Elle doit être obligatoirement prescrite sur une ordonnance sécurisée répondant à des spécifications techniques précises : papier filigrané blanc naturel sans azurant optique, mentions pré-imprimées en bleu, numérotation de lot, carré en micro-lettres en bas à droite et l'identifiant du prescripteur.

La prescription initiale de la méthadone est réservée aux médecins exerçant dans un CSAPA ou aux médecins hospitaliers.

Le prescripteur doit indiquer en toutes lettres le nom de la spécialité, la forme (sirop ou gélules), le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité.

Comme la méthadone est un médicament susceptible de faire l'objet d'un mésusage, le nom de la pharmacie délivrant le traitement doit être inscrit obligatoirement sur chaque ordonnance afin que celle-ci soit prise en charge par l'Assurance Maladie.

La durée maximale de prescription est limitée à 14 jours pour la forme sirop et à 28 jours pour la forme gélule.

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

Le renouvellement est interdit, tout comme le chevauchement de prescription sauf mention expresse portée sur l'ordonnance initiale.

La méthadone est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Selon la réglementation des stupéfiants, l'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée à la pharmacie dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Si le délai est dépassé, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à couvrir (12,61).

4.2.3. La buprénorphine haut dosage : Subutex®

4.2.3.1. Résumé des caractéristiques du produit

La buprénorphine haut dosage (BHD) est un agoniste-antagoniste morphinique se fixant au niveau des récepteurs cérébraux μ et κ . Son activité est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin en drogues des patients dépendants aux opiacés.

Son activité agoniste partielle lui confère un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépressifs, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires.

La BHD est retrouvée dans la spécialité Subutex® aux dosages suivants : 0,4, 2 et 8 mg. Des génériques sont également disponibles sur le marché aux dosages suivants : 0,4, 1, 2, 4, 6 et 8 mg. L'administration se fait par voie sublinguale : le comprimé est maintenu sous la langue jusqu'à dissolution complète, en 5 à 10 minutes.

A noter qu'il existe, depuis fin 2018, sur le marché français une autre spécialité, Orobupré®, existant en dosages 2 mg et 8 mg : il s'agit d'un lyophilisat oral à placer sur la langue (administration par la muqueuse buccale). Cette spécialité n'est pas

interchangeable avec Subutex® car la biodisponibilité est différente. Les informations données dans le paragraphe 4.2.3. concerneront uniquement la spécialité Subutex®.

La BHD est indiquée dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires pour recevoir un traitement de la dépendance aux opioïdes.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont : insomnie, céphalées, nausées, douleurs abdominales, infection et hyperhidrose.

L'association de la BHD avec d'autres médicaments font l'objet de précautions d'emploi dont une augmentation du risque de dépression respiratoire en association les benzodiazépines et une somnolence en association avec des dépresseurs du SNC (12).

4.2.3.2. Mise en place et suivi du traitement

Le traitement doit se faire sous le contrôle d'un médecin spécialisé dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés. Il est recommandé de prescrire le traitement par la BHD dans le cadre d'une prise en charge globale de la dépendance aux opioïdes. Le résultat du traitement dépend, d'une part, de la posologie prescrite et d'autre part, des mesures médico-psychologiques et socio-éducatives associées pour le suivi des patients.

Avant d'instaurer le traitement, le médecin doit prendre en compte le type de dépendance aux opioïdes, l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes et le niveau de dépendance aux opioïdes. Afin d'éviter de précipiter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'induction du traitement par buprénorphine doit être effectuée dès l'apparition des signes objectifs et évidents de sevrage.

La dose initiale recommandée 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.

Suite à l'induction du traitement le jour 1, 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 BHD 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 BHD.

Une délivrance quotidienne de la BHD 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. Il est recommandé, cependant, de limiter la quantité du médicament délivré en une fois à 7 jours au maximum.

Après obtention d'une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les 2 jours en doublant la dose quotidienne du patient. Chez certains patients, 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 (12).

4.2.3.3. Réglementation

La BHD est un **assimilé stupéfiant**. Elle appartient à la liste I mais est soumise en partie à la réglementation des stupéfiants.

Il n'est pas obligatoire de la stocker dans un local réservé aux stupéfiants.

La prescription doit se faire obligatoirement sur une ordonnance sécurisée, qui peut être établie par tout médecin.

Le prescripteur doit indiquer en toutes lettres le nom de la spécialité, le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité.

Comme la méthadone, le nom de la pharmacie délivrant le traitement doit être inscrit obligatoirement sur chaque ordonnance afin que celle-ci soit prise en charge par l'Assurance Maladie.

La durée maximale de prescription est limitée à 28 jours.

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

Le renouvellement est interdit, tout comme le chevauchement de prescription sauf mention expresse portée sur l'ordonnance initiale.

Par contre, il n'y a pas de délai de carence : le patient a un délai de 3 mois suivant la date de prescription, pour présenter l'ordonnance à la pharmacie (62).

4.2.4. La buprénorphine en association : Suboxone®

4.2.4.1. Objectif de l'association

La spécialité Suboxone® correspond à l'association de la buprénorphine à la naloxone, un antagoniste opiacé. Elle a été mise sur le marché français en 2012 sous forme de comprimé sublingual.

Cette spécialité a été développée à la suite de détournements de la BHD seule. En effet, certains patients utilisent une voie d'administration autre que sublinguale, comme l'injection, l'inhalation ou encore le snif. C'est le cas, par exemple, des usagers d'héroïne en traitement : certains ne sont pas en situation ou en capacité immédiate de renoncer à la recherche d'un « effet » ou à l'injection, même s'ils sont engagés dans une démarche thérapeutique. Cet usage hors cadre médical est plus marqué à mesure que le degré de précarité sociale s'élève. Ces détournements

s'observent également dans des populations n'ayant jamais consommé d'opiacés avant la BHD.

L'utilisation de ces voies d'administrations augmente la dose nécessaire durant la journée et entraîne de graves complications. Par voie injectable, il peut y avoir des complications circulatoires (thromboses, phlébites) et infectieuses, qu'elles soient virales (hépatites virales B et C, infection par le VIH), bactériennes ou fongiques (abcès cutanés, septicémies, endocardites, arthrites). L'inhalation et le snif de la BHD peuvent conduire à un craving intense mais aussi se révéler toxique, en particulier pour la gorge et les poumons.

La spécialité Suboxone® vise donc à prévenir le mésusage de la BHD en provoquant des symptômes de sevrage en cas de recours aux voies injectable, inhalée ou au snif. En effet, la naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . Lorsqu'elle est administrée par voie orale ou sublinguale, chez des patients présentant un syndrome de sevrage aux opioïdes, elle n'expose qu'à peu ou pas d'effets pharmacologiques en raison de son inactivation par le cycle entéro-hépatique (petite molécule lipophile). En revanche, en cas d'administration par voie injectable ou inhalée à des personnes dépendantes aux opioïdes, la présence de la naloxone provoque des effets antagonistes opioïdes marqués ainsi qu'un syndrome de sevrage aux opioïdes, dissuadant donc de toute utilisation abusive du produit par ces voies (12,63).

4.2.4.2. Résumé des caractéristiques du produit

La spécialité existe en deux dosages, sous forme de comprimé sublingual :

- Suboxone® 2 mg de buprénorphine/0,5 mg de naloxone.
- Suboxone® 8 mg de buprénorphine/2 mg de naloxone.

Des génériques sont également disponibles sur le marché aux dosages suivants : 2 mg/0,5 mg, 4 mg/1 mg et 8 mg/2 mg.

Suboxone® est indiquée dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance.

Les mécanismes d'action des deux molécules ont été explicités précédemment.

Concernant les effets indésirables, les contre-indications, les précautions d'emploi ainsi que les interactions médicamenteuses, ils sont identiques à ceux de la spécialité Subutex® (12).

4.2.4.3. Mise en place et suivi du traitement

La mise en place et le suivi du traitement sont semblables à ceux de la BHD seule (12).

4.2.4.4. Réglementation

Les règles de prescription et de délivrance sont identiques à celles de la BHD seule (64).

4.2.5. Arrêt du traitement substitutif aux opiacés (TSO)

La demande d'arrêt du traitement ne peut, en dehors de circonstances exceptionnelles, venir que du patient lui-même. Il n'y a pas de durée optimale pour un TSO. Le soutien des patients dans leur projet d'arrêter un TSO est indispensable, suggérant des modalités d'arrêt les plus efficaces et les moins douloureuses possible. L'expérience montre la possibilité d'arrêts lentement dégressifs. Les modalités de diminution sont gérées par le patient lui-même, en fonction de ses symptômes. Il est illusoire de fixer une durée a priori au processus de diminution en vue de l'arrêt d'un TSO. Aucun critère fiable ne permet de prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt d'un TSO. Il existe cependant des contextes plus favorables que d'autres (bonne insertion, arrêt de longue date de toutes substances non prescrites, etc.).

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit, l'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage et une diminution de la tolérance acquise. Ainsi, l'arrêt de la méthadone doit se faire par diminution progressive de la posologie, en respectant un intervalle d'au moins une semaine entre chaque diminution, de 5 à 10 mg pour la forme sirop, et de 1 à 5 mg pour la forme gélule. Une prudence particulière est recommandée pendant 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 (reprise du traitement sous forme sirop). La stratégie est similaire concernant l'arrêt de la BHD : l'existence de différents dosages permet une diminution progressive de la posologie.

Après l'arrêt du traitement, les patients doivent être suivis en raison du risque de rechute (12,65).

4.2.6. Choix du traitement substitutif aux opiacés (TSO)

En France, le traitement le plus délivré est la BHD et non la méthadone comme dans les autres pays du monde. Cette spécificité française est liée au fait que, dans les années 1990, il a été décidé d'élargir la prescription initiale de BHD à tous les médecins alors que celle de méthadone doit être réservée aux praticiens des CSAPA et des établissements de santé, avec relai possible en ville. Cette décision est intervenue dans un contexte où les usagers d'opioïdes étaient touchés par le VIH et les hépatites. Ainsi, pour une prise en charge en ville, on retrouve davantage de prescriptions de BHD. En effet, en 2017, 99 500 patients se sont vus délivrer de la BHD seule en ville tandis que 61 500 ont eu de la méthadone. Les prescriptions de cette spécialité sont davantage vues en ambulatoire ou dans des centres spécialisés du fait de son statut réglementaire. Le Suboxone® a, quant à lui, été délivrée à 7 500 personnes (60,66).

Par ailleurs, la méthadone présente un risque important de surdose mortelle alors que ce dernier est moindre pour la BHD, sauf en cas d'association avec les benzodiazépines à fortes doses ou d'autres médicaments déprimeurs du SNC.

Pour la méthadone, on observe une meilleure satisfaction du patient avec moins d'anxiété, en comparaison à la BHD, où, pour pallier à cette anxiété, il peut y avoir un risque de consommations associées.

Comme il a été vu précédemment, la BHD peut faire l'objet de détournements (injection, snif, inhalation), contrairement à la méthadone, pour laquelle la forme sirop ne peut pas être injectée.

La BHD bénéficie d'une gamme complète de dosages et de présentations alors que celle-ci est insuffisante pour la méthadone.

Enfin, le choix de la molécule doit être fait en fonction du profil du patient : par exemple, la méthadone semble plus adaptée pour les sujets injecteurs IV (65).

4.3. Le sevrage par diminution progressive des doses

Le sevrage a pour conséquence immédiate un syndrome de manque qui révèle les mécanismes pharmacologiques adaptatifs de l'exposition répétée à un opiacé. Ainsi, l'objectif thérapeutique immédiat est de prévenir et d'atténuer les souffrances physiques et psychiques par la combinaison de traitements pharmacologiques, relationnels et environnementaux. A plus long terme, les objectifs thérapeutiques sont la diminution puis l'arrêt de la consommation de la substance objet de la dépendance.

La réalisation pratique du sevrage n'est qu'une partie limitée de la prise en charge d'un patient dépendant. Elle s'inscrit dans un projet plus large comprenant une phase de préparation et d'évaluation préalable. Cette dernière permet de s'assurer du caractère adapté de l'indication de sevrage et de l'absence de contre-indication. De plus, l'évaluation permet de discuter et choisir, avec le patient, le cadre du sevrage.

Un des éléments majeurs de la démarche de sevrage est le volontariat du patient.

D'abord, le cadre offert par l'institution et l'équipe soignante constitue **l'aspect environnemental des soins**. Le sevrage peut être réalisé :

- En ambulatoire : lorsque les conditions de vie et l'environnement du patient le permettent, le sevrage peut être réalisé en consultations ambulatoires. Ces conditions impliquent un suivi rapproché en prévoyant, pour un sevrage court, de voir le patient en consultation tous les 2 ou 3 jours, voire initialement tous les jours pour adapter le traitement au cas par cas. La remise directe des médicaments en quantités limitées permet d'ajuster la posologie et de réduire les risques liés aux conditionnements excessifs.
- En milieu hospitalier : des sevrages sont réalisés en service de médecine non spécialisé, en service psychiatrique ou en institution spécialisée. Le choix du lieu est lié à l'offre de soins. Un contrat est systématiquement établi entre le patient et l'équipe de soins : ce dernier est variable selon les institutions mais insiste sur le respect des règles de vie par le patient (limitation plus ou moins complète des sorties, des visites et des appels téléphoniques personnels). De plus, le soutien relationnel est un élément essentiel du sevrage hospitalier, reposant sur l'ensemble de l'équipe de soins et sur la cohésion de celle-ci. Cet accompagnement demande disponibilité et compétence, avec un personnel en nombre suffisant et formé. La durée de l'hospitalisation varie selon le patient et le produit concerné. Dans une période où les polytoxicomanies sont de plus en plus fréquentes, la durée de séjour ne peut être inférieure à une semaine.

Ensuite, un **traitement chimiothérapeutique** est prescrit et adapté selon le patient et le produit responsable de la dépendance. Il a pour objectif de réduire la symptomatologie du manque.

Les traitements symptomatiques sont destinés à atténuer et si possible faire disparaître les manifestations du manque : antalgiques, spasmolytiques, anti-nauséeux, anti-diarrhéiques, sédatifs, hypnotiques, neuroleptiques sédatifs. Les produits sédatifs sont indispensables, surtout les premiers jours. Les benzodiazépines peuvent être utilisées pour leur effet anxiolytique, mais ces substances s'accompagnent d'un risque propre d'induction d'une pharmacodépendance donc leur utilisation doit être limitée.

La clonidine (Catapressan®), antihypertenseur adrénergique, est le traitement spécifique le plus utilisé tentant de s'opposer à l'hyperfonctionnement adrénergique, considéré comme responsable des symptômes. La surveillance de la tension artérielle doit être systématique car la clonidine provoque de l'hypotension orthostatique. Son utilisation est réservée au milieu hospitalier.

Enfin, une **prise en charge relationnelle** est primordiale dans ce type de sevrage. Deux points sont essentiels : la nécessité d'une empathie de la part du thérapeute et l'intérêt d'une prise en charge familiale (67).

Partie 3 : Développement de formulations d'opioïdes ayant des propriétés dissuasives d'abus

I. Contexte

Comme nous l'avons exposé en seconde partie de cette thèse, il existe un phénomène de mésusage des opioïdes en France mais également dans le monde : il s'agit d'un problème de santé publique mondial.

Ce phénomène est particulièrement important aux Etats-Unis où on a constaté, sur ces quinze dernières années, une augmentation constante des prescriptions d'opioïdes associée à une montée de l'abus de cette classe de médicaments, conduisant à des conséquences graves sur la santé des consommateurs. Cet abus d'opioïdes sur prescription est devenu une crise sanitaire nationale.

La plupart du temps, les consommateurs manipulent le médicament dans le but d'obtenir un effet de décharge rapide (« dose dumping »), c'est-à-dire un « effet élevé » (« high effect ») gratifiant. Pour obtenir cet effet, le médicament doit atteindre la circulation systémique le plus rapidement possible. Ainsi, parmi les voies d'abus les plus utilisées que sont l'ingestion orale, le reniflement et l'injection IV, cette dernière fournit l'effet le plus rapide. D'autres comme l'inhalation (reniflement ou fumer), en raison de la grande surface dans les poumons, permet également une absorption rapide dans le sang. A noter que l'abus commence généralement par ingestion orale puis évolue au fil du temps vers le reniflement et l'injection.

Les voies d'abus ne sont pas les mêmes selon le médicament. Par exemple, les comprimés d'oxycodone sont consommés par VO ou inhalation de préférence, tandis que les comprimés de sulfate de morphine sont préférentiellement consommés par VO ou injection IV.

Les voies d'administration ont un effet phénoménal sur la nature des effets nocifs auxquels les consommateurs s'exposent. Ainsi, l'injection IV et le reniflement sont associés à un risque accru pour la santé ainsi qu'une dépendance et un taux de mortalité plus élevés (68).

Le potentiel d'abus d'un opioïde est essentiellement fondé sur son profil pharmacocinétique. Ainsi, les consommateurs préfèrent les médicaments leur conférant une forte concentration cérébrale (concentration maximale C_{max} élevée) dans un temps le plus court (T_{max} , temps nécessaire pour atteindre la C_{max} , faible). Ces propriétés pharmacocinétiques sont corrélées avec les propriétés pharmacodynamiques d'euphorie (« high effect ») : ceci est appelé le quotient d'attractivité (QA). Certaines formulations peuvent déjà avoir un QA en fonction de leur profil pharmacocinétique existant alors que d'autres peuvent être rendues plus attrayantes par l'altération du système de libération de la substance active, de manière à ce que celui-ci soit plus rapidement et facilement accessible (69).

Généralement, les consommateurs manipulent le médicament de manière à ce qu'il soit plus adapté à chaque voie d'administration ou alors pour modifier le profil pharmacocinétique. Des différences pharmacocinétiques ont été signalées à la suite

de l'écrasement des comprimés, ces différences allant de déviations modérées à des changements complets dans les profils pharmacocinétiques. Un effet similaire a également été observé dans le cas de l'abus de formes LP qui peut fournir un effet gratifiant plus important en raison du dosage plus élevée que les formes LI. Toutefois, cela dépend de la facilité avec laquelle le système LP peut être vaincu. Les méthodes de manipulation les plus courantes sont la mastication, l'écrasement, le broyage en poudre ou petites particules, le chauffage et l'extraction par un solvant. Ces techniques diffèrent en fonction de la voie d'abus prévue. Par exemple, l'ingestion orale de plusieurs comprimés intacts peut être précédée d'une mastication ou d'un écrasement. En ce qui concerne le reniflement, la pulvérisation du comprimé est nécessaire. Enfin, l'injection est précédée de l'extraction à l'aide d'un solvant après réduction de la taille de la forme pharmaceutique (68,70).

II. Considérations réglementaires

Actuellement, les industries pharmaceutiques et agences gouvernementales luttent contre ce phénomène en développant et commercialisant des **formulations dites « abuse-deterrent »**, que l'on peut traduire par « dissuasives d'abus ». Elles ont pour but de maintenir un soulagement de la douleur tout en réduisant le potentiel d'abus par manipulation de la formulation, majoritairement à libération prolongée.

La FDA définit les propriétés « abuse-deterrent » comme dissuasives mais pas complètement préventives d'abus : ce sont des propriétés démontrées pour dissuader de manière significative les abus, même si elles ne peuvent les empêcher complètement. Ces propriétés sont souvent appelées « tamper-resistant », terme normalement associé au packaging d'un produit.

Il a été observé, pour certaines de ces formulations, un impact bénéfique de la reformulation en formulation dissuasive d'abus sur la voie d'abus avant et après la reformulation.

En avril 2015, la FDA a publié un guide pour évaluer les formes pharmaceutiques « abuse-deterrent ». Ce document énumère les études qui devraient être menées pour démontrer les propriétés dissuasives d'abus d'une forme spécifique. Du fait de la grande variété dans la conception d'une formulation « abuse-deterrent », le développement de tests standardisés applicables à chaque formulation n'est pas possible. Par conséquent, la FDA a adopté une approche flexible et adaptative pour l'évaluation de ces formulations.

Aujourd'hui, les méthodes pour évaluer les propriétés dissuasives d'abus sont basées sur les caractéristiques du produit (forme pharmaceutique, substance active, excipients), l'approche « abuse-deterrent » et les voies d'abus prévues.

La directive de la FDA sépare également l'évaluation des formulations « abuse-deterrent » en quatre catégories d'études : trois avant la commercialisation et une après la commercialisation.

- La première catégorie est consacrée aux études de manipulation et d'extraction in vitro. Elle évalue la facilité avec laquelle les propriétés « abuse-deterrent » de la formulation peuvent être surmontées ou compromises. Ces études analysent comment les consommateurs abusifs peuvent tenter de

surmonter ces propriétés mais également les moyens dont les patients peuvent intentionnellement ou non altérer la formulation dans le but de modifier la quantité d'opioïde libérée.

- La deuxième catégorie décrit les études pharmacocinétiques et l'évaluation des propriétés in vivo d'une forme pharmaceutique manipulée par rapport au produit intact et un produit de référence, en comparant les profils pharmacocinétiques. Dans ces études, une ou plusieurs voies sont utilisées.
- La troisième catégorie est relative à l'étude du potentiel d'abus clinique afin de prédire son attrait potentiel, et ce dans une population d'utilisateurs récréatifs. L'objectif de cette étude est d'évaluer le potentiel d'abus d'une formulation « abuse-deterrent » par rapport à une formulation sans propriétés « abuse-deterrent ».

A noter que les voies d'abus les plus susceptibles d'être utilisées et les méthodes de manipulation qui donneraient la plus grande libération d'opioïde devraient être utilisées pour les études de deuxième et troisième catégorie. De plus, les effets de l'alcool et des aliments sur les propriétés pharmacocinétiques de la formulation devraient aussi être évalués.

- La quatrième catégorie correspond à des études épidémiologiques post-commercialisation. Elle vise à déterminer l'impact d'une formulation « abuse-deterrent » commercialisée en termes de réduction de l'abus ou de l'utilisation abusive et de diminution des résultats cliniques indésirables (dépendance, surdosage, décès), par rapport aux formulations conventionnelles. Elle représente la démonstration ultime de l'efficacité de la formulation. Cependant, il faudra plusieurs années pour collecter suffisamment de données pour démontrer l'impact épidémiologique pour une formulation individuelle.

Par conséquent, afin d'obtenir une revendication explicite « abuse-deterrent », les quatre catégories d'études doivent fournir des données qui démontrent et supportent la revendication (68,70).

Il faut préciser que les études d'efficacité ne sont pas toujours requises par la FDA puisque la majorité de ces formulations « abuse-deterrent » sont des reformulations d'un médicament bien étudié (69).

Les directives de la FDA reconnaissent l'importance d'inclure des informations sur les propriétés « abuse-deterrent » dans l'étiquetage du produit afin d'informer les professionnels de santé et les patients de manière appropriée. La FDA suggère que l'étiquetage ne détaille pas uniquement les résultats des différentes études menées mais aussi qu'il décrit les caractéristiques « abuse-deterrent » spécifiques du produit afin de caractériser de façon adéquate les propriétés « abuse-deterrent » du produit.

Tous les pays n'ont pas publié de directives malgré une prise de conscience croissante du problème d'abus des opioïdes sur prescription dans le monde (70).

A partir de 2010, un certain nombre de médicaments ayant ce type de propriétés ont été approuvés par la FDA, tandis que d'autres sont actuellement en cours d'évaluation (68).

III. Les différentes approches de formulations dissuasives d'abus

Différentes technologies dissuasives d'abus ont été développées et sont destinées à rendre la manipulation du médicament plus difficile ou l'abus moins satisfaisant.

Ces approches de formulations dissuasives d'abus sont divisées en cinq catégories :

- Les barrières physiques, afin d'empêcher l'écrasement et l'extraction.
- Les barrières chimiques, pour gêner la libération excessive du médicament en cas de manipulation.
- Les combinaisons agoniste/antagoniste, pour bloquer l'effet des agonistes opioïdes en cas d'abus.
- Les agents aversifs, afin d'induire une expérience désagréable.
- Les prodrogues, nécessitant une transformation enzymatique in vivo pour libérer la forme active du médicament.

Différentes approches peuvent être combinées pour réduire davantage le potentiel d'abus par différentes voies.

La *figure 29* présente ces différentes approches de formulations dissuasives d'abus qui seront détaillées dans la suite de cette thèse (68,70).

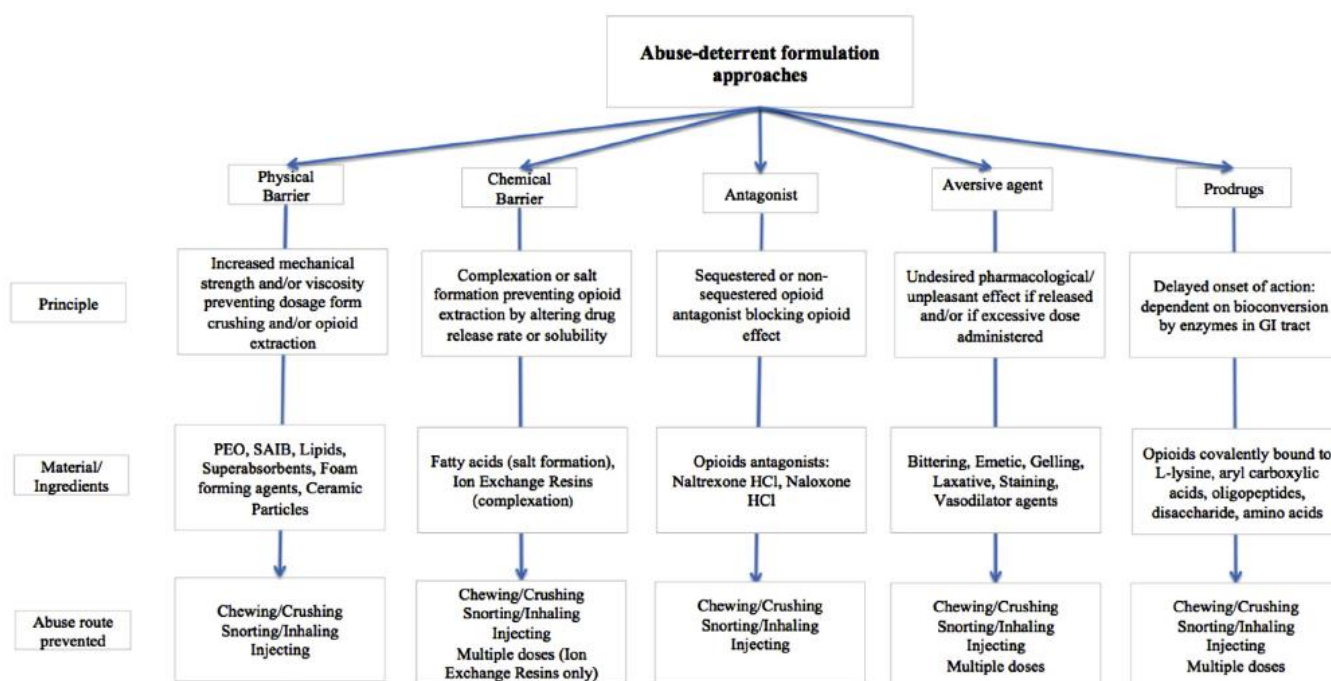


Figure 29 : Les différentes approches de formulations dissuasives d'abus (68)

3.1. Barrières physiques

L'approche la plus étudiée pour développer des formulations dissuasives d'abus est l'utilisation de barrières physiques. Les deux *tableaux 7 et 8* présentent un ensemble de médicaments opioïdes possédant des propriétés dissuasives d'abus par l'usage de barrières physiques. Le premier tableau liste les médicaments approuvés par la FDA tandis que le deuxième concerne les médicaments en cours de développement.

Ces tableaux sont issus d'un article datant de juin 2016 : ainsi, entre temps, certains médicaments en cours de développement à cette date ont pu être approuvés par la FDA.

Product Name	Active Ingredient	Original Manufacturer	Physical Barrier	Manufacturing Process	Year Approved	Platform Technology
OxyContin [®] extended-release tablets ^a	Oxycodone HCl	Purdue Pharma LP	PEO	Proprietary thermal processing	2010	RESISTEC [™]
EXALGO [®] extended-release tablets	Hydromorphone HCl	Mallinckrodt Pharmaceuticals	PEO/Cellulose acetate	Compression and coating	2010	OROS [®]
OPANA [®] ER extended-release tablets	Oxymorphone HCl	Endo Pharmaceuticals, Inc.	PEO	Melt extrusion and cold molding	2011	INTAC [™]
NUCYNTA [®] ER extended-release tablets	Tapentadol HCl	Janssen Pharmaceutical	PEO	Melt extrusion and cold molding	2011	INTAC [™]
OXAYDO [®] immediate-release tablets	Oxycodone HCl	Acura Pharmaceuticals, Inc.	PEO	Direct compression	2011	AVERSION [®]
ZOHYDRO [®] ER extended-release capsules	Hydrocodone bitartrate	Zogenix Inc.	PEO	Granulation and coating	2013	BeadTek [™]
TARGINIQ [®] ER extended-release tablets ^a	Oxycodone HCl and Naloxone HCl	Purdue Pharma LP	PEO	Proprietary thermal processing	2014	RESISTEC [™]
HYSINGLA [™] ER extended-release tablets ^a	Hydrocodone bitartrate	Purdue Pharma LP	PEO	Proprietary thermal processing	2014	RESISTEC [™]
XARTEMIS [®] XR extended-release tablets	Oxycodone HCl and acetaminophen	Mallinckrodt Pharmaceuticals	PEO	Direct compression	2014	NA [†]
MORPHABOND [™] extended-release tablets ^a	Morphine sulfate pentahydrate	Inspirion Delivery Technologies LLC	Xanthan gum/ HPMC	Compression and film coating	2015	SentryBond [™]
Xtampza [®] ER controlled-release capsules	Oxycodone free base	Collegium Pharmaceuticals	Fatty acid/wax	in-situ salt formation and spray congealing	2016	DETERx [®]

Tableau 7 : Médicaments opioïdes ayant des propriétés dissuasives d'abus (barrières physiques) approuvés (68)

Product Name	Active Ingredient	Manufacturer	Physical Barrier	Manufacturing Process	Product Status	Platform Technology
ARYM [®] ER extended-release tablets	Morphine sulfate penthydrate	Egalet Corporation	Cetostearyl alcohol/ethylcellulose	Injection molding	NDA filed in 2015.	Guardian [™]
Vantrela [®] extended-release tablets	Hydrocodone bitartrate	Teva Pharmaceutical	Lipids	Granulation and compression	NDA filed in 2015	OraGuard [™]
REMOXY [®] extended-release capsules	Oxycodone base or HCl salt	Pain Therapeutics, Inc.	Sucrose acetate isobutyrate	Semi-solid filled into hard gelatin capsule	NDA filed in 2016	ORADUR [™]
Egalet –002 ER extended-release tablets	Oxycodone HCl	Egalet Corporation	Cetostearyl alcohol/ethylcellulose	Injection molding	Phase 3	Guardian [™]
LEVOCAP [®] ER extended-release capsules	Levorphanol tartrate	Relmada Therapeutics, Inc	Mixed lipids	Molten formulation filled into hard gelatin capsule	Phase 2	SECUREL [®]
FT227 extended-release tablets	Hydromorphone HCl	Flamel Technologies SA	Castor oil/PEG 40 hydrogenated castor oil/ethylcellulose	Microparticulates bead coating and compression	Phase 2	Trigger-Lock [™]

Tableau 8 : Médicaments opioïdes ayant des propriétés dissuasives d'abus (barrières physiques) en cours de développement (68)

Le principe des barrières physiques est d'augmenter la résistance mécanique et/ou la viscosité afin d'empêcher l'écrasement de la forme pharmaceutique et/ou l'extraction des opioïdes.

En fonction de leurs caractéristiques matérielles, les barrières physiques sont classées en six catégories :

- Polyéthylène oxyde,
- Acétate isobutyrate de saccharose,
- Matériaux super-absorbants,
- Lipides,
- Agents moussants et
- Nanoparticules de céramique.

Ces différents excipients possèdent des propriétés différentes, un procédé de fabrication différent ainsi qu'un mécanisme de libération du médicament différent. Les voies de détournement évitées grâce à cette approche sont la mastication/écrasement, le snif/inhalation et l'injection (68).

3.1.1. Polyéthylène oxyde

3.1.1.1. Propriétés du polyéthylène oxyde



Figure 30 : Structure chimique du polyéthylène oxyde (68)

Le polyéthylène oxyde (PEO) est un polymère de haut poids moléculaire, hydrophile et non ionique. Il est synthétisé par polymérisation de radicaux libres d'oxyde d'éthylène : il a donc pour formule chimique $(-CH_2CH_2O-)_n$. Le PEO a la même composition chimique que le polyéthylène glycol (PEG) mais a un poids moléculaire beaucoup plus élevé en raison d'un plus grand nombre d'unités répétitives.

Le PEO est fabriqué par la Dow Chemical Company et est disponible dans une large gamme de grades qui diffèrent par leur poids moléculaire moyen, déterminé par mesure de leur viscosité, allant de 100 000 à 7 000 000 Daltons (68).

Au départ, le PEO était principalement utilisé dans les **comprimés osmotiques** grâce à ses caractéristiques uniques de gonflement au contact de l'eau. Ce type de comprimé est constitué d'un noyau à deux compartiments, un avec la substance active et un faisant office de « moteur osmotique » et contenant notamment du PEO, entouré d'une membrane semi-perméable percée d'un orifice. La pénétration d'eau dans le noyau génère une pression osmotique permettant l'expulsion de la substance active à travers l'orifice de sortie à vitesse constante (71). A noter que les poids moléculaires supérieurs de PEO entraînent une augmentation du degré de gonflement. Par exemple, le grade de PEO ayant le poids moléculaire le plus élevé, lorsqu'il gonfle, donne un volume correspondant à environ 7 fois le volume de son état sec initial.

Par la suite, on a découvert les avantages des comprimés matriciels d'opioïdes à base de PEO.

Le PEO est un polymère semi-cristallin. En fonction de son poids moléculaire, le point de fusion du PEO varie de 65 à 70°C, alors que la température de transition vitreuse (T_g) varie de -50 à -57°C. En raison de la faible température de transition vitreuse, le PEO subit plutôt une déformation ductile qu'une rupture fragile sous contrainte mécanique, évitant ainsi la pulvérisation durant le broyage.

Le PEO est également miscible à l'eau quel que soit le ratio. Lorsqu'il entre en contact avec l'eau, le PEO s'hydrate rapidement et se transforme finalement en solution visqueuse ou gel. Une solution à 5% de WSR N-10 (100 000 Da), le grade ayant le poids moléculaire le plus bas disponible, a une viscosité comprise entre 12 et 50 $mPa \cdot s^{-1}$, alors qu'une solution à 1% de WSR 303 (7 000 000 Da), le grade

ayant le poids moléculaire le plus élevé disponible, a une viscosité de 7 500 à 10 000 mPa.s⁻¹ à 25°C, selon les données de la Dow Chemical Company.

Ainsi, la viscosité élevée de la solution de PEO empêche le médicament d'être extrait et poussé au travers des aiguilles hypodermiques. De plus, le PEO n'est pas soluble dans la plupart des solvants domestiques, empêchant ainsi le « dose dumping » ou l'extraction à partir des comprimés matriciels à base de PEO.

Une autre caractéristique unique du PEO est son comportement thermoplastique qui permet un traitement thermique tel que le durcissement thermique, l'extrusion à l'état fondu, le moulage par compression et le moulage par injection, pour préparer des matrices plus solides afin de dissuader les manipulations physiques par les consommateurs d'opioïdes. Lorsqu'elle est broyée et traitée thermiquement, la matrice de PEO ne casse pas mais elle s'aplatit plutôt (comme on peut le voir en figure 31).



Figure 31 : Apparence physique des comprimés LP d'Oxycontin® originaux (gauche) et ceux avec une nouvelle formulation dissuasive d'abus (droite) après un coup de marteau (68)

Le PEO est sensible à la dégradation oxydative, qui s'accélère pendant le traitement thermique. Cette dégradation oxydative se traduit par une scission de la chaîne de polymères et, par conséquent, une augmentation du taux de libération du médicament. Ainsi, les antioxydants, comme l'hydroxytoluène butylé et la vitamine E, sont ajoutés aux formulations matricielles de PEO pour améliorer la stabilité du PEO pendant le traitement thermique et le stockage.

En fonction des méthodes de traitement, les opioïdes peuvent être dispersés sous forme de particules cristallines ou dissoutes au niveau moléculaire dans la matrice de PEO.

Du fait que le PEO de haut poids moléculaire est présent à un pourcentage élevé dans la formulation, le gonflement et l'érosion des matrices de PEO contrôlent la libération du médicament à partir de la matrice de PEO à libération prolongée (68).

3.1.1.2. Fabrication des matrices de polyéthylène oxyde

Divers procédés de fabrication peuvent être utilisés pour préparer différentes matrices à base de PEO : la compression directe ; l'extrusion à l'état fondu suivie

d'un moulage ; la compression directe suivie d'un durcissement ; le moulage par injection ; la granulation rotative et un pelliculage pour préparer les perles de placebo correspondantes ; la compression suivie d'un pelliculage.

- **Par compression directe**

Le PEO est un excipient hautement compressible avec de bonnes propriétés d'écoulement, permettant donc de fabriquer des matrices à base de PEO par compression directe.

C'est le cas de la spécialité **Oxaydo®**, comprimés à LI de chlorhydrate d'oxycodone. Initialement approuvée par la FDA en 2011 sous le nom commercial Oxecta® de Pfizer, elle a ensuite changé de nom suite au transfert de l'AMM à la société Egalet en 2015 (68,72).

Cette formulation utilise la **technologie Aversion®** du laboratoire Acura Pharmaceuticals : elle associe un agent gélifiant et un agent irritant.

L'agent gélifiant est le PEO qui, au contact de l'eau, s'hydrate et gonfle, donnant un matériau très visqueux. Ainsi, lorsqu'un toxicomane dissout un comprimé dans un solvant pour injection, le comprimé est converti en un mélange visqueux et la substance active est piégée dans ce gel. De plus, il est d'autant plus difficile de tirer ce gel visqueux à travers une aiguille dans une seringue pour injection IV.

L'agent irritant (aversif) est le laurylsulfate de sodium qui engendre une irritation de la muqueuse nasale lorsque, une fois le comprimé écrasé, la poudre résultante est reniflée par un toxicomane.

La technologie Aversion®, appliquée à Oxaydo®, se compose de deux sous-unités :

- La première contient le PEO, le laurylsulfate de sodium et un tensioactif. Cette sous-unité est recouverte d'un polymère insoluble empêchant sa libération dans le tractus gastro-intestinal.
- La deuxième contient l'oxycodone.

Ainsi, lorsque le produit est administré dans des conditions normales d'utilisation (c'est-à-dire avalé), seul l'oxycodone est libéré. En revanche, si le comprimé est mâché ou écrasé, les composés de la première sous-unité sont libérés et vont alors exercer leurs propriétés gélifiantes et irritantes. Le produit gélifiera au contact de la muqueuse nasale et des solvants d'extraction, limitant ainsi son détournement par les voies nasale et IV. L'agent irritant aura également une action limitante sur l'utilisation par voie nasale via les effets indésirables provoqués (irritation nasale, obstruction nasale, maux de gorge, larmoiement) (69,73).

- **Par extrusion à l'état fondu suivie d'un moulage**

Afin d'améliorer la résistance mécanique des comprimés matriciels à base de PEO (formes à LP) et donc dissuader les abus, des procédés thermiques sont utilisés.

Il a notamment été démontré que le PEO de haut poids moléculaire pouvait être extrudé à l'état fondu pour fabriquer des formulations à LP avec ou sans PEG comme adjuvant de fabrication.

La société Grünenthal GmbH a étudié plusieurs procédés thermiques pour préparer des comprimés matriciels à base de PEO, présentant une résistance à la rupture supérieure à 500 Newtons, et particulièrement la fabrication de comprimés suivie de

chauffage et compression, compression assistée par ultrasons et extrusion à l'état fondu à chaud.

Ainsi, Grünenthal GmbH a développé une **technologie** brevetée, **INTAC®**, conçue pour le traitement thermique du PEO. Elle consiste en plusieurs étapes : mélanger, extruder, refroidir, couper, former et pelliculer. L'hypermellose et le PEG sont inclus dans la formulation afin de faciliter le procédé de fabrication.

Cette technologie a été appliquée pour commercialiser plusieurs produits opioïdes dont **Opana® ER** (Endo Pharmaceuticals), comprimés à LP de chlorhydrate d'oxymorphone, et **Nucynta® ER** (Janssen Pharmaceuticals), comprimés à LP de chlorhydrate de tapentadol, tous deux approuvés par la FDA en 2011. Les deux substances médicamenteuses sont dispersées au niveau moléculaire dans la matrice de PEO pendant le procédé d'extrusion à l'état fondu.

Certains paramètres du processus d'extrusion à l'état fondu à chaud peuvent avoir un impact significatif sur les comprimés matriciels à base de PEO et donc sur les propriétés dissuasives d'abus : la température du fût, la vitesse de la vis et la vitesse d'alimentation (68).

Les comprimés fabriqués à l'aide de la technologie INTAC® sont conçus pour résister à l'écrasement, déjouant l'étape clé dans la plupart des formes d'abus d'opioïdes (voie nasale, injectable). De plus, ils forment un gel dans des solutions aqueuses, ne pouvant donc pas être facilement injectés, mais ils résistent également à l'extraction de la substance active par une large gamme de solvants (74).

- **Par compression directe suivie d'un durcissement**

Le laboratoire Purdue Pharma a développé un traitement thermique consistant en une compression et un durcissement.

Ainsi, les comprimés matriciels fabriqués selon ce processus contiennent des opioïdes et des PEO de haut poids moléculaire (4 000 000 Daltons). La fusion entre les particules de PEO pendant le durcissement forme des comprimés matriciels à base de PEO à haute résistance physique afin de dissuader les abus. Il a été signalé que la température de durcissement était le paramètre le plus important pour fabriquer des comprimés par compression directe qui sont difficiles à écraser.

Au contraire, la capacité de dissuader la « seringuabilité » et l'injectabilité est une propriété intrinsèque du PEO (et son poids moléculaire) : cela ne dépend pas de facteurs liés au procédé.

A travers l'utilisation de divers traitements thermiques pour fabriquer des matrices à base de PEO, Purdue Pharma a réussi à lancer trois produits opioïdes dissuasifs d'abus : l'**Oxycontin®**, comprimés à LP de chlorhydrate d'oxycodone (approuvé en 2010 par la FDA), le **Targiniq® ER**, comprimés à LP de chlorhydrate d'oxycodone et de chlorhydrate de naloxone (approuvé en 2014 par la FDA), et **Hysingla® ER**, comprimés à LP de bitartrate d'hydrocodone (approuvé en 2014 par la FDA). La **technologie RESISTEC®** a été appliquée pour développer ces trois produits. A la fin de cette partie relative au polyéthylène oxyde, nous détaillerons le développement de l'un des produits en prenant l'exemple de l'Oxycontin® (68).

- **Par moulage par injection**

La société Egalet a développé un procédé de moulage par injection pour préparer des comprimés matriciels à base de PEO. Il s'agit d'une technique de traitement plastique dans laquelle un polymère fondu est injecté dans un moule de forme spécifique. Après solidification, le moule est ouvert pour libérer le produit.

Le moulage par injection pour les produits pharmaceutiques a été introduit pour la première fois par Speiser en 1964 pour fabriquer des formes à LP. Plus tard, ce procédé a été utilisé pour fabriquer des matrices de polyéthylène, de protéine de soja ou d'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC) et éthylcellulose.

Egalet a employé cette technique pour fabriquer à la fois des formulations à LI et à LP qui ont des propriétés dissuasives d'abus. Leur **technologie** brevetée, nommée **GUARDIAN®**, est basée sur une coque dure qui résiste à l'altération physique (c'est-à-dire difficile à déformer ou à séparer de la matrice). La coque a deux ouvertures aux deux extrémités des comprimés permettant la libération du médicament. Différentes formes de coque peuvent être obtenues comme on peut le voir sur la *figure 32* ci-dessous.

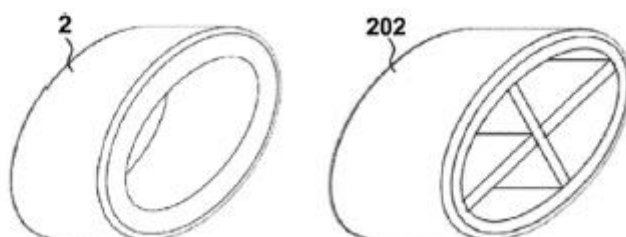


Figure 32 : Exemple de deux structures préparées en utilisant le procédé de moulage par injection breveté par Egalet (68)

En effet, la structure peut être composée uniquement d'une coque ou alors, elle peut avoir des parois de renfort qui aident à maintenir l'intégrité de la structure lors d'une altération physique. Les éléments de renforcement peuvent être moulés ou extrudés ensemble avec la paroi de la coque en un seul processus, en construisant le moule d'injection ou la filière d'extrusion dans la bonne forme pour garantir les dimensions souhaitées de la paroi de la coque et des éléments de renforcement. La composition pharmaceutique peut également être fabriquée en utilisant un procédé en plusieurs parties.

Egalet marque ces types de formes médicamenteuses sous le nom commercial de Guardian®. Une libération prolongée du médicament peut être obtenue avec la bonne composition d'excipients de la matrice médicamenteuse. Les systèmes moulés par injection Guardian® se composent d'une coque non érodable et imperméable à l'eau, à base d'alcool cétostéarylique et d'éthylcellulose, qui renferme une matrice de PEG monostéarate et de PEO. Ainsi, lorsqu'elle est exposée au milieu de dissolution, la coque quitte les deux extrémités des comprimés cylindriques. La libération du médicament est contrôlée à la fois par la composition et la géométrie des comprimés. L'altération physique est entravée en raison de la dureté de la coque, tandis que l'extraction par solvant est empêchée en raison des propriétés dissuasives d'abus des excipients dans la matrice médicamenteuse. La résistance mécanique de la matrice à base de PEO moulée par injection est si haute que la coque n'est pas nécessaire.

Egalet a également breveté une matrice à base de PEO multicouche, préparée en utilisant un processus de moulage par compression (68).

Le premier produit développé à l'aide de cette technologie est **Arymo® ER**, comprimés à LP de sulfate de morphine, approuvé par la FDA en 2017 (75).

- **Par granulation rotative et pelliculage**

La société Pernix Therapeutics a développé et breveté la **technologie BeadTek®**, basée sur le concept d'un mélange de granulés placebo de PEO et de granulés contenant du médicament, ces deux types de granulés étant « physiquement non différenciables » (68,76).

Cette technologie a été appliquée par la société Zogenix pour développer **Zohydro®**, gélules à LP, approuvé par la FDA en 2013. Chaque gélule est composée de granulés inactifs de PEO, de granulés à LI de bitartrate d'hydrocodone et de granulés à LP de bitartrate d'hydrocodone, tous formulés et fabriqués d'une manière qui les rend indiscernables. Concernant les granulés inactifs, ils restent inertes et se dissolvent indépendamment des granulés actifs. De plus, ils sont conçus pour ne pas modifier les propriétés de libération sur 12 heures du médicament. Cependant, les granulés de PEO formeront immédiatement un gel visqueux lorsqu'ils seront broyés et dissous dans des solvants (77).

Les granulés contenant du PEO peuvent être fabriqués en associant une solution liante (par exemple : povidone K30 20% m/m dans l'eau et l'alcool isopropylique) avec de la poudre de PEO. Cette fabrication peut être effectuée en utilisant un procédé de type Granurex® (Freund Vector), à savoir une granulation rotative permettant de transformer une poudre de PEO en granulés avec des couches de poudre. Puis, la même solution de pelliculage des granulés contenant le médicament peut être appliquée sur les granulés contenant uniquement du PEO (68).

- **Par compression suivie d'un pelliculage**

Le système de libération par pompe osmotique **OROS®** aurait également des propriétés dissuasives d'abus grâce à la présence de PEO et d'un film de pelliculage à LP à base d'acétate d'éthyle. Dans ce système, le PEO a un rôle d'agent de mise en suspension et d'agent osmotique. En 1976, Alza Pharmaceuticals a breveté le premier système de libération osmotique pour délivrer le médicament à une vitesse de libération d'ordre 0. OROS® signifie « Osmotic (Controlled) Release Oral (Delivery) System » (système de libération osmotique oral). Cette pompe osmotique dite « **élémentaire** » peut être un comprimé ou une gélule, composé d'une membrane semi-perméable à base d'acétate de cellulose, perméable à l'eau mais pas au médicament, entourant ce noyau. En présence d'un milieu de dissolution, l'eau est absorbée dans le noyau à travers la membrane semi-perméable, créant un gradient de pression osmotique qui pousse le médicament dissous à travers une ouverture percée au laser sur la surface du comprimé.

Il existe également un autre système de libération par pompe osmotique OROS® dit « **push-pull** ». Ce dernier a été utilisé par la société Mallinckrodt Pharmaceuticals pour développer **Exalgo®**, comprimés à LP de chlorhydrate d'hydromorphone, approuvé par la FDA en 2010. La structure présente deux compartiments séparés, l'un étant une section extensible qui utilise un osmopolymère soluble dans l'eau comme le PEO. Cette couche comprend un agent osmotiquement efficace qui

augmentera lors de l'absorption d'eau et poussera le médicament dissous à travers l'orifice.

La figure 33 présente les deux types de systèmes OROS®.

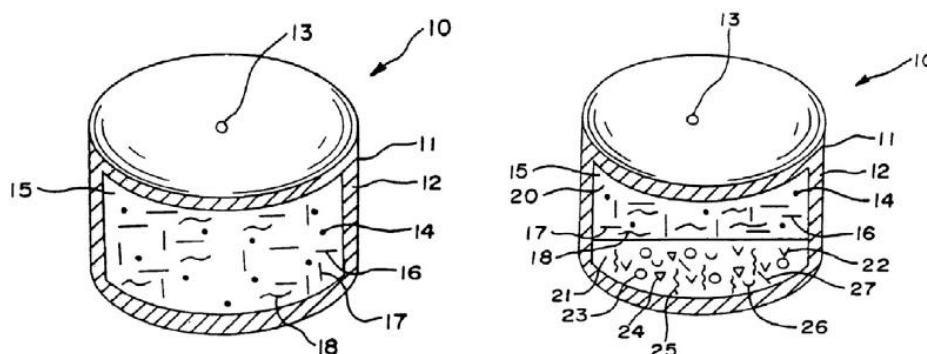


Figure 33 : Deux types de systèmes OROS® (68)

A gauche se trouve le système osmotique à un compartiment (« élémentaire ») et, à droite, le système osmotique à deux compartiments (« push-pull »). Chaque forme contient une paroi (11,12) et une sortie (13). La matrice interne (15) du système « élémentaire » contient de l'hydromorphe (14), un polymère hydrogel (16), un polymère de vinyle (17) et un lubrifiant (18). Le système « push-pull », en dehors des ingrédients mentionnés précédemment, possède une couche d'expansion (21) composée d'un osmopolymère expansible (22), d'un agent osmotiquement efficace (23), d'un colorant (25), d'un lubrifiant (26) et d'un antioxydant (27).

Bien que la formulation OROS® ait été initialement formulée pour fournir une LP et constante du chlorhydrate d'hydromorphe, il a été prouvé que ce système est inaltérable en raison de la dureté de la formulation et de l'extraction difficile de la substance active (68).

Pour conclure, du fait de sa résistance physique accrue, de ses propriétés gélifiantes et de son insolubilité dans l'éthanol, le PEO est probablement l'un des polymères les plus largement utilisés dans les formulations dissuasives d'abus. Cependant, un trop grand nombre de brevets a conduit les scientifiques à développer d'autres technologies dissuasives d'abus (68).

3.1.1.3. Exemple du développement de l'Oxycontin®

L'Oxycontin®, forme à libération prolongée à base d'oxycodone, a été approuvé pour la première fois en 1995 aux Etats-Unis. Suite à sa commercialisation, on pensait observer une diminution des cas de détournement par rapport aux formes à libération immédiate. Cependant, du fait de son efficacité, de ses effets indésirables proches de ceux de l'héroïne et de sa relative disponibilité, l'Oxycontin® est devenu très populaire chez les toxicomanes souffrant d'addiction aux opioïdes. Ainsi, au début des années 2000, de nombreux cas d'abus d'Oxycontin® ont été recensés.

En mai 2010, le laboratoire Purdue Pharma, qui commercialisait l'Oxycontin®, a obtenu une AMM par la FDA pour une nouvelle formulation d'oxycodone à LP avec des propriétés résistantes au détournement. Ce nouveau produit a alors remplacé

l'ancienne formulation, qui a été retirée du marché. Le but de cette reformulation était de fournir un médicament moins attrayant pour les consommateurs.

La nouvelle formulation se présente donc sous la forme de comprimés contenant notamment un excipient, le polyéthylène oxyde, lui conférant les propriétés de LP. Les comprimés sont très difficiles à casser grâce à cet excipient mais aussi au procédé de compression qui est combiné à un traitement par la chaleur. Le but d'obtenir des comprimés durs et résistants à l'écrasement est d'éviter leur détournement par VO (perte des propriétés de LP par écrasement et mise à disposition rapide de la dose totale d'opioïde), par voie nasale ainsi que par voie injectable, étant donné que les comprimés sont souvent écrasés avant d'être injectés.

Le polyéthylène oxyde confère également des propriétés gélifiantes au contact de solvants, rendant difficile l'extraction de l'oxycodone.

Différentes études ont été menées par Purdue Pharma sur ce produit afin de démontrer ses propriétés de résistance au détournement auprès de la FDA.

Etudes in vitro

Le but de ces études in vitro était d'évaluer la facilité avec laquelle les potentielles propriétés dissuasives d'abus de la nouvelle formulation pouvaient être altérées. Etant donné que l'ancienne formulation perdait sa propriété de LP lorsque le comprimé était écrasé ou mâché, l'un des objectifs de ces études était de s'assurer que la nouvelle formulation conservait cette propriété après manipulation.

Ainsi, pour ces études, l'Oxycontin® reformulé a été comparé à l'Oxycontin® ancienne formulation.

Le tableau page suivante décrit les études réalisées en laboratoire et qui reproduisent le comportement des usagers face à l'Oxycontin®.

Les principales voies d'administration sont simulées afin que chacune soit étudiée.

Ces études ont également reproduit des situations de mésusage, par exemple lorsque le patient mâche le comprimé avant de l'avalier.

	Route	Physical	Chemical	How we tested in the lab
Abuse	Oral	Intact		N/A
		Crush		Manipulation of tablets via manual and electrical tools
		Crush	Extract	API extraction in small volume of different solvents
	Nasal	Crush		API extraction in small volume
	Rectal	Crush	Extract	API extraction in small volume
	Smoke	Crush, vaporize		API extraction via vaporization
	Inject	Crush	Extract	Syringability and injectability
Patient error	Oral	Crush		Manipulation of tablets via multiple manual tools
		Intact	Swallow with alcohol	Dissolution in ethanol and simulated gastric fluid

Tableau 9 : Etudes in vitro menées par Purdue Pharma sur les deux formulations d'Oxycontin® (73)

Les paramètres suivants ont été étudiés :

- La taille des particules obtenues suite à l'écrasement du comprimé à l'aide de différents outils de la vie courante (16 outils ont été testés).
L'action des 16 outils sur l'Oxycontin® ancienne formulation a transformé le comprimé en une fine poudre, alors que l'Oxycontin® reformulé n'a pu être écrasé que par 4 outils et le comprimé a été transformé en grosses particules.
- L'extraction de la substance active à partir de la poudre fine ou des grosses particules a ensuite été étudiée. Pour cela, différents solvants et différentes températures ont été évalués. Les résultats ont montré que les petites particules libèrent la substance active plus rapidement que les grosses particules, et donc que la libération de l'opioïde à partir de l'Oxycontin® reformulé est plus lente, quel que soit le solvant étudié.
- La dissolution du comprimé intact dans l'éthanol a été étudiée et a montré que l'alcool n'a pas d'effet sur la libération d'oxycodone.
- La capacité à aspirer le produit avec une seringue a été évaluée. Pour cela, la quantité d'oxycodone retrouvée dans la seringue après extraction a été mesurée, ainsi que le volume de solution pouvant être aspiré à travers une aiguille. Également, la capacité à injecter le produit a été évaluée. Les résultats ont montré qu'il était difficile de remplir une seringue avec une solution d'Oxycontin® reformulé. Cela est dû aux propriétés gélifiantes de cette nouvelle formulation en présence de solvant.
- Enfin, l'extraction d'oxycodone après vaporisation a été mesurée et a montré que la quantité de substance active extraite après vaporisation était très faible pour les deux formulations. En effet, la température de vaporisation de l'oxycodone est proche de celle à laquelle l'oxycodone se décompose.

Suite à ces études, la FDA a évalué que la manipulation de l'Oxycontin® reformulé était plus difficile, comparée à la manipulation de l'Oxycontin® ancienne formulation. Du fait des caractéristiques physicochimiques, le détournement par voie nasale et IV sera plus difficile.

Etudes des paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques standards (T_{max} , C_{max} , ASC = Aire Sous la Courbe) des comprimés intacts et manipulés de l'Oxycontin® ancienne formulation et de l'Oxycontin® nouvelle formulation ont été comparés.

Dans le *tableau10* figurent les trois objectifs de ces études, ainsi que les tests réalisés et les résultats observés :

Objectif de l'étude	Tests	Résultats
Démontrer la bioéquivalence des deux formulations.	Administration orale des deux formulations suivie de la mesure de la concentration plasmatique.	ASC similaires pour les deux formulations. T_{max} de la reformulation deux fois plus long que l'ancienne formulation (4,5h vs 2,5h).
Démontrer la résistance des propriétés de libération prolongée après manipulation puis administration par voie orale.	Les comprimés sont mâchés (normalement et vigoureusement) et écrasés mécaniquement.	<u>Mâchage normal</u> : altération des propriétés de LP des deux formulations, mais conservation d'un T_{max} allongé pour la nouvelle formulation. <u>Mâchage vigoureux</u> : altération des propriétés de LP des deux formulations, et les ASC, T_{max} et C_{max} sont similaires pour les deux formulations. <u>Broyage manuel des comprimés au mortier</u> : altération des propriétés de LP de l'ancienne formulation mais pas de la nouvelle.
Démontrer la résistance des propriétés de libération prolongée après manipulation puis administration par voie nasale.	Les comprimés sont écrasés mécaniquement puis insufflés.	Obtention d'un T_{max} plus élevé et d'une C_{max} plus faible avec la nouvelle formulation par rapport à l'ancienne.

Tableau 10 : Objectifs, tests et résultats des études pharmacocinétiques menées par Purdue Pharma sur les deux formulations d'Oxycontin® (73)

De ces études, on en a conclu que la nouvelle formulation d'Oxycontin® semble plus résistante à certaines manipulations qu'à d'autres. Par exemple, mâcher vigoureusement le comprimé reformulé lui fait perdre les propriétés de LP. De ce fait,

la FDA a conclu que l'impact de cette nouvelle formulation sur le détournement par voie orale ne peut être prédit grâce à ces études.

Etudes cliniques

Le but de ces études était d'évaluer l'attractivité de ces deux formulations manipulées pour des sujets ayant l'habitude d'utiliser des médicaments opioïdes à des fins récréatives et d'évaluer leur ressenti.

Deux critères ont été mesurés :

- L'attractivité du produit suite à l'administration du produit manipulé par voie nasale.
- L'irritation nasale et ingestion totale ou non de la dose présentée.

Les résultats de ces études cliniques sont venus renforcer les résultats des études précédentes : l'Oxycontin® reformulé a des propriétés physicochimiques susceptibles de diminuer l'abus par voie nasale. En effet, l'Oxycontin® reformulé semble moins attrayant pour les usagers inclus dans l'étude que l'Oxycontin® ancienne formulation.

Grâce aux résultats de ces études pré-marketing, l'Oxycontin® reformulé a donc été approuvé en 2010. Cependant, la FDA a émis comme condition de mener des études post-marketing afin de déterminer les impacts réels du produit sur l'abus et le mésusage. Ainsi, en 2013, Purdue Pharma a soumis à la FDA des données issues de 11 études post-marketing. Ces données ont démontré que l'introduction d'Oxycontin® reformulé a été suivi d'une diminution du mésusage et de l'abus du produit, ainsi que des conséquences qui en ressortent (73).

3.1.2. Acétate isobutyrate de saccharose

L'acétate isobutyrate de saccharose (SAIB) est un excipient biodégradable, fabriqué par estérification de molécules de saccharose avec deux acides acétiques et six fractions d'acide isobutyrique.

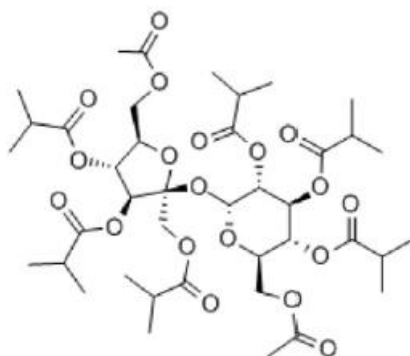


Figure 34 : Structure chimique de l'acétate isobutyrate de saccharose (68)

Le SAIB est un liquide hydrophobe, insoluble dans l'eau, faiblement soluble dans l'éthanol et thermiquement stable. De plus, il est très visqueux sur une large plage de températures (de -80°C à 100°C). Cet excipient est notamment employé pour préparer des formes injectables à LP (68).

Ainsi, la société Durect Corporation a utilisé les propriétés physicochimiques uniques de SAIB pour développer la **technologie ORADUR®** correspondant à une gélule de gélatine dure qui contient un composé à haute viscosité, le SAIB. Cette matrice viscoélastique permet la libération prolongée de la substance active ainsi qu'une barrière physique à l'écrasement et à la dissolution de la substance. La gélule comprend également de l'acétate-butyrate de cellulose, permettant la formation in situ d'un micro-réseau dans la formulation médicament-SAIB. Le mécanisme de la formation du micro-réseau serait dû à une inversion de phase (changement de la température de transition vitreuse) des formateurs du réseau, à savoir l'acétate-butyrate de cellulose (68,73).

Après administration orale, la gélule se dissout rapidement et la formulation reste généralement intacte lors du passage à travers le tractus gastro-intestinal, sans émulsification ni fragmentation. Cependant, dans l'environnement aqueux à l'intérieur de ce tractus, la formulation se transforme en une matrice aux propriétés élastiques. Etant donné que le SAIB n'est pas soluble dans l'eau, la libération de la substance active à partir de la gélule Oradur® est contrôlée par le mécanisme de diffusion (68).

La technologie Oradur® a été appliquée par la société Pain Therapeutics pour développer **Remoxy®**, gélule à LP d'oxycodone qui ne peut pas être écrasée et qui a des propriétés gélifiantes (73).

En effet, la matrice Remoxy® a une viscosité élevée (supérieure à $60\,000\text{ mPa}\cdot\text{s}^{-1}$), empêchant que la formulation ne soit injectée avec l'aide d'une seringue : le détournement de Remoxy® par voie IV est donc évité.

Également, une fois congelé, le SAIB reste un liquide visqueux : la formulation Remoxy® est donc également résistante à la congélation et à l'écrasement.

De plus, lorsqu'il est soumis à un impact mécanique, Remoxy® se déforme plutôt que de se fracturer. De ce fait, ces formulations ne peuvent pas être écrasées en vue de l'inhalation ou de la déglutition. Par ailleurs, dissoudre Remoxy® dans la cavité buccale par une mastication rigoureuse n'entraîne pas de « dose-dumping » in vivo.

En outre, l'oxycodone ne peut pas être extraite de Remoxy® en utilisant des solvants ménagers courants comme l'alcool ou les acides, de par sa haute viscosité.

Enfin, la volatilisation a été testée par broyage et chauffage de l'échantillon à l'aide d'un bloc de distribution de chaleur. La vapeur a ensuite été refroidie et condensée pour les mesures d'HPLC (Chromatographie liquide à haute performance). Au final, un maximum de 12% de la dose a été extrait en 10 minutes de chauffage (68).

Par rapport à l'Oxycontin®, comprimés à LP de chlorhydrate d'oxycodone, la formulation d'oxycodone Remoxy® a montré des paramètres pharmacocinétiques



Figure 35 : Résistance à l'écrasement de la technologie Oradur® (68)

améliorés : un T_{max} plus court, une C_{max} supérieure et/ou équivalente et une biodisponibilité améliorée (68).

Une étude contrôlée par placebo, pour évaluer l'efficacité de Remoxy®, a montré une amélioration statistiquement significative des scores de douleur ainsi que de la qualité de vie des patients atteints d'arthrose. De plus, cette étude a mis en évidence que Remoxy® présente une efficacité à long terme et un profil d'EI similaire à celui des autres opioïdes.

Une étude menée sur le potentiel d'abus du médicament a, quant à elle, montré une diminution significative de l'attrait du produit pour les consommateurs et, par conséquent, un potentiel d'abus diminué pour le Remoxy® broyé et entier par rapport aux préparations à LI et à LP entières et broyées (69).

Pour le moment, Remoxy® n'a pas été approuvé par la FDA et n'est donc pas commercialisé, bien que plusieurs demandes de mise sur le marché aient été déposées auprès de l'agence américaine (2008, 2011, 2016 et 2018), toutes refusées (78).

3.1.3. Matériaux super-absorbants

Les matériaux super-absorbants correspondent aux polymères d'acide acrylique réticulés, capables d'absorber une grande quantité d'eau.

Parmi les polymères acryliques réticulés, on distingue les polycarbophiles et les carbomères, la différence résidant dans le type d'agent réticulant utilisé :

- Les polycarbophiles sont réticulés avec du divinylglycol.
- Les carbomères sont réticulés soit avec de l'allyl saccharose, soit avec de l'allyl pentaérythritol.

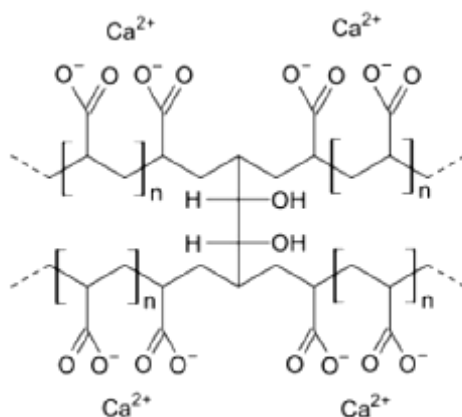


Figure 36 : Structure chimique des carbomères et polycarbophiles de calcium (68)

Les deux matériaux peuvent absorber plus de 62 grammes d'eau par gramme de matériau selon les spécifications de l'USP ou United States Pharmacopoeia. De plus, ils peuvent gonfler jusqu'à environ 1000 fois leur volume d'origine lorsqu'ils sont exposés à un environnement de pH supérieur à 4-6.

En 2013, Altus Formulation a profité de ce fort pouvoir d'absorption pour breveter la **technologie Intellitab®**. Il s'agit d'une formulation à libération prolongée composée d'un noyau fait d'un matériau super-absorbant et d'une couche d'enrobage à LP entourant le noyau. La forme pharmaceutique finale est un comprimé enrobé (n°10 sur la *figure 37*).

Le médicament peut être contenu dans des microgranules produits par extrusion-sphéronisation et recouverts d'un enrobage à LP. Comme on peut le constater sur la *figure 37* ci-contre, les microgranules à LP contenant le médicament (n°40) peuvent être dispersés dans l'enrobage (n°30) (Fig. 1A), dans le noyau (n°20) (Fig. 1B) ou dans les deux (Fig. 1C). Séparément, ils sont mélangés avec les matières composant l'enrobage à LP puis finalement incorporés au noyau super-absorbant. Ce dernier est fabriqué en utilisant un procédé de compression et, ensuite, il est recouvert d'une couche d'enrobage pour former un comprimé enrobé, ayant une dureté comprise entre 200 et 400 Newtons.

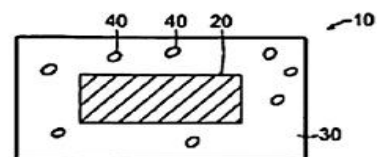


FIG. 1A

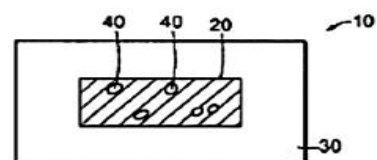


FIG. 1B

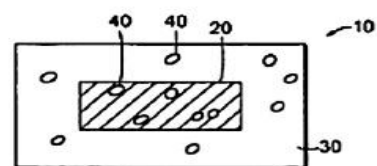


FIG. 1C

Figure 37 : Différentes formulations utilisant la technologie Intellitab® (68)

En raison de leur petite taille (de 1 à 1000 µm) et de leur grand rayon de courbure, les microgranules résistent à l'écrasement et restent généralement intacts lorsqu'on les manipule avec un broyeur conventionnel de comprimés, des cuillères ou un mortier et un pilon. Cependant, si l'on parvient à écraser la formulation, brisant ainsi l'enrobage à libération contrôlée, puis qu'on l'expose à un environnement aqueux, le matériau super-absorbant gonfle rapidement pour créer un gel dur qui piège les microgranules. Le gel dur se forme non seulement dans l'eau mais aussi dans l'éthanol (jusqu'à 40%). Ainsi, ce mécanisme de piège des microgranules retarde la libération des opioïdes. Par exemple, si le matériau broyé est exposé à 900 ml d'eau, seulement 20 à 50% de la substance active est libéré en 30 minutes.

S'ils sont exposés à une petite quantité de milieu liquide, telle qu'à des fins d'injection, les matériaux super-absorbants peuvent absorber le milieu d'extraction, en laissant peu ou pas à administrer. De plus, le gel dur formé au cours du procédé est difficile à injecter à l'aide d'une seringue.



Figure 38 : Absorption du milieu d'extraction et formation d'un gel dur grâce à la technologie Intellitab® (68)

Si la formulation écrasée est reniflée dans une narine, une formation de gel se produit dans la narine, menant à une expérience désagréable pour le consommateur. En effet, le matériau super-absorbant absorbe également les sécrétions nasales nécessaires à l'absorption de la substance active dans le système sanguin.

Ces formulations sont conçues de manière à ce que l'enrobage conserve une intégrité suffisante pour que le matériau super-absorbant présent dans le noyau évite de gonfler et de perturber l'intégrité du comprimé. Lorsque la formulation est administrée correctement, l'enrobage à LP protège le noyau contenant le super-absorbant de l'exposition au milieu aqueux dans le tractus gastro-intestinal, empêchant ainsi le matériau super-absorbant du gonflement. En conséquence, la substance active est libérée de façon constante de la formulation.

Si les microgranules à LP contenant le médicament sont situés dans l'enrobage, le médicament est libéré de l'enrobage étant donné que l'eau imprègne l'enrobage.

Si les microgranules à LP contenant le médicament se trouvent à la fois dans l'enrobage et dans le noyau, le médicament est initialement libéré des microgranules situés dans l'enrobage. Au fil du temps, à mesure que l'eau pénètre progressivement à travers l'enrobage dans le noyau, le médicament est libéré des microgranules situés à l'intérieur du noyau également (68).

C'est ainsi que la société Inspirion Delivery Sciences a développé sa propre **technologie SentryBond®**, ayant les mêmes principes que la technologie Intellitab®. A partir de sa technologie brevetée, elle a développé **Morphabond®**, comprimé à LP de sulfate de morphine, qui a été approuvé par la FDA en 2015. Les matériaux super-absorbants employés dans cette spécialité sont la gomme xanthane et l'hypromellose (= HPMC).

Le comprimé se compose de :

- Une couche d'expansion : elle est constituée d'un comprimé matriciel, fabriqué par compression directe, contenant les matériaux super-absorbants.
- Une couche barrière : elle agit comme barrière entre la couche d'expansion et la couche de diffusion, diminuant ainsi la quantité de liquide pouvant entrer dans la couche d'expansion. De plus, elle permet d'améliorer la résistance mécanique du comprimé final. Le copolymère Eudragit® NE, à base d'acrylate d'éthyle et de méthacrylate de méthyle, est le polymère préféré pour la couche barrière.
- Une couche de diffusion : elle est constituée du médicament et du polymère.
- Un enrobage à LP : il est composé d'un polymère insoluble dans l'eau, d'un formateur de pores soluble dans l'eau et d'autres additifs d'enrobage.
- Et un enrobage de couleur.

Ainsi, le sulfate de morphine est libéré du comprimé par diffusion à travers l'enrobage à LP.

Lorsque l'intégrité physique des comprimés de Morphabond® est physiquement compromise par divers moyens comme l'écrasement ou la mastication, les matériaux super-absorbants de la couche d'expansion sont exposés et fonctionnent donc comme dissuasifs d'abus (68,79).

Les études ont montré que :

- Comparé à la morphine à LP (sans propriétés dissuasives d'abus), Morphabond® présente une augmentation de sa résistance à l'écrasement, au broyage ou à la coupe à l'aide de divers outils et forme, au contact d'un liquide, un matériau visqueux résistant au passage à travers une aiguille.
- Comparé à la morphine à LP (sans propriétés dissuasives d'abus) écrasée et administrée par voie nasale, Morphabond® présente une réduction significative de l'attrait du médicament et du désir d'en reprendre pour le consommateur.

Il est également attendu que Morphabond® réduise le détournement par injection et insufflation (75).

3.1.4. Lipides

Les lipides d'origine animale et végétale sont couramment utilisés dans une large gamme d'applications telles que l'amélioration de la solubilité, les matrices à LP et les systèmes auto-émulsifiants.

Les lipides peuvent être classés en alcools gras, acides gras, glycérides (= esters du glycérol) et cires. Chimiquement différent des glycérides, les cires sont des esters d'acides gras et d'alcools à longue chaîne (par exemple, la cire de Carnauba ou la cire d'abeille). Les cires sont hydrophobes et ont un point de fusion similaire à celui des acides gras.

Les formulations à base de lipides peuvent être utiles dans les formulations dissuasives d'abus en raison de leur lipophilicité et de leur faible solubilité dans l'éthanol. Dans certains cas, elles augmentent la résistance mécanique de formes pharmaceutiques (68).

3.1.4.1. Les granulés enrobés

Deux technologies brevetées ont été développées en se basant sur un procédé de granulés enrobés.

- **Technologie OraGuard®**

La société CIMA LABS a développé la technologie OraGuard®, correspondant à un procédé d'inclusion de graisses ou de cires dans la couche d'enrobage de granulés afin de fournir des propriétés de libération contrôlée et de résistance à l'écrasement.

Dans cette technologie, les granulés sont constitués d'opioïdes et de polymères cellulose tels que l'hypermellose ou l'éthylcellulose, spécifiquement sélectionnés pour leur solubilité dans l'eau et dans l'éthanol. Ensuite, les granulés sont enrobés d'un polymère filmogène résistant, à savoir l'éthylcellulose et 10 à 30% de béhénate de glycéryle. Les granulés enrobés peuvent éventuellement être formulés dans un comprimé matriciel avec de l'hypermellose (polymère gélifiant) et du lactose.

L'inclusion de béhénate de glycéryle, au lieu de stéarate de magnésium, dans la couche d'enrobage a permis une augmentation de la résistance à l'écrasement. En effet, les granulés contenant des lipides dans leur couche d'enrobage, une fois écrasés, libèrent moins de 21% de leur substance active en 30 minutes, ce qui est moins que des granulés sans lipides écrasés.

De plus, les glycérides et les cires empêchent le « dose dumping » dans l'éthanol à 40% maximum, en raison de leur faible solubilité dans ce solvant. Effectivement, des

comprimés écrasés libèrent moins de 31% de leur substance active en 30 minutes dans un milieu contenant une solution éthanolique à 40%.

Ainsi, les granulés fabriqués selon la technologie OraGuard® peuvent empêcher l'abus par injection IV, le « dose dumping » dans l'éthanol et l'abus par voie nasale.

La FDA a approuvé en 2017 la spécialité **Vantrela® ER** (comprimé à LP de bitartrate d'hydrocodone), basée sur cette technologie et commercialisée par Teva Pharmaceutical (68,80,81).

- **Technologie Trigger Lock®**

La société Flamel Technologies a développé une autre technologie, Trigger Lock®, également basée sur l'inclusion de lipides dans la couche d'enrobage. La forme pharmaceutique finale est une gélule contenant des microgranules enrobés, possédant des propriétés de libération contrôlée et de résistance à l'écrasement.

L'inclusion d'huile de ricin, de Cremophor 40® (PEG 40 - huile de ricin hydrogénée), d'éthylcellulose et de povidone dans l'enrobage cellulosique des microgranules de chlorhydrate d'hydrocodone leur confère une résistance à l'écrasement. De plus, la petite taille des microgranules (inférieure à 350 µm) contribue à cette résistance. Les tentatives d'écrasement de ces microgranules en utilisant un mortier et un pilon, deux cuillères, un broyeur à comprimés ou encore un moulin à café pendant 30 secondes n'ont pas eu d'impact sur le profil de libération du chlorhydrate d'hydrocodone. L'enrobage représente 50% masse/masse du microgranule libérant la substance active sur plus de 4 heures.

Par ailleurs, ces microgranules peuvent être mélangés avec une combinaison de modificateurs de viscosité, tels que l'hydroxypropylcellulose, le PEO WSR 303 et la gomme xanthane, préalablement tamisés entre 100 µm et 600 µm. Ainsi, en raison de la petite taille et du nombre élevé de microgranules par gélule (plus de 20 000), les microgranules modificateurs de viscosité et les microgranules contenant le médicament sont indiscernables et inséparables par tamisage. Les tentatives d'écrasement de cette formulation en utilisant un mortier et un pilon pendant 120 secondes donnent des rendements de moins de 20% d'extraction, ce qui devrait être dissuasif pour la plupart des consommateurs. De plus, essayer de dissoudre la formulation pendant une heure en utilisant des boissons comme le Coca Cola (100 ml) ou la vodka (éthanol à 40%, 50 ml) donne des résultats de moins de 3% d'extraction pour le Coca Cola et moins de 24% pour la vodka. Moins de 45% de la substance active est libérée après avoir tenté de dissoudre la formulation pendant 21 heures. Enfin, l'extraction à l'éthanol et à l'eau est toujours inférieure à 20% en utilisant une aiguille de calibre 18.

Actuellement, il n'y a pas de médicament opioïde basé sur la technologie Trigger Lock® sur le marché (68).

3.1.4.2. Lipides mixtes

La **technologie** brevetée **SECUREL®** de Relmada Therapeutics, développée à l'origine chez Theraquest Biosciences, est basée sur des lipides mixtes choisis parmi l'huile végétale hydrogénée, le stéarate de polyoxyéthylène, le monostéarate de glycérol et les cires.

La substance active est soit dissoute, soit dispersée dans une formulation lipidique fondue qui remplit des gélules de gélatine dure. Puis, une fois refroidie à température ambiante, la composition de la formulation se solidifie.

Bien que les données concernant les propriétés dissuasives d'abus de cette technologie ne soient pas facilement disponibles dans le domaine public, ces formulations sont décrites pour empêcher l'écrasement pour inhalation ou déglutition ainsi que l'extraction par un solvant pour injection IV.

Le brevet couvre notamment LevoCap® **ER**, un produit à LP à base de l'opioïde levorphanol, ayant des propriétés dissuasives d'abus. Il n'est pas approuvé par la FDA pour le moment (68,82).

3.1.5. Agents moussants

Un système de délivrance à base d'agents moussants a été développé par Acura Pharmaceuticals pour dissuader l'abus de médicaments.

Les agents moussants sont composés de mélanges effervescents contenant un acide organique et une base (par exemple, l'acide citrique et le bicarbonate de sodium), un tensioactif (par exemple, le laurylsulfate de sodium) et des polymères de viscosité élevée et faible, formulés dans un comprimé.

Les polymères sont ajoutés en tant que stabilisateur de mousse. Les polymères de faible viscosité présentent une hydratation rapide et une gélification au contact d'un milieu approprié : ils peuvent donc piéger le gaz (le CO₂) émis par les agents effervescents dans la mousse. Parce qu'il est capable de stabiliser la mousse plus efficacement, un polymère de haute viscosité est préféré à un polymère de basse viscosité.

Cette technologie réduit le risque potentiel d'abus par injection IV : si la forme pharmaceutique est broyée et ajoutée à une petite quantité de solvant (2 ml par exemple), une mousse rigide est générée. Cette mousse ne peut pas être tirée dans une seringue : même si des solvants supplémentaires sont ajoutés, la mousse continue de grandir.

L'inhalation est empêchée par la formation de mousse en présence de la muqueuse nasale. Le volume de mousse augmente, conduisant à un réflexe de toux de la cavité nasale.

En raison de la formation de mousse, l'ingestion de quantités excessives d'unités est également évitée (68).

3.1.6. Nanoparticules de céramique

L'entreprise Altair Nanotechnologies a développé des technologies brevetées pour fabriquer des nanoparticules de dioxyde de titane et d'autres composés céramiques associés.

Ces structures céramiques sont sphériques et ont un noyau creux permettant une forte concentration de médicament. Par modification chimique, l'hydrophilie et l'hydrophobie de ces nanostructures peuvent être ajustées pour influencer la capacité des nanoparticules à absorber le médicament dans le noyau creux.

Deux procédés peuvent être utilisés pour charger les nanoparticules avec des opioïdes : l'évaporation du solvant ou l'enrobage par fusion.

Le procédé d'évaporation du solvant consiste à dissoudre le médicament dans un solvant, puis le mélanger avec les structures céramiques creuses poreuses. L'évaporation du solvant est ensuite réalisée par séchage sous vide, séchage par pulvérisation (« spray drying ») ou lyophilisation.

Le procédé d'enrobage par fusion consiste à mélanger un liquide fondu du médicament avec les structures céramiques dans des conditions de pression partielle basse. Puis, le médicament à la surface est lavé.

Le rapport médicament / particule dans le produit fini se situe entre 1:2 et 1:50.

En raison de leur haute résistance mécanique, ces nanoparticules de céramique chargées d'opioïdes présentent un système de délivrance par libération contrôlée et elles sont résistantes aux tentatives de détournement tel que le broyage (68).

3.2. Barrières chimiques

Une autre approche pour développer des formulations dissuasives d'abus est l'utilisation de barrières chimiques, qui peuvent être classées en deux catégories :

- La formation d'un sel entre opioïdes libres et acides gras.
- La complexation des opioïdes avec des résines échangeuses d'ions.

Le principe des barrières chimiques est d'empêcher l'extraction des opioïdes en modifiant le taux de libération du médicament ou sa solubilité.

Les voies de détournement évitées sont la mastication/écrasement, le snif/inhalation, l'injection et les doses multiples (uniquement avec les résines échangeuses d'ions) (68).

3.2.1. Formation d'un sel entre opioïdes libres et acides gras

3.2.1.1. La technologie DETERx®

La société Collegium Pharmaceutical a développé une technologie brevetée appelée DETERx®, correspondant à un système de délivrance de médicament dissuasif d'abus et à libération prolongée.

La technologie DETERx® se caractérise par une gélule contenant des microparticules, ces dernières étant constituées de sels d'acides gras le long de bases libres d'opioïdes avec un excès d'acides gras et de cires.

Les opioïdes sont alors beaucoup plus lipophiles lorsqu'ils sont associés, sous forme de sels, aux acides gras, par rapport à leur association aux contre-ions tels que le chlorhydrate, le sulfate ou le bitartrate. La lipophilie des sels d'acides gras peut également être ajustée en utilisant des acides gras ayant des chaînes carbonées de différentes longueurs.

La formation d'un sel d'acide gras est réalisée par un procédé de fusion. Lors de la fabrication, la base libre d'opioïde est dissoute dans l'acide gras fondu (par exemple, l'acide stéarique ou myristique), qui est en excès molaire par rapport à l'opioïde afin d'obtenir une seule phase homogène (de 2 à 15 fois). Les cires (par exemple, la cire d'abeille ou de Carnauba) peuvent éventuellement être ajoutées à la solution fondue. Cette solution est ensuite convertie en particules sphériques en utilisant un procédé

de solidification par pulvérisation. Puis, des gélules en gélatine dure sont remplies de ces particules sphériques.

La *figure 39* ci-dessous montre la structure de la gélule DETERx®, remplie de particules sphériques de l'ordre du submillimètre.

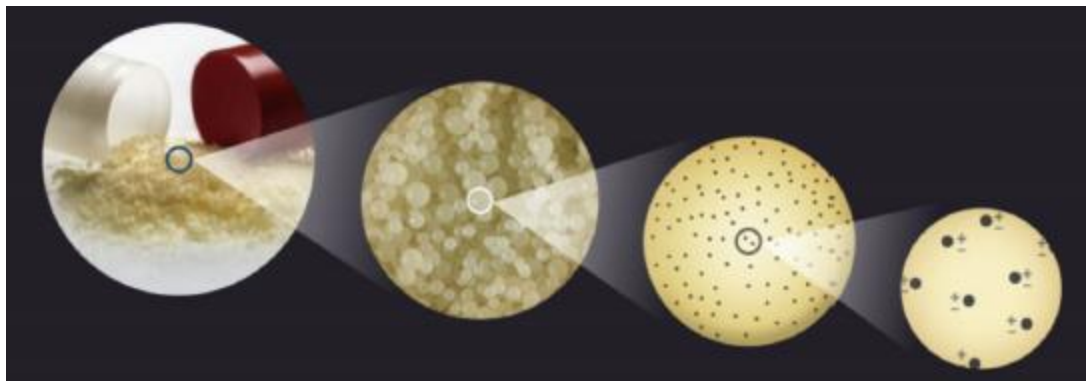


Figure 39 : Structure de la gélule DETERx® (68)

Ces microsphères sont composées de substance active, d'acides gras et de cires hydrophobes. La substance active est liée chimiquement aux acides gras et est dispersée de façon homogène dans ce système matriciel monophasé. Chaque microsphère individuelle agit comme son propre système de délivrance de médicament.

Les microparticules ne se dissolvent pas dans l'eau ou les solvants organiques. La petite taille des particules (taille médiane de l'ordre de 300 μm) ainsi que la nature cireuse et hydrophobe contribuent aux propriétés dissuasives d'abus. De plus, la solubilisation des opioïdes dans la matrice améliore les propriétés dissuasives d'abus des microparticules car il est difficile d'extraire le médicament à partir d'une composition intimement mélangée. Etant donné que la plupart du médicament reste associé ou piégé dans l'acide gras, la libération du médicament est lente même si ces microparticules sont coupées ou écrasées (68,83).

3.2.1.2. Xtampza® ER

La technologie DETERx® a permis de formuler une gélule d'oxycodone à libération prolongée, bioéquivalente à l'Oxycontin® LP, Xtampza® ER, approuvé en 2016 par la FDA (68,83).

Lorsque la gélule d'oxycodone est administrée correctement, l'opioïde est lentement libéré puisque la formulation se désagrège progressivement dans le tractus gastro-intestinal par une combinaison de dégradation enzymatique, de l'action tensioactive des acides biliaires et de l'érosion mécanique. Il s'agit donc bien d'une formulation à libération prolongée (68).

L'oxycodone DETERx® est formulée avec de l'oxycodone base ayant un poids moléculaire égal à 90% de celui du chlorhydrate d'oxycodone. De ce fait, une dose de 9 mg de Xtampza® ER contient une quantité de substance active équivalente à 10 mg de chlorhydrate d'oxycodone.

Xtampza® ER assure la libération de l'oxycodone sur 12 heures et doit donc être administré toutes les 12 heures, avec de la nourriture. En effet, en raison de sa conception en microsphères lipophiles, le pic de concentration plasmatique (C_{max}) et le degré d'absorption (ASC) sont inférieurs lorsque la gélule est administrée à jeun par rapport à une administration avec un repas riche en matières grasses. Ainsi, elle doit être prise avec la même quantité de nourriture afin d'assurer une absorption adéquate et des concentrations plasmatiques cohérentes.

Le pic de concentration plasmatique d'oxycodone se produit environ 4,5 heures après l'administration. Sa demi-vie d'élimination apparente est de 5,6 heures (83).

Xtampza® ER est moins sensible aux méthodes courantes de manipulation, telle que la mastication, l'écrasement ou l'extraction à l'aide de solvants pour injection IV, que les comprimés d'oxycodone à LI. De ce fait, cette spécialité est moins appréciée par les consommateurs utilisant les opioïdes de façon abusive par voie orale, nasale ou injectable.

Dans plusieurs études, il a été démontré que, d'une part, mâcher les microparticules n'augmente pas l'exposition par rapport aux gélules intactes et, d'autre part, même après manipulation, l'oxycodone DETERx® maintient son profil pharmacocinétique de libération prolongée.

Ainsi, Xtampza® ER est le premier opioïde oral à libération prolongée pour lequel il n'est pas indiqué sur son conditionnement un avertissement concernant l'écrasement ou la mastication menant à une exposition potentielle à une dose mortelle d'opioïdes.

La technologie DETERx® présente également un autre avantage : le médicament peut être administré aux patients ayant des difficultés de déglutition. Plusieurs modes d'administration alternatifs peuvent être alors utilisés : saupoudrer les microparticules sur des aliments mous, via un tube d'alimentation (tube naso-gastrique, gastrostomie) ou directement dans la bouche des patients à partir d'un gobelet doseur. Ces différentes techniques permettent de conserver les propriétés de libération prolongée du médicament (68,70,72,75,83).

Dans une enquête menée sur plus de 1000 patients, 10% ont rapporté qu'ils coupaient ou écrasaient les gélules notamment pour des problèmes de déglutition. Cependant, 65% ne savaient pas que la manipulation de leur médicament pourrait modifier le profil pharmacocinétique. En revanche, saupoudrer le contenu de la gélule sur la nourriture sans manipuler le produit ne modifie pas le profil pharmacocinétique : il est comparable à celui des gélules intactes. De plus, les concentrations plasmatiques moyennes d'oxycodone sont superposables. Enfin, le C_{max} et l'ASC sont bioéquivalents (83).

3.2.1.3. Etudes mesurant l'efficacité et la sécurité de Xtampza® ER

Deux études de phase 3 distinctes ont été effectuées afin de mesurer l'efficacité et la sécurité de Xtampza® ER.

L'efficacité de l'oxycodone DETERx® a été démontrée dans une étude de phase 3, sur 740 patients naïfs aux opioïdes et expérimentés aux opioïdes, avec persistance d'une lombalgie chronique modérée à sévère.

Après une période de sélection, les patients ont été titrés à une dose stable et tolérée d'oxycodone DETERx® pendant les 6 premières semaines de l'étude. Après la phase de titration, 389 patients répondaient aux critères de randomisation d'une analgésie adéquate et une tolérance acceptable de l'oxycodone DETERx®. Ces derniers sont entrés dans une phase de maintenance, randomisée et en double aveugle, au cours de laquelle 193 patients ont reçu le médicament et 196, un placebo. Les patients randomisés pour le placebo étaient progressivement diminués en oxycodone DETERx®. Pendant cette phase de maintenance, 122 patients ont terminé le traitement de 12 semaines d'oxycodone DETERx® et 100 patients ont complété avec un placebo. On a remarqué que la formulation d'oxycodone était nettement meilleure à maintenir le contrôle de la douleur que le placebo, basé sur le critère principal de variation dans l'intensité moyenne de la douleur de la ligne de randomisation à la semaine 12. Ainsi, les patients recevant Xtampza® ER avaient statistiquement des scores de douleur significativement plus bas après 12 semaines donc un soulagement supérieur de la douleur (70,83).

La sécurité de l'oxycodone DETERx® a notamment été évaluée dans une étude de phase 3, randomisée et en double aveugle. En phase de titrage, des EI liés au traitement ont été signalés chez 50% des patients. En phase de maintenance, le taux d'EI a diminué (34% des patients sous oxycodone DETERx® et 20% des patients recevant un placebo). Globalement, les EI retrouvés sont similaires à ceux associés aux opioïdes. Xtampza® ER est donc sûre et bien tolérée par les patients (83).

3.2.1.4. Etudes mesurant les propriétés dissuasives d'abus de Xtampza® ER

Selon le document d'orientation publié par la FDA en 2015, l'oxycodone DETERx® a fait l'objet d'une évaluation pré-commercialisation à travers les trois catégories d'études mesurant les propriétés dissuasives d'abus.

Etudes de catégorie 1 : évaluations in vitro

Des études in vitro de manipulations chimiques et physiques ont été effectuées afin d'évaluer les capacités de différentes méthodes couramment utilisées par les consommateurs pour vaincre les propriétés de LP de l'oxycodone DETERx®.

Par rapport aux comprimés d'oxycodone à LI, l'oxycodone DETERx® est moins sensible aux effets d'écrasement et d'extraction en utilisant une variété d'outils et de solvants. Si les microsphères sont dissoutes dans l'eau ou fondues, l'oxycodone DETERx® ne passe pas efficacement au travers des aiguilles hypodermiques.

Ainsi, ces données in vitro démontrent que l'oxycodone DETERx® a des propriétés physicochimiques qui rendent la manipulation et l'abus par injection difficiles.

Etudes de catégorie 2 : évaluations pharmacocinétiques

La manipulation physique la plus efficace établie dans les études de catégorie 1 a été appliquée dans les études pharmacocinétiques de catégorie 2 pour établir si une telle manipulation conduit à une exposition modifiée aux médicaments en cas d'ingestion ou d'insufflation.

Mâcher ou écraser l'oxycodone avant administration orale sont les méthodes de manipulation les plus utilisées par les consommateurs. Les profils pharmacocinétiques de l'oxycodone DETERx® mâché ou broyé ont été comparés à ceux de l'oxycodone DETERx® intact et de l'oxycodone à LI.

Dans deux études distinctes, écraser ou mâcher l'oxycodone DETERx® n'augmente pas l'exposition par rapport aux microsphères intactes. De plus, les concentrations plasmatiques moyennes d'oxycodone au fil du temps sont similaires entre la formulation mâchée ou broyée et celle intacte. Ainsi, le profil pharmacocinétique des microsphères manipulées physiquement est bioéquivalent à celui des gélules intactes. De plus, par rapport à l'oxycodone à LI broyé, la C_{max} est inférieure et le T_{max} est plus long pour toutes les formes d'oxycodone DETERx® (intact, broyé, mâché), ce qui est compatible avec un profil LP.

L'insufflation est la deuxième méthode la plus courante d'abus d'oxycodone : elle est associée à des conséquences néfastes (nécrose et perforation nasale/palatine, surdosage et mort). Le profil pharmacocinétique de l'oxycodone DETERx® broyé administré par voie nasale a été évalué chez des sujets non dépendants. Cette administration n'entraîne pas de pic de concentration plasmatique plus élevé par rapport à la VO, contrairement à une administration nasale d'oxycodone à LI broyé qui produit jusqu'à deux fois la C_{max} d'oxycodone. De plus, le T_{max} est le même pour les voies nasale et orale d'oxycodone DETERx®, indiquant que l'administration nasale d'oxycodone DETERx® ne fournit pas d'augmentation rapide des concentrations plasmatiques, donc pas d'augmentation d'exposition à l'oxycodone.

Études de catégorie 3 : potentiel d'abus humain

Ces études sont destinées à évaluer le potentiel d'abus d'un médicament dans un cadre clinique contrôlée. Ainsi, le produit manipulé est administré à des consommateurs récréatifs d'opioïdes et des mesures pharmacodynamiques subjectives et multiples liées à l'effet du médicament sont évaluées, telle que l'appréciation du médicament.

Pour évaluer le potentiel d'abus humain de l'oxycodone DETERx® par VO, une étude croisée, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et actif a été menée. Sur les 61 consommateurs récréatifs d'opioïdes, non tolérants et non dépendants (avec un antécédent d'abus de drogues par VO) inscrits à l'étude, 38 ont suivi les traitements suivants : oxycodone DETERx® intact, oxycodone DETERx® mâché, chlorhydrate d'oxycodone à LI écrasé dans de l'eau et placebo. L'administration orale d'oxycodone DETERx® intact et mâché est associée à une appréciation du médicament significativement diminuée par rapport à l'administration orale d'oxycodone à LI écrasé. Cependant, les différences dans les scores « reprise du médicament » pour l'oxycodone DETERx® intact et mâché comparé à l'oxycodone à LI écrasé sont faibles et non statistiquement significatives.

Pour évaluer le potentiel d'abus humain de l'oxycodone DETERx® par voie nasale, une étude croisée, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et actif a été menée. Sur les 39 consommateurs récréatifs d'opioïdes, non tolérants et non dépendants (avec un antécédent d'abus de drogues par voie nasale) inscrits à l'étude, 36 ont suivi les traitements suivants : oxycodone DETERx® intact par VO, oxycodone DETERx® écrasé par voie nasale, oxycodone à LI écrasé par voie nasale

et placebo. L'administration nasale d'oxycodone DETERx® écrasé est associée à une appréciation du médicament et des scores « reprise du médicament » significativement plus faibles par rapport à l'administration nasale d'oxycodone à LI écrasé. 58% des sujets ont une réduction de 50% ou plus de l'appréciation du médicament et 92% ont une certaine réduction de leur appréciation du médicament.

Par conséquent, les données issues des études pharmacocinétiques et les études sur le potentiel d'abus humain indiquent que l'oxycodone DETERx® a des propriétés physicochimiques susceptibles de réduire l'abus par voie nasale (83).

3.2.2. Complexation avec des résines échangeuses d'ions

L'administration de médicament en utilisant des résines échangeuses d'ions est étudiée depuis le milieu du XX^e siècle.

On appelle « résinate » le complexe formé entre le médicament et la résine. Ce complexe est appliqué pour le masquage du goût et la libération prolongée.

Le processus d'échange d'ions peut être défini comme l'échange réversible d'ions entre un liquide et une phase solide.

Etant donné que la libération du médicament à partir du résinate est régulée à la fois par des mécanismes ioniques (chimiques) et polymériques (physiques), les formulations à base de résines échangeuses d'ions possèdent de meilleures propriétés de prévention contre le « dose dumping » que les formulations polymériques conventionnelles.

La libération de la substance active est déclenchée par la réaction d'échange d'ions avec les contre-ions présents dans le tractus gastro-intestinal.

Les résines acides sont utilisées pour l'administration des opioïdes.

Les résines diffèrent par leur capacité d'échange, leur perméabilité (liée à leur degré de réticulation), leur potentiel de gonflement et la taille des particules.

Les résines acides fortes se comportent de la même manière que les acides forts : elles sont hautement ionisables, produisant de nombreux ions pour le processus d'échange. Au contraire, les résines acides faibles sont faiblement dissociées et ont moins d'ions disponibles pour l'échange.

De cette approche a été développée par Tris Pharma la **technologie Nobuse®**, basée sur les résines échangeuses d'ions, pour la préparation de formes pharmaceutiques d'opioïdes à libération prolongée et résistantes aux abus.

Dans cette technologie, le complexe médicament-résine (= résinate) est recouvert d'un film-barrière composé :

- d'un polymère indépendant du pH et hautement résistant à la rupture (par exemple, le poly-acétate de vinyle),
- d'un plastifiant,
- d'un polymère entérique (par exemple, le phtalate de poly-acétate de vinyle).

Ce film-barrière fournit non seulement une libération modifiée mais également des propriétés de résistance aux abus. En raison de sa haute résistance à la rupture en

présence de plastifiant, le poly-acétate de vinyle confère un enrobage flexible, résistant à la mastication et au broyage.

Une technologie similaire à base de résine échangeuse d'ions, nommée KCTP® (Kinetically Controlled Tamper Protection = Protection anti-altération contrôlée cinétiquement) a été développée par Neos Therapeutics.

Dans la technologie Nobuse®, les particules des résinates non-enrobés et des résinates enrobés mesurent environ 40 µm et 250 µm, respectivement.

Les paramètres déterminants de formulation incluent le type de résine, la concentration en médicament et la composition du film-barrière.

Les résines fortement acides (par exemple, Dow XYS-40010.00, Dow XYS-40013.00, Amberlite IRP-69) sont préférées. Comparées aux résines faiblement acides, les résines fortement acides forment des liens plus forts avec le médicament et confèrent ainsi une libération plus lente. La concentration en médicament dans le résinate est maintenue en dessous de 15%. Le pourcentage de gain de poids de l'enrobage et le rapport entre le poly-acétate de vinyle et le polymère entérique peuvent également être utilisés pour moduler le taux de libération du médicament.

Les résines cationiques nécessitent un environnement acide ou une solution d'électrolytes forts (par exemple, NaCl) pour libérer le médicament. Quand les résinates sont ingérés, des ions acides et des ions Na⁺ présents dans l'estomac initient le processus d'échange d'ions pour libérer le médicament jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint.

La concentration d'équilibre est fonction du type de résine, de la taille des particules de la résine et de la concentration en médicament.

A cause de cet équilibre, une augmentation de la dose n'entraîne pas une augmentation proportionnelle de la libération du médicament.

Par conséquent, une formulation peut être conçue de telle sorte que la concentration d'équilibre soit inférieure à la limite toxique, empêchant ainsi l'absorption excessive du médicament par accident ou d'une dose plus importante intentionnelle.

Pour parvenir à cet effet souhaité, le médicament est chargé à moins de 75% de la concentration à saturation. A noter que la concentration à saturation est définie comme le poids du médicament par poids du résinate lavé et séché d'au moins 4 fois celui de la résine échangeuse d'ions. Par exemple, une augmentation de 8 fois (de 10 mg à 80 mg) de la dose du résinate (concentration en médicament de 11,5%) ne conduit qu'à une augmentation de la libération de bitartrate d'hydrocodone de 2,5 fois (68).

3.3. Combinaisons agonistes/antagonistes

3.3.1. Généralités

L'association d'un agoniste opioïde à un antagoniste opioïde à faible dose dans une formulation a été prouvée comme étant une stratégie efficace pour lutter contre l'usage abusif des opioïdes.

En effet, lorsque ces produits font l'objet d'abus, la concentration plasmatique en antagoniste est si élevée qu'il peut bloquer les effets euphoriques de l'agoniste opioïde et induire un sevrage précipité des opioïdes.

Les antagonistes peuvent être classés en deux catégories :

- Les antagonistes dits « disponibles » : l'antagoniste est libéré et donc absorbé quand la forme pharmaceutique est correctement prise par le patient.
- Les antagonistes dits « séquestrés » : l'antagoniste n'est pas libéré et donc non absorbé quand la forme pharmaceutique est correctement prise par le patient.

Le chlorhydrate de naltrexone et le chlorhydrate de naloxone sont les deux antagonistes les plus couramment utilisés.

A cause de sa haute biodisponibilité et de son activité élevée (2 à 9 celle du chlorhydrate de naloxone), le chlorhydrate de naltrexone devient très nocif pour les patients en cas d'absorption avec des opioïdes. Par conséquent, le chlorhydrate de naltrexone est toujours séquestré.

Les voies de détournement évitées par l'utilisation de cette approche sont la mastication/écrasement, le snif/inhalation et l'injection (68,84).

Talwin® Nx a été le premier médicament opioïde contenant un antagoniste. La formulation initiale à LI, Talwin® 50, avait été approuvée en 1969 et contenait 50 mg de chlorhydrate de pentazocine par comprimé. Malheureusement, Talwin® 50 a fait l'objet de nombreux cas d'abus via la voie de l'écrasement des comprimés, l'extraction et l'injection IV. Ainsi, une formulation dite « seconde génération », contenant 50 mg de chlorhydrate de pentazocine et 0,5 mg de chlorhydrate de naloxone comme antagoniste « disponible », a été développée dans le but de dissuader les abus. Talwin® Nx a été approuvé par la FDA en 1982 mais est actuellement abandonné.

Du fait de son large métabolisme de premier passage, le chlorhydrate de naloxone a une biodisponibilité inférieure à 2% et il n'a donc pas d'effet cliniquement significatif lorsque Talwin® Nx est pris oralement. En revanche, l'effet du chlorhydrate de naloxone n'est plus empêché par sa faible biodisponibilité orale lorsque les comprimés de Talwin® Nx sont écrasés, extraits et injectés par voie IV, correspondant donc à un usage abusif. En conséquence, le chlorhydrate de naloxone est capable de dissuader les abus en induisant des effets indésirables. Pour preuve, deux ans après l'approbation du Talwin® Nx, l'abus de pentazocine a chuté de 80% (68).

3.3.2. Les molécules commercialisées et celles en voie de développement

Dans le *tableau 11* sont mentionnés les principaux produits opioïdes contenant des antagonistes.

Produit	Fabricant d'origine	Substance active	Antagoniste	Statut (FDA)
Talwin® Nx Comprimé à LI	Sanofi Aventis	Pentazocine chlorhydrate	Naloxone chlorhydrate (disponible)	Approuvé en 1982, actuellement abandonné
Embeda® Gélule à LP	King Pharmaceuticals	Morphine sulfate	Naltrexone chlorhydrate (séquestré)	Approuvé en 2009
Suboxone® Comprimé et film sublingual	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals	Buprénorphine chlorhydrate	Naloxone chlorhydrate (disponible)	Comprimé approuvé en 2002 / Film approuvé en 2010
Zubsolv® Comprimé et film sublingual	Orexo AB	Buprénorphine chlorhydrate	Naloxone chlorhydrate (disponible)	Approuvé en 2013
Bunavail® Film buccal	BioDelivery Sciences International	Buprénorphine chlorhydrate	Naloxone chlorhydrate (disponible)	Approuvé en 2014
Targiniq® ER Comprimé à LP	Purdue Pharma	Oxycodone chlorhydrate	Naloxone chlorhydrate (disponible)	Approuvé en 2014
Troxyca® ER	Pfizer	Oxycodone chlorhydrate	Naltrexone chlorhydrate (séquestré)	Approuvé en 2016

Tableau 11 : Principaux produits opioïdes contenant des antagonistes (68)

Par la suite, nous allons aborder chacune de ces spécialités de manière plus ou moins détaillée.

3.3.2.1. Embeda®

Embeda® est une gélule à LP à base de sulfate de morphine, avec des propriétés dissuasives d'abus par la présence dans la formulation de chlorhydrate de naltrexone ER comme antagoniste séquestré.

A l'origine, Embeda® a été développé par King Pharmaceuticals puis approuvé en 2009 par la FDA. Par la suite, en 2010, Pfizer a acquis cette technologie qui utilise un procédé breveté pour préparer des microgranules enrobés contenant à la fois antagoniste séquestré et opioïde. La technologie Embeda® a été appliquée chez Pfizer pour développer des gélules à LP à base de chlorhydrate d'oxycodone. Le candidat-médicament issu de ce développement, ALO-02, a été déposé à la FDA en 2015 puis approuvé en 2016 sous le nom commercial de **Troxyca® ER** (68,69,85).

Ces microgranules sont fabriqués en utilisant des procédés d'enrobage dans un lit fluidisé et de couches de médicaments par granulation rotative.

La *figure 40* présente la structure en couches des microgranules d'Embeda®.

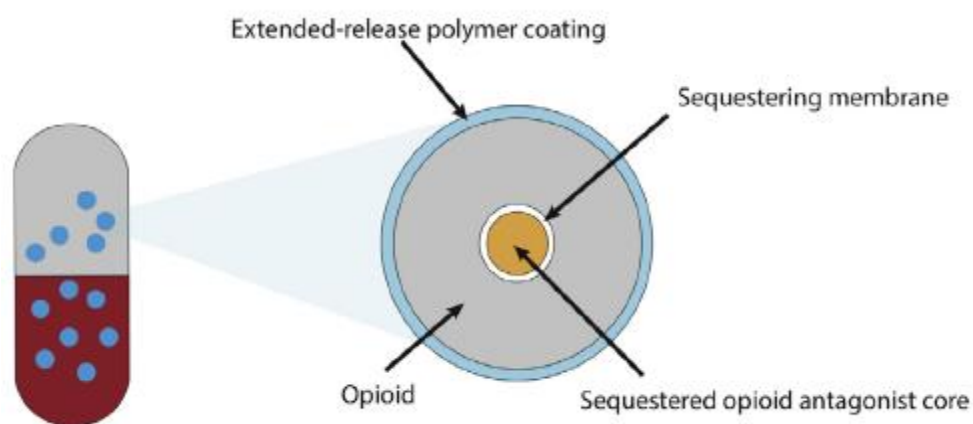


Figure 40 : Structure en couches des microgranules d'Embeda® (68)

Les noyaux de chlorhydrate de naltrexone sont préparés en appliquant une solution de chlorhydrate de naltrexone/hydroxypropylcellulose sur les sphères de sucre. Puis, les noyaux de naltrexone sont enrobés avec une membrane séquestrante essentiellement imperméable. Le sulfate de morphine est ensuite déposé en couches sur les microgranules de naltrexone séquestré. Le tout est enrobé avec un polymère d'enrobage à LP, composé d'éthylcellulose, d'un copolymère méthacrylique, de PEG, de phtalate de diéthyle et de talc. Ce polymère d'enrobage permet à la fois la libération prolongée du sulfate de morphine mais joue également un rôle dans la séquestration du chlorhydrate de naltrexone. Dans cette formulation, le rapport entre sulfate de morphine et chlorhydrate de naltrexone est de 100:4 (68,69).

De multiples approches de formulation sont mises en œuvre pour séquestrer la libération du chlorhydrate de naltrexone lorsque les gélules Embeda® sont utilisées par les patients :

- Enrobage étanche avec de l'éthylcellulose des sphères de sucre afin de minimiser leur attrition au cours des pelliculages suivants.
- Séquestration des noyaux de naltrexone avec un film d'Eudragit® RS, hydrophobe et insoluble dans l'eau.
- Réduction de la perméabilité de l'enrobage d'Eudragit® RS par neutralisation de charge avec du laurylsulfate de sodium.
- Inclusion de chlorure de sodium dans une couche de sulfate de morphine, en tant qu'agent de régulation de la pression osmotique, afin d'empêcher la libération de naltrexone résultant de l'accumulation de pression osmotique dans le noyau de naltrexone (68).

L'efficacité de cette technologie a été montrée dans une étude croisée multicentrique, randomisée et en double aveugle, comparant Embeda® au sulfate de morphine à LP chez les patients souffrant d'arthrose chronique. On a obtenu des résultats d'efficacité contre la douleur similaires et des concentrations plasmatiques à

l'état d'équilibre indiquant une biodisponibilité comparable entre les deux spécialités. De plus, les résultats ont montré que le chlorhydrate de naltrexone était correctement séquestré puisque ses concentrations plasmatiques ainsi que celles de son principal métabolite, le 6-b-naltrexol, étaient faibles ou inférieures à la limite de quantification pour la plupart des patients et n'affectaient pas la douleur (69).

Si les gélules sont altérées (broyées, mâchées) pour administration par voie orale, nasale ou IV, la naltrexone disponible sera libérée, provoquant la diminution de l'euphorie attendue par la morphine. Dans une étude effectuée chez les utilisateurs non dépendants d'opioïdes, on a constaté que la C_{max} était inférieure et le T_{max} plus long avec les gélules d'Embeda® intactes par rapport à une solution de sulfate de morphine. Dans le cas où des gélules écrasées sont prises par l'utilisateur, on a remarqué que les concentrations de morphine étaient les mêmes au fil du temps, entre gélules écrasées et solution de sulfate de morphine, mais avec une diminution de l'euphorie et de l'affection pour les gélules d'Embeda®, aussi bien écrasées qu'intactes (69,75).

Cependant, depuis sa sortie, Embeda® a fait l'objet de plusieurs rappels principalement à cause de problèmes de stabilité. La libération accidentelle de naltrexone dans des gélules non altérées pourrait générer des effets indésirables chez les patients prenant le médicament de façon appropriée (69).

Par ailleurs, une autre technologie a été brevetée par Elite Pharmaceuticals, à savoir une formulation et un procédé pour préparer des formes pharmaceutiques contenant un mélange de microgranules renfermant un opioïde et de microgranules renfermant un antagoniste. Ainsi, ces deux types différents de microgranules sont remplis dans les gélules. Ils peuvent également être mélangés avec des diluants puis cet ensemble peut alimenter une presse à comprimer afin de former des comprimés.

Les tentatives pour écraser ou broyer ces formes pharmaceutiques entraînent la libération de naltrexone à partir des microgranules contenant l'antagoniste.

Ces microgranules comprenant l'antagoniste sont fabriqués par superposition de chlorhydrate de naltrexone sur des noyaux inertes (par exemple, des microgranules placebo à base de sucre ou de cellulose microcristalline). Pour cela est utilisée une solution aqueuse contenant du chlorhydrate de naltrexone et un liant polymérique, comme de l'HPMC E5 à 10% (ratio liant/antagoniste = 1:10). Ensuite, les microgranules de chlorhydrate de naltrexone sont séquestrés avec un film d'enrobage imperméable composé d'acrylate d'éthyle et d'un copolymère de méthacrylate de méthyle (Eudragit® NE), avec un gain de poids élevé allant de 42 à 50%. Cette fabrication est réalisée en utilisant un procédé en lit fluidisé (68).

Ultérieurement, Elite Pharmaceuticals s'est intéressé aux problèmes associés à la technologie Embeda® pour développer un autre brevet. En effet, d'une part, la pression osmotique générée dans le microgranule de sucre inerte pourrait rompre la membrane séquestrante et entraîner la libération de l'antagoniste. L'autre inconvénient est l'augmentation de la taille de la forme pharmaceutique finale. Afin de surmonter ces problèmes, Elite Pharmaceuticals a breveté des micro-comprimés

d'antagoniste fabriqués par compression directe. Ces micro-comprimés sont de forme sphéroïde, avec une longueur de 0,85 mm et un diamètre de 0,85 mm. Ils sont enrobés avec un film séquestrant à base d'Eudragit® NE, de manière à ce qu'au plus 0,5% de chlorhydrate de naltrexone ne pourrait être libéré après 36 heures (68).

3.3.2.2. Les associations Buprénorphine-Naloxone

Comme cela a été abordé en partie 2 de cette thèse, **Suboxone®** est un comprimé sublingual à libération immédiate contenant du chlorhydrate de buprénorphine, un agoniste partiel des récepteurs opioïdes μ , combiné avec du chlorhydrate de naloxone, un antagoniste complet des récepteurs opioïdes μ . Suboxone® est un MSO permettant de traiter la dépendance aux opioïdes.

Suboxone® a été approuvé par la FDA en 2002 et par l'ANSM en 2012. Aux Etats-Unis se trouve également une autre forme galénique de Suboxone®, un film sublingual à dissolution rapide préparé à l'aide d'un procédé de coulée avec un solvant. Ce dernier a été approuvé en 2010 et a pour objectif l'amélioration de l'observance des patients.

Depuis lors, deux formes pharmaceutiques buccales supplémentaires avec une meilleure biodisponibilité ont été autorisées par la FDA et contiennent toutes les deux du chlorhydrate de naloxone comme antagoniste :

- **Zubsolv®** est un comprimé sublingual de buprénorphine approuvé en 2013 par la FDA et en 2017 par l'ANSM. Par rapport au comprimé sublingual de buprénorphine Suboxone®, la biodisponibilité du Zubsolv® a été augmentée de 30% en raison de la présence de croscarmellose sodique comme agent favorisant la muco-adhésion.
- **Bunavail®** est un film buccal de buprénorphine, basé sur la technologie BEMA (BioAdhesive MucoAdhesive) et approuvé en 2014 par la FDA. Le film se compose de deux couches : une couche bio-adhésive contenant le médicament et une couche de support imperméable. La biodisponibilité du chlorhydrate de buprénorphine pour le Bunavail® est deux fois celle du film sublingual de buprénorphine Suboxone® (68,86).

3.3.2.3. Targiniq® ER

Targiniq® ER est un comprimé à libération contrôlée de chlorhydrate d'oxycodone approuvé en 2014 par la FDA. Il possède des propriétés dissuasives d'abus via deux mécanismes : une barrière physique et un antagoniste. En effet, le comprimé est composé d'une matrice à base de PEO fabriquée à l'aide d'un traitement thermique breveté, mais il contient également du chlorhydrate de naloxone comme antagoniste disponible (68).

3.4. Agents aversifs

3.4.1. Généralités

L'inclusion d'agents aversifs, ayant pour but de produire des effets indésirables lorsque le médicament fait l'objet d'un mauvais usage, est une technique de formulation encore plus ancienne que l'utilisation d'antagonistes. La technologie

d'aversion permet de décourager les abus en raison des effets indésirables provoqués par le composant nocif ajouté à la formulation (68,69).

Cette stratégie dissuasive d'abus est notamment utilisée dans la spécialité Lomotil®, anti-diarrhéique, approuvée en 1960 mais qui n'est plus commercialisée en France depuis 2008. Il s'agit d'un comprimé à LI contenant 2,5 mg de chlorhydrate de diphénoxylate comme agent thérapeutique et 0,025 mg de sulfate d'atropine comme agent aversif. Le sulfate d'atropine est un agent anticholinergique provoquant de la tachycardie, c'est-à-dire un pouls rapide, des essoufflements et des étourdissements, lorsqu'un nombre excessif de comprimés est ingéré (68,87).

Les agents aversifs les plus courants sont présentés dans le *tableau 12* ci-dessous.

Types d'agent aversif	Exemples d'agent aversif	Effets indésirables
Agent amer	<ul style="list-style-type: none"> - Benzoate de dénatonium - Huile d'eucalyptus - Menthol - Octa-acétate de saccharose et autres dérivés du saccharose 	Goût amer pour réduire l'abus par voie orale ou par inhalation.
Agent émétique	<ul style="list-style-type: none"> - Céphaéline - Ipéca - Sulfate de zinc 	Vomissements si une quantité supérieure à la quantité prescrite est ingérée.
Agent gélifiant	<ul style="list-style-type: none"> - Carbomère - Hydroxypropylméthylcellulose - Alcool polyvinylique - Polyéthylène oxyde 	Gêne nasale lors de la gélification au contact de la muqueuse.
Agent irritant	<ul style="list-style-type: none"> - Capsaïcine et autres capsaïcinoïdes - Acide citrique et autres acides - Tensioactifs (laurylsulfate de sodium, poloxamère, monoesters de sorbitane, monooléates de glycéryle) 	Douleur et irritation de la muqueuse et/ou des tissus des voies respiratoires.
Agent laxatif	<ul style="list-style-type: none"> - Aloïne - Bisacodyl - Casanthranol - Huile de ricin - Séné - Dioctyl sulfosuccinate de sodium (= docusate de sodium) 	Fluidification et/ou augmentation des selles si une quantité supérieure à la quantité prescrite est ingérée.
Agent de coloration	<ul style="list-style-type: none"> - Bêta-carotène - Colorants cosmétiques, alimentaires et médicamenteux (exemple : carmin d'indigo) et autres colorants et laques 	Coloration des tissus en contact avec l'agent de coloration dès manipulation ou administration.
Vasodilatateur	<ul style="list-style-type: none"> - Niacine 	Rougissemements, sentiment de chaleur, démangeaisons et transpiration.

Tableau 12 : Agents aversifs les plus courants (68)

Les voies d'abus évitées par l'utilisation d'agents aversifs dans les formulations sont la mastication/écrasement, le snif/inhalation, l'injection et les doses multiples.

En général, les autres technologies dissuasives d'abus sont préférées à la technologie d'aversion puisqu'il est difficile de prédire les effets pharmacologiques

désagréables ressentis par le patient et provoqués par les agents aversifs à partir de données in vitro (68).

3.4.2. Un exemple d'opioïde associé à un agent aversif : Acurox®

La société Acura Pharmaceuticals a utilisé la technologie d'aversion pour formuler Acurox®, comprimé à libération immédiate à base de chlorhydrate d'oxycodone et de niacine à une dose sous-thérapeutique (30 mg).

La niacine, également connue sous le nom de vitamine B3, induit des rougeurs, un sentiment de chaleur ainsi que d'autres symptômes vasodilatateurs périphériques désagréables lorsqu'elle est prise en excès. La concentration en niacine à 30 mg par comprimé a été déterminée suite aux résultats d'une étude clinique effectuée chez des volontaires sains.

Cette formulation a été développée afin de dissuader les méthodes courantes d'abus de médicaments tel que l'injection IV, l'inhalation nasale et l'ingestion d'une quantité excessive de comprimés.

De nombreuses études cliniques et de laboratoire ont été effectuées dans le but d'évaluer l'efficacité et l'innocuité d'Acurox® et de démontrer les propriétés dissuasives d'abus.

Cependant, en 2010, la FDA n'a pas approuvé ce médicament en raison de l'inquiétude suscitée par la nocivité des rougeurs induits par la niacine, observée dans diverses études cliniques, dès 60 mg de niacine (équivalent de deux comprimés). Il a également été signalé que la nourriture atténuerait les rougeurs induites par la niacine, tout comme l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. La FDA a décidé que le risque d'effets indésirables chez les patients ne valait pas le bénéfice potentiel apporté par la niacine.

La niacine a ensuite été retirée de la formulation et Oxecta®, une version d'Acurox® sans niacine, a été approuvée en 2011. Ce produit a ensuite été acquis par Egalet Ltd et est maintenant commercialisé sous le nom Oxaydo®.

Il n'y a actuellement aucun produit similaire type Acurox® approuvé par la FDA (68,69,88).

3.5. Prodrogues

3.5.1. Généralités

Une prodrogue, également appelée promédicament, est une substance pharmacologique (un médicament) qui est administrée sous une forme inactive ou beaucoup moins active que son métabolite. Une fois administrée, la prodrogue est métabolisée in vivo en un métabolite actif qui peut alors exercer les effets pharmacologiques souhaités. Cette transformation in vivo peut être enzymatique et/ou chimique mais, en général, elle est accomplie par l'hydrolyse d'un groupement ester ou amide (68,69).

Ainsi, dans le cas où une formulation orale doit passer dans le tractus gastro-intestinal pour devenir active, cela minimiserait théoriquement l'abus par les voies nasale et intraveineuse puisque le médicament ne serait pas métabolisé par ces deux voies et le consommateur ne ressentirait donc pas les effets escomptés.

L'utilisation de cette stratégie dissuasive d'abus ne s'adresse pas spécifiquement aux abus par ingestion multiple de doses. Cependant, la biotransformation dans le tractus gastro-intestinal est l'étape déterminante de vitesse. En effet, si les enzymes deviennent saturées après une forte dose sur une courte période de temps, l'absorption serait donc retardée, diminuant ainsi potentiellement la C_{max} et augmentant le T_{max} . Cela peut également diminuer l'euphorie qui a tendance à renforcer le comportement d'abus (69).

Environ 8% des médicaments dans le monde sont des prodrogues.

La stratégie de développement d'une prodrogue est mise en œuvre pour améliorer la libération des médicaments sous leur forme active par :

- L'amélioration des propriétés pharmacocinétiques comme une perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique plus élevée, un métabolisme de premier passage diminuée ou une toxicité réduite.
- Et/ou l'amélioration des propriétés physicochimiques comme une solubilité aqueuse plus élevée, une biodisponibilité plus élevée et une meilleure stabilité chimique (68).

Généralement, les prodrogues sont conçues pour améliorer la biodisponibilité orale, une mauvaise absorption par le tractus gastro-intestinal étant généralement le facteur limitant.

Les prodrogues peuvent également avoir un rôle d'augmentation de la sélectivité du produit pour la cible thérapeutique visée (89).

Dans le cadre de la lutte contre les abus, l'approche prodrogue a été mise en œuvre pour dissuader l'abus de psychostimulants permettant de traiter les troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

En 2007, la prodrogue à la dexamphétamine, la lisdexamfétamine (Vyvanse®), a été approuvée par la FDA. Elle est constituée de L-lysine liée de manière covalente à la dexamphétamine. Ainsi, suite à l'ingestion orale, la lisdexamfétamine est rapidement absorbée puis subit une bioconversion hydrolytique, via un métabolisme intestinal et hépatique de premier passage, en L-lysine et en dexamphétamine, cette dernière étant le médicament actif breveté.

Les gélules de Vyvanse® ont été développées dans le but de prévenir les abus d'amphétamine par les voies parentérale et orale. Ainsi, lorsque ce médicament est administré par injection IV, le métabolisme de premier passage est contourné et la bioconversion rapide en dexamphétamine ne peut pas avoir lieu. Si plusieurs gélules sont prises par VO, la bioconversion devient moins efficace en raison de la saturation de l'activité enzymatique. Dans les deux cas, les effets d'euphorie associés à un apport rapide de dexamphétamine sont diminués.

Par ailleurs, si le consommateur manipule ces gélules par écrasement ou extraction, la biotransformation en la forme active du médicament n'aura pas lieu (68,69).

De manière générale, les voies de détournement évitées par le développement de formulations de type prodrogue sont la mastication/écrasement, le snif/inhalation, l'injection et les doses multiples (68).

3.5.2. Molécules commercialisées et celles en voie de développement

En raison du fait qu'ils sont inactifs ou moins actifs jusqu'à la biotransformation, les prodrogues opioïdes sont intrinsèquement dissuasives contre les abus. Ainsi, les laboratoires explorent activement cette technologie afin de développer des prodrogues brevetées qui limiteraient ainsi l'abus de ces analgésiques.

Le *tableau 13* présente les prodrogues opioïdes en cours de développement.

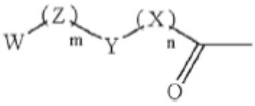
Company	Design Features	Development Status
Shire LLC	disaccharide, amino acid or oligopeptide as ligands	Phase 1 and 2
Controlled Chemicals Inc.	an acyl group with the following structure as ligands 	Not available
KemPharm Inc.	aryl carboxylic acid such as phenylethanoic acid, phenylpropanoic acid, phenylpropenoic acid, benzoic acid, benzoic acid derivatives and heteroaryl carboxylic acid as ligands	NDA submitted Dec 2015
Signature Therapeutics	BIO-MD™ prodrug technology, very little specific information could be found.	Phase 1

Tableau 13 : Prodrogues opioïdes en cours de développement (68)

Par exemple, Shire explore les disaccharides, les acides aminés et les oligopeptides comme ligands pour les prodrogues opioïdes. Plusieurs programmes ont avancé au stade clinique de phase 2. L'activité pharmacologique des prodrogues est activée une fois les opioïdes libérés après la biotransformation par des enzymes gastro-intestinales.

Dans une étude pharmacocinétique chez le rat, une biodisponibilité orale similaire de l'hydrocodone et de sa prodrogue a été observée. La biodisponibilité nasale et IV de l'hydrocodone-ribose était significativement plus faible que celle du bitartrate d'hydrocodone. Pour l'administration nasale, la biodisponibilité de l'hydrocodone-ribose n'était que de 20% de celle du bitartrate d'hydrocodone et la C_{max} seulement de 36%. Après injection IV, la biodisponibilité et la C_{max} étaient de 41% pour l'hydrocodone-ribose et 86% pour le bitartrate d'hydrocodone (68).

Par la suite, nous allons principalement nous intéresser à une spécialité prodrogue opioïde développée par la société KemPharm : Apadaz®.

3.5.3. Un exemple de prodrogue opioïde : Apadaz®

La société pharmaceutique KemPharm a développé une plateforme technologique de thérapie activée par ligands (LAT) pour créer ses prodrogues et emploie des acides arylcarboxyliques comme ligands.

Ainsi, elle a développé un candidat-médicament, le KP201/APAP, constitué de :

- KP201, correspondant à de la benzhydrocodone qui est la prodrogue de l'hydrocodone (hydrocodone chimiquement liée à l'acide benzoïque).
- APAP, correspondant à de l'acétaminophène (paracétamol).

Sous l'action d'enzymes présentes dans le tractus gastro-intestinal, l'hydrocodone, opioïde actif, se décroche du ligand (acide benzoïque).

Ce candidat-médicament a été évalué dans différentes études. Il s'en est suivi l'approbation par la FDA en 2018 de la première prodrogue opioïde : **Apadaz®** (90,91).

Etudes in vitro

Le but de ces études in vitro a été d'évaluer les propriétés dissuasives d'abus du KP201.

Le mécanisme dissuasif d'abus est le suivant : la prodrogue de l'hydrocodone, KP201, est un agoniste faible des récepteurs opioïdes et est moins soluble que l'hydrocodone. Par rupture de liaison, on obtient le médicament actif, l'hydrocodone, agoniste fort des récepteurs opioïdes et de solubilité plus élevée que le KP201.

Ces études ont donné les conclusions suivantes :

- Le KP201 peut être séparé plus efficacement d'APAP en utilisant certaines conditions courantes par rapport au bitartrate d'hydrocodone (HB)/APAP.
- Des conditions douces, sûres et pertinentes existent pour l'hydrolyse du KP201 en hydrocodone. L'optimisation de ces conditions peut nécessiter une expérimentation abusive ou des délais de traitement plus longs.
- La faible solubilité du KP201 peut aider à réduire le taux d'hydrolyse sous certaines conditions. Cet avantage peut être limité en fonction de l'utilisation de certains solvants sûrs et hautement pertinents.
- En général, les solutions injectables IV préparées de KP201 et hydrocodone ont des concentrations comparables. L'efficacité d'extraction pour le KP201 peut être réduite avec certaines classes de solvants. Les concentrations de KP201 (à partir du KP201/APAP) ou d'hydrocodone (à partir du produit de référence HB/APAP), dans ces solutions, sont faibles même lors de l'utilisation de procédures optimisées.
- L'hydrocodone n'est pas retrouvé lors des expériences de volatilisation du KP201/APAP. Cependant, le KP201 et l'hydrocodone semblent avoir une volatilité similaire. De faibles niveaux d'hydrocodone libérés (4,7% / 0,22 mg) au cours des expériences de volatilisation de l'HB/APAP suggèrent que le fait de fumer peut ne pas être une voie d'abus acceptable pour le produit de référence (92).

Etudes précliniques

Les études précliniques ont montré que le KP201 peut présenter des propriétés dissuasives d'abus ainsi qu'une incidence de constipation inférieure, sur la base de ses caractéristiques physicochimiques et pharmacologiques, par rapport aux analgésiques actuellement approuvés (93).

Etudes cliniques

En 2011, KemPharm a réalisé un essai clinique de phase 1 (étude pharmacocinétique croisée et unidose). 24 volontaires sains ont reçu des doses orales de 5 mg de KP201, 10 mg de KP201 ou 10/325 mg d'HB/APAP sous forme de comprimé (Norco®). Les objectifs de l'étude comprenaient, d'une part, l'évaluation des concentrations sériques d'hydrocodone, de certains métabolites et du KP201 intact, et, d'autre part, la sécurité et la tolérance.

Les résultats obtenus ont confirmé que le KP201 était clivé chez l'Homme comme prévu, libérant l'hydrocodone dans la circulation sanguine à des quantités équivalentes au médicament de référence (Norco®). De plus, le KP201 n'a pas pu être détecté dans la circulation systémique, indiquant que des études supplémentaires sont justifiées afin de déterminer l'impact de l'exposition au KP201 dans le corps (68,93).

Ainsi, trois autres études cliniques ont été menées à bien.

L'étude KP201.A01 - Potentiel d'abus humain par VO - est une étude randomisée, croisée à sept voies, en double aveugle, contrôlée par placebo et unidose. Son objectif est de déterminer le potentiel d'abus, la biodisponibilité relative et l'innocuité du KP201/APAP 6,67 mg/325 mg comprimé par rapport à une spécialité commercialisée, l'HB/APAP 7,5 mg/325 mg comprimé (Norco®), lorsqu'ils sont administrés par VO aux utilisateurs d'opioïdes non dépendants et récréatifs.

62 sujets ont reçu sept traitements individuels séparés par des périodes de sevrage. L'étude a montré que, jusqu'à 4 comprimés, les concentrations plasmatiques moyennes d'hydrocodone sont bioéquivalentes entre KP201/APAP et HB/APAP. Cela signifie qu'on a le même profil d'efficacité et d'innocuité lorsque l'on prend le KP201/APAP par VO comme prévu. Cependant, à 12 comprimés, les expositions cumulées d'hydrocodone à intervalles entre 1 et 24 heures après l'administration de la dose (d'ASC₀₋₁ à ASC₀₋₂₄) sont réduites d'environ 15,8% à 4,8% pour le KP201/APAP. De plus, l'exposition maximale à l'hydrocodone (C_{max}) est réduite d'environ 10,0% et 11,5% après des doses orales de 8 à 12 comprimés de KP201/APAP respectivement, par rapport à des doses équivalentes de HB/APAP.

De plus, à mi-dose (8 comprimés), les réductions de 20% ou plus en C_{max} et ASC₀₋₁ (= mesures d'exposition à l'hydrocodone) sont observées dans environ 39 et 38% des sujets respectivement, pour KP201/APAP versus HB/APAP. A la dose élevée (12 comprimés), environ 25% et 34% des sujets ont une réduction d'au moins 20% de la C_{max} et de l'ASC₀₋₁ respectivement, lors de la comparaison du KP201/APAP avec l'HB/APAP. Ainsi, la baisse de l'exposition à l'hydrocodone pourrait potentiellement réduire le risque de surdosage oral chez ces patients (94).

L'étude KP201.A02 - Potentiel d'abus humain par voie nasale - est une étude randomisée, croisée à cinq voies, en double aveugle, contrôlée par placebo et unidose. Son objectif est de déterminer le potentiel d'abus du KP201/APAP comprimé, par rapport à une spécialité commercialisée, l'HB/APAP 7,5 mg/325 mg comprimé (Norco®), à une dose déterminée de deux comprimés, lorsqu'ils sont administrés par voie nasale aux utilisateurs d'opioïdes non dépendants et récréatifs.

42 sujets ont reçu cinq traitements individuels séparés par des périodes de sevrage (95). Nous n'aborderons pas les résultats obtenus suite à cette étude.

L'étude KP201.A03 - Pharmacocinétique/Pharmacodynamie clinique - est une étude randomisée, croisée, en double aveugle et unidose. Son objectif est de comparer le taux et le degré d'absorption de l'hydrocodone et l'hydromorphone à partir des

ingrédients pharmaceutiques actifs, KP201 et HB, lorsqu'ils sont administrés par voie nasale aux utilisateurs d'opioïdes non dépendants et récréatifs.

Les sujets ont reçu deux traitements par voie nasale (95).

L'étude a montré que la réduction de l'exposition maximale à l'hydrocodone est d'environ 36% par rapport à l'HB. Les différences d'exposition cumulée sont encore plus importantes aux premiers points dans le temps, avec des réductions allant d'environ 95% à 56% de 5 minutes à 2 heures après l'administration. De plus, le T_{max} est significativement retardé pour KP201 versus HB (1,75 heures versus 0,50 heures). L'étude a également mis en évidence que la vitesse d'apparition de l'effet ainsi que son ampleur sont corrélées avec la récompense du comportement. Enfin, cet essai a souligné une affection pour le médicament et une dilatation des pupilles nettement inférieures, et une plus grande difficulté à renifler le KP201 que l'HB (94).

L'un des avantages du KP201/APAP est dans ses caractéristiques dissuasives chez les consommateurs prenant des produits à base d'hydrocodone par voie nasale, abus retrouvé davantage chez les adolescents que les adultes. Généralement, les consommateurs savent comment extraire l'APAP des formulations d'hydrocodone/APAP. Cependant, s'ils reniflent le KP201 extrait, ils inhalent la prodrogue et obtiennent donc beaucoup moins de médicament actif ce qui pourrait les empêcher de croître leur expérience euphorique et induire une perte d'intérêt pour le produit (94).

3.6. Avantages et limites

Les avantages et limites de chacune de ces approches dissuasives d'abus sont résumés dans le *tableau 14*.

Type d'approche	Avantages	Limites
Barrières physiques et chimiques	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'éviter le détournement par des voies nécessitant une manipulation (IV, nasale). => peut empêcher la mastication, l'écrasement. => peut résister à l'extraction par des solvants. - Pas de risque d'EI chez les patients conciliants. - Peut empêcher l'écrasement ou la mastication accidentelle par des patients conciliants. - La formulation DETERx® (microsphères) peut être bénéfique pour les patients ayant des difficultés à avaler. 	<ul style="list-style-type: none"> - Non capable d'empêcher d'avaler plusieurs doses intactes. - Cassure potentielle de dents à cause d'une force de morsure excessive (mastication de comprimés résistants à l'écrasement). - Les comprimés résistants à l'écrasement peuvent ne pas convenir aux patients souffrant de dysphagie ou de phagophobie, ayant besoin de couper ou d'écraser les comprimés.
Combinaisons agonistes / antagonistes	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité de freiner l'effet euphorique lorsque le produit est manipulé. - L'antagoniste peut être formulé pour être cliniquement actif (effet neutralisant) seulement lorsqu'il est manipulé (écrasement, mastication ou dissolution). => peut éviter le détournement par des voies nécessitant une manipulation (IV, nasale). 	<ul style="list-style-type: none"> - Non capable d'empêcher d'avaler plusieurs doses intactes. - La mastication ou l'écrasement par inadvertance peut réduire les effets analgésiques et/ou précipiter des EI ou des symptômes de sevrage des opioïdes.
Agents aversifs	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'empêcher d'avaler plusieurs doses intactes car des doses plus élevées peuvent amplifier les EI de l'agent aversif. - Possibilité d'empêcher les abus par mastication ou écrasement (manipulation du produit) car cela peut amplifier les EI de l'agent aversif. 	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'EI chez les patients conciliants prenant le produit tel qu'indiqué. - Possibilité d'EI chez les patients conciliants ayant besoin de couper ou d'écraser les comprimés. - Les EI peuvent ne pas être suffisants pour dissuader un consommateur motivé, préférant endurer l'inconfort physique pour atteindre son objectif. - Les EI avec des comprimés intacts peuvent empêcher des augmentations légitimes de doses pour répondre à l'augmentation de la douleur ou la diminution de l'efficacité dans le temps.
Prodrogues	<ul style="list-style-type: none"> - Possibilité d'empêcher d'avaler plusieurs doses intactes. - Limiter les voies non orales (IV, nasale) de détournement du fait du processus d'activation requis dans le tractus gastro-intestinal, rendant ces voies moins attrayantes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Toujours la possibilité d'ingérer trop de doses par VO.

Tableau 14 : Avantages et limites des différentes approches dissuasives d'abus (70,72,96)

IV. Impact du développement des formulations dissuasives d'abus

Le développement des formulations dissuasives d'abus a à la fois des impacts sur le plan clinique mais également d'un point de vue économique. Mesurer ces résultats cliniques et économiques est essentiel pour mieux définir le rôle futur des formulations « abuse-deterrent » dans la pratique clinique. Pour montrer cela, nous nous baserons uniquement sur les données américaines, étant donné que ces formulations sont principalement commercialisées aux Etats-Unis pour le moment (72).

4.1. Sur le plan clinique

Les données post-commercialisation générées à la suite d'études épidémiologiques post-commercialisation menées sur les formulations « abuse-deterrent » permettent de mesurer les résultats cliniques de ces produits.

D'abord, un nombre croissant de preuves suggère que l'introduction de ces formulations est associée à une diminution des taux d'abus et de détournement, sans sacrifier la gestion sûre et efficace de la douleur (70,72).

L'efficacité et la sécurité de certaines formulations « abuse-deterrent » ont été évaluées dans des études qui ont abouti aux conclusions suivantes :

- Les formulations « abuse-deterrent » et celles conventionnelles sont supérieures en terme d'efficacité par rapport à un placebo. Cependant, aucune comparaison directe n'a été faite entre les deux types de formulations concernant le soulagement de la douleur.
- Les décès par surdose/overdose associé à un comportement d'abus ont diminué de 86% au cours de la période de trois ans suivant la commercialisation de la reformulation « abuse-deterrent » d'Oxycontin®.

Une grande étude observationnelle effectuée sur plus de 140 000 individus a montré que l'Oxycontin® reformulé a réduit significativement de 41% la prévalence d'abus au cours des trente derniers jours, par rapport à la formulation d'origine.

Des résultats similaires ont été retrouvés lors d'une étude prospective réalisée en 2014 en Australie, incluant 552 individus dont 81% avaient des antécédents récents d'abus d'oxycodone. Le taux d'abus avec ce produit sur trois mois était de 12%.

Cependant, ces effets observés peuvent être la combinaison de l'introduction de ces formulations « abuse-deterrent » et d'autres stratégies de réduction des abus (72).

Cependant, l'utilisation de formulations dissuasives d'abus dans la pratique clinique a certaines limites :

- Leur emploi pour dissuader d'avaler plusieurs doses intactes (voie d'abus la plus courante) n'a pas encore fait ses preuves. A ce jour, le principal mécanisme de ces formulations est d'augmenter la difficulté de manipulation ou d'administration du produit par différentes voies.
- Les propriétés des formulations « abuse-deterrent » produisent une réduction du risque d'abus plutôt qu'une élimination du risque.
- L'expérience obtenue avec l'Oxycontin® reformulé a montré que ces propriétés peuvent être surmontées lorsque le produit est utilisé par VO.

Ainsi, l'efficacité des formulations dissuasives d'abus est limitée pour dissuader les comportements d'abus (72).

Enfin, la disponibilité d'une formulation « abuse-deterrent » pour un opioïde donné peut amener les consommateurs à changer leur utilisation pour un autre opioïde sur prescription ou même pour l'héroïne (72). En effet, certaines études ont montré une augmentation significative de l'abus d'autres opioïdes et surtout de l'héroïne (70) :

- En 2010, au cours des 11 premiers mois après l'introduction de l'Oxycontin® reformulé, les abus d'oxymorphone ER ont augmenté de 139%.
- Une grande étude transversale parmi 33 Etats américains a montré qu'il n'y avait pas de diminution significative des abus en général mais, au contraire, une augmentation importante des abus d'oxymorphone ER et de buprénorphine après introduction de l'Oxycontin® reformulé.
- En 2015, une autre étude a mis en évidence une augmentation de la prévalence de l'abus d'héroïne associé à une diminution des abus de l'Oxycontin® reformulé (72).
- Dans une étude récente, bien que le taux de surdosage estimé associé aux opioïdes sur prescription a diminué de 20% pendant les deux ans après l'introduction de l'Oxycontin® reformulé, le taux de surdosage d'héroïne a augmenté de 23% la même période.
- Dans une autre étude, le taux de décès liés à l'héroïne au cours de la période 2011-2013 semblait être inversement lié à la disponibilité des opioïdes sur prescription.

Ainsi, ces résultats suggèrent qu'il existe un risque que les individus commettent des abus d'autres opioïdes sans propriétés « abuse-deterrent » sur prescription ou alors des abus illicites d'héroïne.

Les formulations « abuse-deterrent » ne sont pas un traitement pour la dépendance et il faut s'attendre à ce que les personnes accros aux opioïdes passent à d'autres opioïdes si le médicament de leur choix était reformulé.

Cependant, les Etats-Unis ont vu les taux d'héroïne commencent à augmenter avant l'introduction des formulations dissuasives d'abus. Cela sous-entend que d'autres facteurs comme une disponibilité accrue et des coûts réduits peuvent également contribuer à cette augmentation, d'autant plus que les opioïdes sans propriétés « abuse-deterrent » sur prescription restent largement disponibles (70).

Finalement, les formulations « abuse-deterrent » auront probablement de bien meilleures chances de faire une différence significative lorsque les autres formulations sans propriétés dissuasives d'abus ne seront plus disponibles.

Par ailleurs, d'autres études post-commercialisation viendront s'ajouter pour aider à évaluer si la disponibilité de formulations dissuasives d'abus multiples aura un impact sur les taux d'abus et, ainsi, permettre de mesurer leur bénéfice potentiel (69,75).

4.2. Sur le plan économique

Un examen approfondi des options de prescription peut maximiser le rapport coût/bénéfice des formulations dissuasives d'abus.

Les coûts élevés de ces formulations d'opioïdes pourraient ne pas être justifiés pour les patients ayant un risque faible d'abus. Le coût supplémentaire moyen pour les prescriptions de formulations « abuse-deterrent » serait estimé entre 600 et 2 800 \$ par mois.

Cependant, des économies de coûts ont été rapportées, suite à l'introduction de l'Oxycontin® reformulé, grâce aux réductions importantes d'abus des opioïdes. Dans une étude, on a estimé à 1,035 milliard de dollars les économies de coûts annuels associées à l'Oxycontin® reformulé. Ce chiffre résulte de la combinaison d'économies directes sur les frais médicaux (33 millions de dollars) et d'économies indirectes (1 milliard de dollars) incluant les coûts associés au lieu de travail, à la justice pénale et à la prestation de soins (72).

Ces économies de coûts associées aux diminutions de l'abus des opioïdes sur prescription devrait augmenter avec l'introduction des autres formulations dissuasives d'abus (70).

En revanche, de plus grandes dépenses de santé ont été notifiées en 2013 et 2014 pour les patients recevant une formulation « abuse-deterrent » (24,979 \$ par patient) par rapport à ceux ayant une formulation traditionnelle (15,043 \$ par patient). Toutefois, il n'y avait pas de différence significative concernant le nombre de visites au service des urgences entre les deux types de formulations.

L'impact économique peut donc être davantage clarifié en considérant l'ensemble des dépenses de santé, l'impact du coût de changement des patients pour d'autres opioïdes et la sélection rigoureuse des patients ayant besoin de formulations dissuasives d'abus (72).

4.3. Facteurs à prendre en compte lors de la prescription des formulations dissuasives d'abus

La manière dont les formulations « abuse-deterrent » sont utilisées en pratique clinique aura un impact sur le succès de cette stratégie de lutte contre l'épidémie d'opioïdes. Généralement, prescrire une formulation dissuasive d'abus pour chaque patient ayant un besoin légitime optimise le niveau de protection et minimise la résistance potentielle, augmentant ainsi la probabilité que les tendances en matière d'abus soient atténuées. Cependant, les coûts élevés ainsi que les risques d'EI peuvent décourager l'utilisation généralisée de ces formulations. Ainsi, à la fois des facteurs de bénéfice et des facteurs de risque doivent être considérés lors de la prescription de formulations dissuasives d'abus dans la pratique actuelle (72).

4.3.1. Analyser le risque potentiel d'abus

Avant de prendre la décision de prescrire un opioïde à un patient, la première étape est d'évaluer son risque potentiel d'abus. Pour cela, des outils d'évaluation ont été validés pour identifier le degré de comportement d'abus en lien avec la gestion de la douleur par un opioïde. Par exemple, le SOAPP (Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain) est un outil d'auto-évaluation en 24 questions, avec une sensibilité suffisante et une spécificité pour prédire le risque d'un futur comportement d'abus chez un patient souffrant de douleur chronique, en cas de prise sur le long terme d'opioïdes. Une autre méthode d'évaluation des risques est l'ORT (Opioid Risk Tool), ayant également une sensibilité et une spécificité pour déterminer la

probabilité qu'un patient prenant un opioïde affichera un comportement aberrant. Comparé au SOAPP, l'ORT est simplifié mais peut être moins complet lors de l'évaluation des patients qui sont à haut risque d'abus.

De plus, il existe des comportements évocateurs d'un abus possible d'opioïdes ou d'une dépendance comme l'utilisation compulsive d'opioïdes avec un manque de contrôle, sans tenir compte des conséquences néfastes de l'abus, et le phénomène de « craving » (= besoin impérieux d'opioïdes).

Les médecins spécialistes en gestion de la douleur ont également signalé d'autres comportements supplémentaires anormaux de consommation d'opioïdes : vente et falsification d'ordonnances, consommation de médicaments par une voie autre que celle prescrite, altération du système d'administration, abus simultané de drogues illicites apparentées, obtention de médicaments par vol ou manipulation, pertes d'ordonnances, dosage non autorisé et demandes insistantes de plus d'opioïdes.

Néanmoins, il est difficile de diagnostiquer l'abus d'opioïdes en observant simplement les comportements des patients. Dans certains cas, le comportement peut être mal interprété, notamment lorsque le patient souffre de douleur insuffisamment traitée ou manifeste des signes de troubles cognitifs ou psychiatriques. Dans de telles circonstances, des tests urinaires de dépistage, en se concentrant sur 5 catégories de substances (marijuana, cocaïne, opiacés, phencyclidine, amphétamines), peuvent servir d'outil objectif et fiable pour détecter les abus potentiels.

Le potentiel d'abus d'un opioïde peut également être prédit grâce à l'outil OATS (Opioid Attractiveness Technology Scaling) qui permet d'évaluer l'attractivité potentiel d'un opioïde sur prescription. Les facteurs favorisant d'abus de cette opioïde sont la responsabilité de l'abus, la formulation et la disponibilité du médicament, la facilité d'extraction, la rapidité d'apparition de l'effet et sa durée. D'autres facteurs pertinents comprennent le coût, l'attention des médias envers un médicament spécifique et les préférences des pairs. En estimant l'attrait probable d'une nouvelle formulation « abuse-deterrent », des outils d'évaluation tels que l'OATS peuvent être utilisés pour mieux prédire l'efficacité du produit avant sa mise sur le marché. Cependant, une étude supplémentaire est justifiée pour garantir la validité de tels outils d'évaluation du potentiel d'abus (72,75).

4.3.2. Adapter la formulation « abuse-deterrent » au risque d'abus

La décision de prescrire une formulation dissuasive d'abus spécifique reviendra aux patients pour lesquels on a évalué un risque d'abus important en première étape.

Dans les années 2000, un panel d'experts spécialisé dans l'abus et le détournement des opioïdes avait proposé la catégorisation des consommateurs d'opioïdes sur prescription en 6 catégories, parmi lesquelles les consommateurs expérimentés et ceux inexpérimentés.

Généralement, les consommateurs d'opioïdes expérimentés ont une plus grande tolérance et ont tendance à préférer une voie d'administration non-orale. En revanche, ceux qui ont moins d'expérience ou peur des événements thrombotiques

préfèrent ingérer les opioïdes par voie orale combinés à d'autres substances provoquant une dépendance.

Bien que ce système de classification nécessite une validation supplémentaire et que les patients peuvent entrer dans plus d'un groupe, l'information fournit aux médecins un aperçu des voies d'administration les plus probables pour l'abus lorsque l'on envisage d'utiliser une formulation « abuse-deterrent ».

Pour les patients à faible risque d'abus, la décision de ne pas utiliser de formulation dissuasive d'abus doit être pesée plus prudemment. Bien qu'une formulation sans propriétés « abuse-deterrent » moins coûteuse peut être plus appropriée pour ces patients, il ne faut pas supposer que ce soit toujours le cas. En effet, certains patients à faible risque peuvent s'avérer être des candidats appropriés pour la thérapie avec une formulation dissuasive d'abus. La décision doit être individualisée basée sur des facteurs spécifiques au patient (72,75).

4.3.3. Considérations avant d'initier une thérapie « abuse-deterrent »

Des facteurs doivent être pris en compte avant de débiter une thérapie avec une formulation opioïde « abuse-deterrent » pour une douleur chronique : antécédents d'abus de substances, vérification du diagnostic de douleur chronique, évaluation du niveau de douleur et d'invalidité, impacts sur la qualité de vie.

Le risque de développer une dépendance aux opioïdes peut augmenter après une exposition prolongée, même pour les patients qui présentaient un faible risque pendant une période de dépistage et de surveillance conforme. Un traitement opioïde efficace réduit l'exposition au médicament pendant des périodes prolongées et diminue le risque de développer éventuellement un abus.

La prescription excessive d'opioïdes pour l'analgésie à court terme peut aussi augmenter le risque d'abus puisqu'il reste au patient un stock d'opioïdes non utilisé.

Lors de la prescription d'une formulation opioïde « abuse-deterrent », une attention particulière doit être portée à certaines populations de patients considérées comme à risque plus élevé :

- Les patients âgés :

Il y a un risque d'utilisation abusive d'une formulation dissuasive d'abus par écrasement ou mâchage. Ainsi, les opioïdes résistants à l'écrasement peuvent être préférés. Inversement, les combinaisons agoniste/antagoniste séquestré et les agents aversifs peuvent ne pas convenir à la personne âgée en raison du potentiel de symptômes de sevrage ou d'EI.

- Les patients atteints de dysphagie ou avec une sonde d'alimentation entérale :
Ils présentent un défi unique pour administrer un traitement aux opioïdes. Ainsi, comme nous l'avons vu précédemment, une formulation « abuse-deterrent » a été développée et peut être saupoudrée sur des aliments mous pour ces patients. Théoriquement, le meilleur choix reste une formulation à LI même si sa principale limite est la fréquence d'administration. Par ailleurs, il est préférable d'éviter les formulations « abuse-deterrent » contenant des barrières physiques puisque le comprimé, une fois dissous dans un liquide, se transforme en gel. De plus, les polymères type PEO peuvent devenir trop collants pour être avalé après hydratation.

- Les patients avec potentiel de vol :

Il convient d'envisager de prescrire une formulation « abuse-deterrent » pour les patients qui ne sont pas à risque d'abus eux-mêmes mais qui courent le risque d'être la cible d'un consommateur qui détournera le médicament (membre de la famille, ami ayant accès au médicament). Prescrire une formulation opioïde traditionnelle dans ces circonstances pourrait augmenter la probabilité de vol et de détournement.

- Les patients dépendants ou tolérants aux opioïdes :

Pour les patients à qui on a prescrit une thérapie opioïde à long terme, il peut être difficile de faire la différence entre tolérance et dépendance. Contrairement aux consommateurs récréatifs, les patients avec une tolérance aux opioïdes ont souvent un besoin légitime de prendre des doses plus élevées pour la gestion de la douleur. Lors de la sélection d'une formulation « abuse-deterrent » pour ces patients, il vaut mieux éviter les combinaisons agoniste/antagoniste séquestré en raison du risque de symptômes de sevrage.

Jusqu'à présent, les données post-commercialisation ne fournissent aucune preuve concluante de l'efficacité des différents types de formulations dissuasives d'abus en termes de responsabilité de l'abus, de sécurité ou de rentabilité parmi les divers groupes de patients. A mesure que des informations supplémentaires deviendront disponibles sur l'efficacité de ces formulations dans la pratique clinique, leur rôle dans la thérapie devrait devenir plus clair (72).

Conclusion

Utilisés dans la prise en charge de la douleur, les opioïdes peuvent engendrer des risques de dépendance et d'abus du fait de leur mécanisme d'action. De la consommation excessive de ces substances découle une crise sanitaire et un problème de santé publique complexe particulièrement aux Etats-Unis. L'une des stratégies pour lutter contre ce phénomène est le développement et la commercialisation de formes pharmaceutiques possédant des propriétés dissuasives d'abus par l'utilisation de différentes technologies : barrières physiques, barrières chimiques, combinaisons agoniste/antagoniste, agents aversifs et prodrogues.

Les premières données post-commercialisation récoltées ont montré un résultat globalement positif sur le plan clinique avec une diminution des taux d'abus et de décès associés à ces comportements de détournement. Cependant, ces formulations ont des limites puisqu'elles ne permettent pas de lutter contre l'administration par voie orale de plusieurs doses intactes. De plus, les patients peuvent demander à leur médecin de remplacer leur opioïde habituel par un autre opioïde sur prescription n'ayant pas de propriétés dissuasives d'abus. Sur le plan économique, les résultats obtenus sont plus contradictoires. Ainsi, en tout état de cause, il est nécessaire de compiler davantage de données afin de mesurer le bénéfice potentiel de ces formulations « abuse deterrent » sur le long terme. Par ailleurs, lorsque les formulations conventionnelles sans propriétés dissuasives d'abus seront retirées du marché, l'impact ne pourra être que plus significatif.

Dans les années futures, d'autres technologies seront utilisées pour développer de nouvelles formulations « abuse-deterrent ». Dès aujourd'hui, cela débute avec l'emploi de nouveaux systèmes de libération tels que des implants sous-cutanés et des injections de dépôt, ayant pour but de fournir une libération d'opioïde prolongée et progressive. Un exemple est l'administration transdermique de buprénorphine, opioïde de choix pour lutter contre les abus, lié à son mécanisme d'action. Les implants pourraient être utilisés pour traiter les patients souffrant de douleur chronique associée à une toxicomanie. Le premier implant sous-cutané de buprénorphine, Probuphine®, commercialisé par Titan Pharmaceuticals, a été approuvé par la FDA en 2016 pour le traitement d'entretien de la dépendance aux opioïdes. Ce produit fournit une faible dose en continu de buprénorphine jusqu'à six mois, évitant ainsi de prendre un médicament quotidiennement et protège contre l'usage de drogues illicites. Cependant, en dépit de ce potentiel prometteur, un coût mensuel d'environ 1 000 dollars peut décourager une utilisation généralisée (72).

Enfin, les formulations « abuse-deterrent » ne sont pas encore arrivées sur le marché européen, malgré la présence, certes moins significative, de ce phénomène de mésusage des opioïdes. Cependant, avec la mise sur le marché et le développement croissant de médicaments « abuse-deterrent » aux Etats-Unis, on peut s'attendre à ce que de telles formulations soient proposées à l'enregistrement en Europe. Dans ce cas, les autorités européennes devront proposer des réglementations afin de cadrer le développement et la commercialisation de ces médicaments.

Bibliographie

1. Le Marec C. Histoire de l'opium médicinal - Du pavot aux alcaloïdes de l'opium. Douleurs. 2004;5(2):83-98.
2. Chouvy P-A. Le pavot à opium et l'homme - Origines géographiques et premières diffusions d'un cultivar. Annales de géographie. 2001;110(618):182-94.
3. Jurna I. Sertürner und Morphin – eine historische Vignette. Der Schmerz. 2003;17(4):280-3.
4. Sertuerner F. Ueber das Morphin, eine neue salzfähige Grundlage, und die Mekonsäure, als Hauptbestandtheile des Opiums. Annalen der Physik. 1817;55(1):56-89.
5. Warolin C. Pierre-Jean Robiquet (Rennes, 14 janvier 1780 - Paris, 29 avril 1840). Revue d'Histoire de la Pharmacie. 1999;87(321):97-110.
6. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 2^e éd. Lavoisier; 1993. 915 p.
7. Kalant H. Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks. Addiction. 1997;92(3):267-77.
8. European Pharmacopoeia 10.0 [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://pheur-edqm-eu.ressources-electroniques.univ-lille.fr/app/10-0/search/>
9. Harkouk H, Pares F, Daoudi K, Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. Anesthésie-Réanimation. 2018;15(1):1-23.
10. Rault P. Morphinomimétiques et addictologie : intérêts et limites des nouvelles formulations orales de méthadone. Université Paris Descartes - Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques; 2011.
11. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Annales pharmaceutiques françaises. 2010;68(1):3-11.
12. eVIDAL [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/>
13. Nalbuphine hydrochloride [Internet]. PubChem. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5360733>
14. Methylnaltrexone [Internet]. PubChem. [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5361918>
15. ANSM. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. 2019;52.
16. International Narcotics Control Board. Stupéfiants 2018 - Evaluation des besoins du monde pour 2019. United Nations; 2019. 494 p.
17. Ministère de la santé. Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants. Légifrance. 1990.

18. Crocq M-A. Les principes du DSM. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 2014;172(8):653-8.
19. Pull CB. DSM-5 et CIM-11. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 2014;172(8):677-80.
20. OMS | Classification internationale des maladies (CIM) -11e révision [Internet]. WHO. 2012 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/features/2012/international_classification_disease_faq/fr/
21. Code de la santé publique. Légifrance. 2019.
22. Article R5121-152 du Code de la Santé Publique. Légifrance. 2013.
23. Thoër C, Pierret J, Lévy J. Quelques réflexions sur des pratiques d'utilisation des médicaments hors cadre médical. Drogues, santé et société. 2008;7(1):19-54.
24. Aubin H. Préparez-vous à entrer dans la cinquième dimension. Alcoologie et addictologie. 2011;33(1):3-4.
25. HAS - Services des bonnes pratiques professionnelles. Annexe à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence » [Internet]. 2014 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_dsm-iv_abus_dependance_sevrage.pdf
26. OMS | Utilisation nocive pour la santé [Internet]. WHO. 2019 [cité 15 déc 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition2/fr/
27. Article R5132-97 du Code de la Santé Publique. Légifrance. 2019.
28. Gazel C, Fatséas M, Auriacombe M. Quels changements pour les addictions dans le DSM-5 ? La Lettre de Psychiatrie. 2014;X(2):50-3.
29. American psychiatric association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5^e éd. Elsevier Masson; 2015. 1176 p.
30. OMS | Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. 2019 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
31. Roche G. Addiction aux antalgiques opioïdes : deux études pharmacoépidémiologiques sur les différences entre la perception et le diagnostic du médecin ainsi que sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes faibles. Université Toulouse III - Paul Sabatier - Faculté de Sciences Pharmaceutiques; 2014.
32. Pharmacodépendance (Addictovigilance) [Internet]. ANSM. 2019 [cité 18 déc 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
33. Article R5132-112 du Code de la Santé Publique. Légifrance. 2019.

34. Addictovigilance : les programmes d'observation : les enquêtes du réseau [Internet]. Addictovigilance. 2019 [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <http://addictovigilance.fr/programmes>
35. Présentation de la MILDECA [Internet]. 2018 [cité 21 déc 2019]. Disponible sur: https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plaquette-presentation_mildeca_fr_2018.pdf
36. OFDT : Observatoire français des drogues et des toxicomanies [Internet]. OFDT. 2019 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/ofdt/>
37. Présentation du CiFAD [Internet]. Drogues.gouv.fr. 2019 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/qui-sommes-nous/cifad>
38. Présentation de l'A.N.P.A.A [Internet]. A.N.P.A.A. 2019 [cité 22 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.anpaa.asso.fr/>
39. Salomon L. Cerveau, drogues et dépendances. Belin; 2010. 143 p.
40. Angel P, Richard D, Valleur M, Chagnard E. Toxicomanies. 2^e éd. Masson; 2005. 336 p.
41. Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances (Expertise collective). Paris : Les éditions Inserm; 2012 p. XV-98.
42. OMS | Syndrome de sevrage [Internet]. WHO. 2020 [cité 12 janv 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/
43. Lejoyeux M. Addictologie. 3^e éd. Elsevier Masson; 2017. 446 p.
44. Nalpas B. Addictions - du plaisir à la dépendance [Internet]. Inserm. 2014 [cité 5 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
45. Segond A. Le laboratoire Johnson & Johnson condamné dans le cadre de la crise des opiacés. La Croix [Internet]. 27 août 2019 [cité 26 juill 2020]; Disponible sur: <https://www.la-croix.com/Economie/Monde/Le-laboratoire-Johnson-Johnson-condamne-cadre-crise-opiaces-2019-08-27-1201043429>
46. Johnson & Johnson condamné à verser 572 millions de dollars au procès des opioïdes. L'Usine Nouvelle [Internet]. 27 août 2019 [cité 26 juill 2020]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/johnson-johnson-condamne-a-verser-572-millions-de-dollars-au-proces-des-opioides.N877650>
47. Etats-Unis : une première amende de 572 millions de dollars dans la crise des opiacés. Le Monde.fr [Internet]. 27 août 2019 [cité 26 juill 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/international/article/2019/08/27/crise-des-opiaces-572-millions-de-dollars-d-amende-pour-le-groupe-johnson-johnson_5503124_3210.html
48. Crise des opiacés : un fabricant condamné à de la prison, une première aux Etats-Unis. Les Echos [Internet]. 24 janv 2020 [cité 26 juill 2020]; Disponible sur:

<https://www.lesechos.fr/industrie-services/pharmacie-sante/crise-des-opiaces-un-fabricant-condamne-a-de-la-prison-une-premiere-aux-etats-unis-1165873>

49. Lermenier-Jeannet A, Cadet-Taïrou A, Gautier S. Profils et pratiques des usagers de drogues rencontrés dans les CAARUD en 2015 [Internet]. OFDT; 2018 [cité 18 janv 2020] p. 56. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxacy9.pdf>

50. Gérome C, Cadet-Taïrou A, Gandilhon M, Milhet M, Detrez V, Martinez M. Usagers, marchés et substances : évolutions récentes (2018-2019). OFDT. 2019;Tendances(136):8.

51. Le « Purple Drank », un exemple de l'usage détourné de la codéine par les adolescents. [Internet]. Addictovigilance Paris. 2014 [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <http://addictovigilance.aphp.fr/2014/08/12/le-purple-drank-exemple-de-lusage-detourne-de-la-codeine-par-les-adolescents/>

52. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. Substance Abuse and Rehabilitation. 2013;4:75-82.

53. Miranda A. Le purple drank. Université de Bordeaux - U.F.R des Sciences Pharmaceutiques; 2018.

54. Agnich LE, Stogner JM, Miller BL, Marcum CD. Purple drank prevalence and characteristics of misusers of codeine cough syrup mixtures. Addictive Behaviors. 2013;38(9):2445-9.

55. Mise en garde de l'ANSM sur l'usage détourné des médicaments renfermant du dextrométhorphan [Internet]. Fédération Addiction. 2014 [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/mise-en-garde-lansm-lusage-detourne-medicaments-renfermant-du-dextromethorphan/>

56. Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes - Point d'Information [Internet]. ANSM. 2016 [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information>

57. Archimède L. Ordonnance obligatoire pour la délivrance des médicaments contenant de la codéine [Internet]. Le Quotidien du médecin. 2017 [cité 27 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/actus-medicales/sante-publique/ordonnance-obligatoire-pour-la-delivrance-des-medicaments-contenant-de-la-codeine>

58. Vella P. Compte rendu de séance - Comité technique des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance - CT022018043. 2018 p. 18.

59. Sevrage des antalgiques de palier 2 : codéine, tramadol, opium [Internet]. [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/sevrage-codeine-tramadol-opium/>

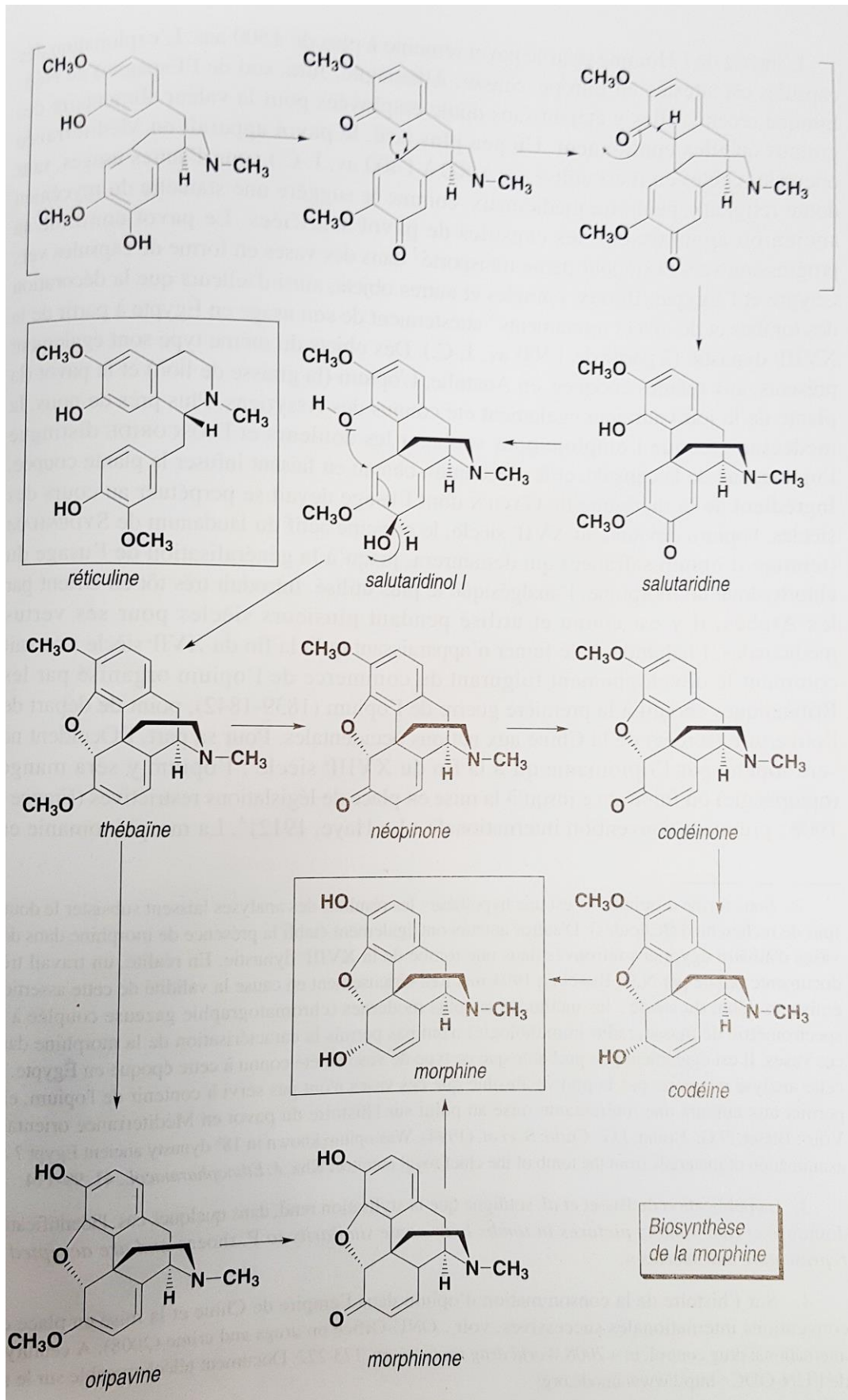
60. Chevalier C, Nguyen A. Approche globale du traitement de substitution aux opioïdes. *Actualités Pharmaceutiques*. 2017;56(569):23-30.
61. Méthadone AP-HP 1 mg gélule B/7 [Internet]. Meddispar. 2019 [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/METHADONE-AP-HP-1-B-7/\(type\)/name/\(value\)/methadone/\(cip\)/3400937914628#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/METHADONE-AP-HP-1-B-7/(type)/name/(value)/methadone/(cip)/3400937914628#nav-buttons)
62. Subutex 0,4 mg CPR SUBLING B/7 [Internet]. Meddispar. 2016 [cité 28 déc 2019]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/\(type\)/name/\(value\)/subutex/\(cip\)/3400933944421#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/(type)/name/(value)/subutex/(cip)/3400933944421#nav-buttons)
63. Milhet M, Cadet-Tairou A. Usages de BHD non conformes au cadre médical. *OFDT*. 2017;Théma TREND:30.
64. Suboxone 8 mg/2 mg CPR SUBLING B/7 [Internet]. Meddispar. 2018 [cité 29 déc 2019]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-8-B-7/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400937761550](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-8-B-7/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400937761550)
65. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution [Internet]. HAS. 2006 [cité 29 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution#toc_1_4_5
66. Brisacier A-C. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes ». *OFDT*. 2019;19.
67. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés [Internet]. HAS. 2006 [cité 30 déc 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272062/fr/modalites-de-sevrage-chez-les-toxicomanes-dependant-des-opiaces#toc_1_2_7
68. Maincent J, Zhang F. Recent advances in abuse-deterrent technologies for the delivery of opioids. *International Journal of Pharmaceutics*. 2016;510(1):57-72.
69. Schaeffer T. Abuse-Deterrent Formulations, an Evolving Technology Against the Abuse and Misuse of Opioid Analgesics. *Journal of Medical Toxicology*. 2012;8(4):400-7.
70. Hale ME, Moe D, Bond M, Gasior M, Malamut R. Abuse-deterrent formulations of prescription opioid analgesics in the management of chronic noncancer pain. *Pain Management*. 2016;6(5):497-508.
71. Troivaux A. Les comprimés osmotiques : intérêts et certains aspects de la formulation galénique. *Faculté de Pharmacie de Lille*; 2018.
72. Lee Y-H, L. Brown D, Chen H-Y. Current Impact and Application of Abuse-Deterrent Opioid Formulations in Clinical Practice. *Pain Physician*. 2017;20.
73. Merlen S. Etat des lieux et stratégies mises en place pour lutter contre le détournement des médicaments opiacés. *Faculté de Pharmacie de Lille*; 2015.

74. Media | Grünenthal Group [Internet]. [cité 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.media.grunenthal.com/view-press-release?pressReleaseId=09ac4bc3-f6dc-4440-b2f7-46584b180206>
75. Adler JA, Mallick-Searle T. An overview of abuse-deterrent opioids and recommendations for practical patient care. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2018;11:323-32.
76. BCC Research Staff Analysts. Technological Advancements in Opioid Drugs [Internet]. BCC Research. 2018 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://blog.bccresearch.com/technological-advancements-in-opioid-drugs>
77. Zohydro® ER - formulation [Internet]. Zohydro® ER. 2020 [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.zohydroer.com/formulation.php>
78. Remoxy ER (oxycodone) FDA Approval Status [Internet]. Drugs.com. 2020 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/history/remoxy-er.html>
79. Our Technology [Internet]. [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <http://inspiriondt.com/our-technology/>
80. VANTRELA ER (hydrocodone bitartrate) Extended-Release Tablets [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2017 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/207975Orig1s000TOC.cfm
81. DRUG DELIVERY - OraGuard(TM): A Tampering-Deterrent & Alcohol-Resistant Extended-Release Technology [Internet]. Drug Development and Delivery. 2012 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://drug-dev.com/oraguardtm-a-tampering-deterrent-alcohol-resistant-extended-release-technology/>
82. Relmada Therapeutics to Provide an Update on the Development Plan for LevoCap ER [Internet]. Relmada Therapeutics. 2017 [cité 24 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.relmada.com/news-events/press-releases/detail/171/relmada-therapeutics-to-provide-an-update-on-the>
83. Gudin J. Oxycodone DETERx®: A Novel Abuse-Deterrent, Extended-Release Analgesic Option for the Treatment of Patients with Chronic Pain. *Pain and Therapy*. 2016;5(2):171-86.
84. Stanos SP, Bruckenthal P, Barkin RL. Strategies to Reduce the Tampering and Subsequent Abuse of Long-acting Opioids: Potential Risks and Benefits of Formulations With Physical or Pharmacologic Deterrents to Tampering. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(7):683-94.
85. FDA Approves TROXYCA® ER (oxycodone hydrochloride and naltrexone hydrochloride) Extended-Release Capsules CII with Abuse-Deterrent Properties for the Management of Pain | Pfizer [Internet]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda_approves_troxyca_er_oxycodone_hydrochloride_and_naltrexone_hydrochloride_extended_release_capsules_cii_with_abuse_deterrent_properties_for_the_management_of_pain

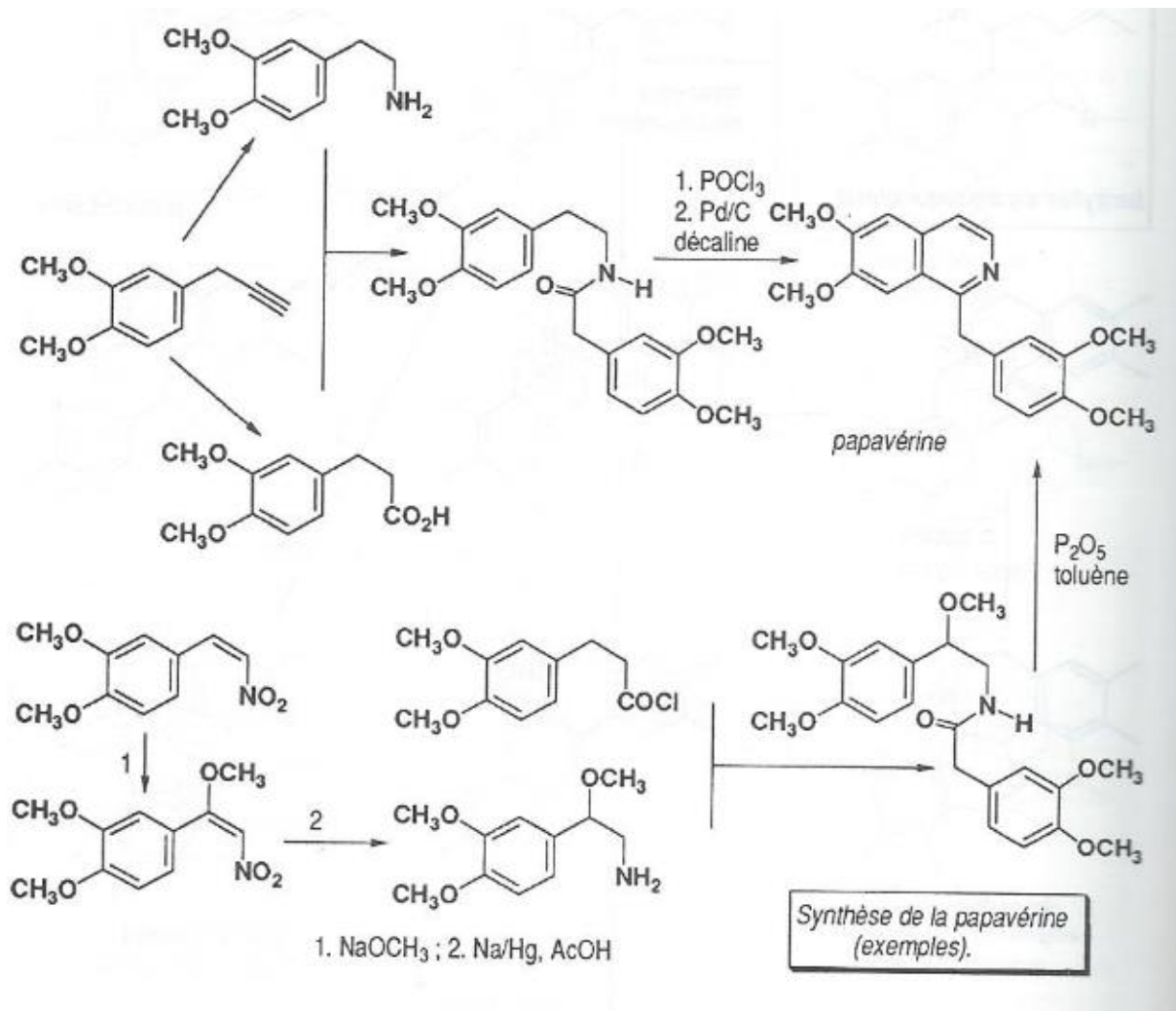
86. Avis favorable pour l'octroi d'une AMM pour 13 nouveaux médicaments : retour sur la réunion de septembre 2017 du CHMP - Point d'Information [Internet]. ANSM. 2017 [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Travaux-de-l-Agence-Europeenne-des-Medicaments-EMA-Comite-des-medicaments-a-usage-humain-CHMP/Avis-favorable-pour-l-octroi-d-une-AMM-pour-13-nouveaux-medicaments-retour-sur-la-reunion-de-septembre-2017-du-CHMP-Point-d-Information>
87. Tout savoir sur la gastroentérite - Partie 2 [Internet]. Medscape. 2012 [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <http://français.medscape.com/voirarticle/3600077>
88. Acurox® with Niacin Tablets [Internet]. Acura Pharmaceuticals. 2020 [cité 28 févr 2020]. Disponible sur: <http://acurapharm.com/products/acurox-tablets/>
89. Prodrogue. In: Wikipédia [Internet]. 2020 [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prodrogue&oldid=167107517>
90. Apadaz® (benzhydrocodone and acetaminophen tablets) [Internet]. Apadaz. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://apadaz.com/>
91. Pipeline & Products [Internet]. KemPharm Inc. 2020 [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://kempharm.com/pipeline-products/>
92. D. Stevens B. In Vitro Abuse Deterrent Studies of KP201/APAP [Internet]. FDA; 2016 p. 22. Disponible sur: www.fda.gov
93. KemPharm, Inc. Announces Positive Results from Phase 1 Trial of KP201 for Pain [Internet]. FierceBiotech. 2011 [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.fiercebiotech.com/biotech/kempharm-inc-announces-positive-results-from-phase-1-trial-of-kp201-for-pain>
94. Alexander W. American Academy of Pain Medicine and Integrative Healthcare Symposium. Pharmacy and Therapeutics. 2016;41(4):254-7.
95. Tolliver JM, Chen L. Results of Human Abuse Potential Studies of KP201/APAP. 2016 p. 20.
96. Cohen JP, Mendoza M, Roland C. Challenges Involved in the Development and Delivery of Abuse-deterrent Formulations of Opioid Analgesics. Clinical Therapeutics. 2018;40(2):334-44.

Annexes

Annexe 1 : Biosynthèse de la morphine et de la codéine (6)



Annexe 2 : Exemple de synthèse de la papavérine (6)



Annexe 3 : Spécialités et posologies de la morphine (12)

Spécialités	Précisions d'administration
<p><u>Formes à libération immédiate :</u> Actiskenan®, gélules - 5/10/20/30 mg. Sevredol®, comprimés - 10/20 mg. Oramorph®, solution buvable en récipient unidose - 10/30/100 mg/5 ml, solution buvable - 20 mg/1 ml.</p>	<p>Dose journalière totale répartie en 6 prises (le plus souvent équivalentes) à 4 heures d'intervalle.</p> <p>Forme adaptée à des situations cliniques particulières (urgences, équilibration rapide de douleurs très intenses, douleurs instables, insuffisance rénale, sujet âgé). Également utilisée en cas d'accès douloureux non contrôlé par un traitement de fond (morphine LP).</p>
<p><u>Formes à libération prolongée :</u> Moscontin®, comprimés - 10/30/60/100/200 mg. Skenan®, gélules - 10/30/60/100/200 mg.</p>	<p>Dose journalière totale répartie en 2 prises (habituellement équivalentes) à 12 heures d'intervalle.</p>
<p><u>Formes injectables :</u> Solution injectable de chlorhydrate de morphine - 0,1/1/10/20/40 mg/ml. Solution injectable de sulfate de morphine - 0,1/50 mg/ml.</p>	<p>Formes indiquées dans le traitement des douleurs aiguës (postopératoires) et chroniques (cancéreuses).</p> <p>Par voie IV ou SC chez l'adulte. Uniquement par voie IV chez l'enfant.</p>

Les gélules et solutions buvables sont réservées à l'adulte et l'enfant de plus de 6 mois tandis que les comprimés à l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans.

Les posologies initiales sont les suivantes :

- Adulte : 10 mg toutes les 4 heures (60 mg/jour).
- Enfant : 1 mg/kg/jour.
- Patients fragiles : doses initiales réduites de moitié et/ou espacées de 6 à 8 heures (patient très âgé, insuffisant rénal ou hépatique). Sujet très âgé : 2,5 à 5 mg, 4 à 6 fois/jour, soit 10 à 30 mg/jour.

Il est conseillé d'initier le traitement avec une forme à libération immédiate (LI) avant d'avoir recours à une forme à libération prolongée (LP) (traitement de plusieurs semaines).

Annexe 4 : Spécialités et posologies de la codéine (9,12)

Action analgésique

Spécialités	Posologies
Dafalgan codéiné®, comprimé ou comprimé effervescent (paracétamol 500 mg + codéine 30 mg). Adulte et enfant de plus de 12 ans.	Adulte : 1 à 2 comprimés/6 heures (6 à 8 comprimés/jour maximum). Plus de 50 kg (15 à 18 ans) : 1 à 2 comprimés/6 heures (6 comprimés/jour maximum). 31 à 50 kg : 1 comprimé/6 heures (4 comprimés/jour maximum).
Algisedal®, comprimé (paracétamol 400 mg paracétamol + codéine 25 mg). Adulte et enfant de plus de 15 ans.	
Codoliprane®, comprimé (paracétamol 400 mg + codéine 20 mg) – comprimé, gélule, comprimé effervescent (paracétamol 500 mg paracétamol + codéine 30 mg). Adulte et enfant de plus de 15 ans.	
Claradol codéine®, comprimé (paracétamol 500 mg + codéine 20 mg). Adulte et enfant de plus de 15 ans.	
Klipal codéine®, comprimé (paracétamol 300 mg paracétamol + codéine 25 mg). Adulte et adolescent de plus de 15 ans.	
Prontalgine®, comprimé (paracétamol 400 mg/caféine 50 mg/codéine 20 mg). Adulte.	
Klipal codéine®, comprimé (paracétamol 600 mg paracétamol + codéine 50 mg). Adulte et adolescent de plus de 50 kg à partir de 15 ans.	1 comprimé/6 heures (4 comprimés/jour maximum).
Antarène codéine®, comprimé, (ibuprofène 200 mg/codéine 30 mg – ibuprofène 400 mg/codéine 60 mg). Adulte.	200 mg/30 mg : 1 à 2 comprimés/4 à 6 heures (6 comprimés/jour maximum). 400 mg/60 mg : 1 comprimé/6 à 8 heures (3 comprimés/jour maximum).
Lindilane®, comprimé (paracétamol 400 mg/codéine 25 mg). Adulte.	Adulte : 1 à 2 comprimés/6 heures (6 comprimés/jour maximum).
Novacétol®, comprimé (acide acétylsalicylique 300 mg/codéine 10 mg/paracétamol 250 mg). Adulte.	

Il ne faut pas dépasser 240 mg de codéine par jour chez l'adulte et 3 mg/kg/jour chez l'enfant de 12 à 18 ans (0,5 à 1 mg/kg toutes les 6 heures, en 4 prises).

Chez le sujet âgé, la posologie initiale est réduite de moitié. En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle entre deux prises est au minimum de 8 heures et la dose est réduite (risque d'accumulation).

Action antitussive

Spécialités	Posologie
Euphon®, sirop (15 mg de codéine/15 ml + erysimum).	Adulte et adolescent de plus de 15 ans (plus de 50 kg) : 15 à 30 ml/6 heures (120 ml/jour maximum). Enfant de plus de 12 ans (environ 40 à 50 kg) : 10 ml/6 heures (40 ml/jour maximum).
Néo-codion®, sirop (15,4 mg de codéine/15 ml).	Adulte : 15 ml/6 heures (60 ml/jour maximum).
Néo-codion®, comprimé (environ 15 mg de codéine + sulfogaiacol + grindélia).	Adulte : 1 comprimé/6 heures (4 comprimés/jour maximum).
Paderyl®, sirop (16 mg de codéine/15 ml).	Adulte : 15 à 30 ml/6 heures (120 ml/jour maximum).
Paderyl®, comprimé (environ 15 mg de codéine).	Adulte : 1 à 2 comprimés/6 heures (8 comprimés/jour maximum).
Polery®, sirop (11,8 mg de codéine/15 ml + erysimum).	Adulte et adolescent de plus de 15 ans (plus de 50 kg) : 15 ml/6 heures (60 ml/jour maximum).
Pulmosérum®, solution buvable (12 mg de codéine/15 ml + gaiacol).	Adulte : 15 à 30 ml/6 heures (120 ml/jour maximum).
Tussipax®, sirop (9 mg de codéine/15 ml + éthylmorphine + espèces pectorales).	Adulte et adolescent de plus de 15 ans (plus de 50 kg) : 15 ml/6 heures (60 ml/jour maximum). Enfant de 12 à 15 ans (environ 40 à 50 kg) : 5 ml/6 heures (20 ml/jour maximum).
Tussipax®, comprimé (10 mg de codéine + éthylmorphine).	Adulte : 1 comprimé/6 heures (4 comprimés/jour maximum).

Si la codéine est utilisée seule en tant qu'antitussif central, il ne faut pas dépasser 120 mg de codéine par jour chez l'adulte, 60 mg chez l'adolescent de plus de 15 ans et de plus de 50 kg et 1 mg/kg chez l'enfant de 40 à 50 kg (de 12 à 15 ans). En cas de présence simultanée de deux antitussifs centraux, il ne faut pas dépasser 60 mg par jour chez l'adulte et 0,5 mg/kg chez l'enfant de 40 à 50 kg.

Chez l'insuffisant hépatique et le sujet âgé, la posologie initiale est réduite de moitié.

Annexe 5 : Spécialités et posologie de l'oxycodone (9,12)

Spécialités	Posologie initiale			
	1	2	3	4
Oxynorm®, 5/10/20 mg, gélules (LI)	5 mg toutes les 4 à 6 heures	A déterminer en fonction de l'équivalent de la dose quotidienne de morphine prise antérieurement (rapport d'équi analgésie = 10 mg d'oxycodone orale équivalents à 20 mg de morphine orale). La dose d'oxycodone sera environ la moitié de la dose de morphine prise antérieurement.	5 mg toutes les 4 à 6 heures	Posologie initiale réduite de 50%
Oxynormoro®, 5/10/20 mg, comprimés orodispersibles (LI)			2,5 mg toutes les 4 à 6 heures	
Oxynorm®, 10 mg/ml, solution buvable (LI)			5 mg toutes les 12 heures	
Oxycontin®, 5/10/15/20/30/40/60/80/120 mg, comprimés (LP)	10 mg toutes les 12 heures			
Oxynorm®, 10/50 mg/ml, solution injectable (IV ou SC) ⁵	0,125 mg/kg/j (environ 7,5 mg/j) en perfusion continue ou injections toutes les 4 à 6 heures		Dose la plus faible	

¹Patients recevant des opioïdes forts pour la première fois.

²Patients antérieurement traités par des opioïdes forts.

³Patients âgés, patients amaigris.

⁴Insuffisance hépatique, insuffisance rénale.

⁵Chez les patients recevant de l'oxycodone par VO, la dose initiale est calculée à partir du ratio 2 mg d'oxycodone VO est équivalent à 1 mg d'oxycodone injectable.

La posologie quotidienne totale doit être répartie :

- Formes LI : plusieurs doses équivalentes administrées toutes les 4 à 6 heures.
- Formes LP : deux prises équivalentes à 12 heures d'intervalle.

Annexe 6 : Spécialités et posologies du tramadol (9,12)

Spécialités	Posologies
Tramadol®, 50 mg, comprimés ¹	<p>Réservé à l'adulte (> 15 ans).</p> <p>Douleurs aiguës : dose d'attaque = 100 mg, suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/j.</p> <p>Douleurs chroniques : dose d'attaque = 50 ou 100 mg, suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/j.</p>
Contramal®, Topalgic®, 50 mg, gélules ¹	
Takadol®, 100 mg, Zumalgic®, 50/100 mg, comprimés effervescents ¹	
Orozamudol®, 50 mg, comprimés orodispersibles ^{1,2}	<p>Adulte et adolescent de plus de 12 ans.</p> <p>Douleurs aiguës : dose d'attaque = 50-100 mg, suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4 heures sans dépasser 400 mg/j.</p> <p>Douleurs chroniques : dose d'attaque = 50 mg, suivie de 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser 400 mg/j.</p>
Contramal®, Topalgic®, 100 mg/ml, solution buvable ¹	<p>Enfant à partir de 3 ans et adolescent.</p> <p>Posologie habituelle par prise = 1 mg/kg, à renouveler si nécessaire 3 à 4 fois/j (intervalle de 6-8 heures entre les prises).</p> <p>Posologie maximale par prise = 2 mg/kg, à renouveler si nécessaire 3 à 4 fois/j (intervalle de 6-8 heures entre les prises).</p> <p>Ne pas dépasser 100 mg/prise.</p>
Contramal®, Topalgic®, 100 mg/2ml, solution injectable (IV) ¹	<p>Réservé à l'adulte (douleurs post-chirurgicales notamment).</p> <p>Par voie IV lente (2-3 minutes) ou mis en solution pour administration par perfusion ou par un dispositif d'analgésie contrôlée par le patient.</p> <p>Douleurs modérées : 50 ou 100 mg durant la 1^{ère} heure.</p> <p>Douleurs intenses : dose d'attaque = 100 mg. Au cours de la 1^{ère} heure après la dose d'attaque, possible administration de doses complémentaires de 50 mg toutes les 10-20 minutes sans dépasser une dose totale de 250 mg. Ultérieurement, administrer 50 ou 100 mg toutes les 4-6 heures sans dépasser une dose totale quotidienne de 600 mg.</p>
Contramal®, Topalgic®, 100/150/200 mg, comprimés (LP) Zamudol®, 50/100/150/200 mg, gélules (LP) ^{1,2}	<p>Adulte et adolescent de plus de 12 ans.</p> <p>Ne pas dépasser 400 mg/j.</p> <p>Dose initiale habituelle = 50 à 100 mg, 2 fois/jour.</p> <p>Si niveau d'antalgie insuffisant, 150 ou 200 mg, 2 fois/jour.</p>
Monoalgic®, 100/200/300 mg, comprimés (LP) ³	<p>Adulte et adolescent de plus de 12 ans.</p> <p>Dose initiale = 1 comprimé à 100 mg, 1 fois/jour.</p> <p>Dose habituelle = 1 comprimé à 200 mg, 1 fois/jour.</p> <p>Si niveau d'antalgie insuffisant, posologie augmentée par paliers de 100 mg, jusqu'à 300 mg ou au maximum 400 mg, 1 fois/jour.</p>

Monocrixo®, 100/150/200 mg, gélules (LP) ⁴	Adulte et adolescent de plus de 12 ans. Dose initiale = 1 gélule de 100 ou 200 mg, 1 fois/jour. Posologie augmentée si non efficace, sans dépasser 400 mg/jour.
---	---

¹Chez les patients âgés de plus de 75 ans, les insuffisants hépatiques et/ou rénaux, l'élimination du produit peut être retardée donc l'augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée.

²Non recommandée en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique sévère.

³Chez les patients âgés de plus de 75 ans, les insuffisants hépatiques et/ou rénaux modérées à sévères, ce traitement n'est pas recommandé.

⁴Chez les patients âgés de plus de 75 ans, les insuffisants hépatiques et/ou rénaux, l'élimination du produit peut être retardée donc l'augmentation de l'intervalle entre les prises doit être envisagée. Il n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux modérées à sévères et les insuffisants hépatiques modérées. Il est contre-indiqué chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère.

**Annexe 7 : Spécialités à base de fentanyl pour administration transmuqueuse
(9,12)**

Actiq®	<p>Comprimé avec applicateur buccal, réservé aux patients de plus de 16 ans. Plusieurs dosages : 200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 µg. Comprimé placé contre la face interne de la joue puis, à l'aide de l'applicateur, déplacer le comprimé contre la muqueuse des joues et tourner l'applicateur afin d'optimiser le degré d'exposition de la muqueuse au produit. Laisser fondre le comprimé au contact de la muqueuse, en le suçant, sans le mâcher. Dissolution complète de l'unité en 15 minutes.</p>
	<p>Dose initiale = 200 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire jusqu'à obtenir la dose efficace. Au maximum 4 unités/jour.</p>
	<p>Biodisponibilité totale = 50% avec 25% de la dose totale rapidement absorbée par la muqueuse buccale et 25% de la dose totale lentement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Début d'action au bout de 5-10 minutes avec une concentration plasmatique maximale atteinte en 20 à 40 minutes après administration.</p>
Instanyl®	<p>Solution pour pulvérisation nasale en flacon multidose (10 doses) avec pompe doseuse ou flacon unidose intégré dans un système de pulvérisation nasale pour l'hôpital. Réservé aux patients de plus de 18 ans. Plusieurs dosages : 50, 100 et 200 µg/dose. Administration par voie nasale en position assise ou debout.</p>
	<p>Dose initiale = 50 µg/narine, avec augmentation de la posologie si nécessaire jusqu'à obtenir la dose efficace. Dose quotidienne maximale = traitement de 4 épisodes d'accès douloureux paroxystiques avec, pour chaque accès, administration de 2 doses au maximum à au moins 10 minutes d'intervalle. Temps d'attente minimum avant de traiter un autre accès = 4 heures.</p>
	<p>Biodisponibilité absolue = 89% (absorption rapide à travers la muqueuse nasale). Concentration plasmatique maximale atteinte en 12 à 15 minutes après administration.</p>
Abstral®	<p>Comprimé sublingual réservé aux patients de plus de 18 ans. Plusieurs dosages : 100, 200, 300, 400, 600 et 800 µg. Comprimé placé directement sous la langue, jusqu'à dissolution complète (environ 1 minute). Ne doit pas être avalé mais fondre complètement, sans être mâché ni sucé.</p>
	<p>Dose initiale = 100 µg, avec augmentation de la posologie si nécessaire jusqu'à obtenir la dose efficace. Au maximum 4 unités/jour. Temps d'attente minimum avant de traiter un autre accès = 2 heures.</p>
	<p>Biodisponibilité absolue = 54% avec absorption rapide à travers la muqueuse buccale au cours des 30 minutes suivant l'administration. Concentration plasmatique maximale atteinte en 15 à 47 minutes après administration.</p>

Pour ces trois spécialités, la dose d'entretien doit être augmentée si le traitement de plusieurs accès consécutifs requiert plus d'un comprimé/pulvérisation nasale par accès (réajustement de la dose). Si le patient présente plus de 4 accès par jour, il faut réévaluer la posologie du traitement morphinique de fond.

**Annexe 8 : Mode d'administration, données pharmacocinétiques et posologie
de la spécialité Durogésic®, fentanyl par voie transdermique (9,12)**

<p align="center">Mode d'administration</p>	<p>Application du patch sur une peau non irritée et non irradiée, sur une partie plane du haut du corps ou sur la partie supérieure du bras. Après retrait du précédent patch, application du nouveau patch à un endroit différent (attendre plusieurs jours avant de l'appliquer sur la même zone de la peau). Remplacement du patch toutes les 72 heures.</p>
<p align="center">Données pharmacocinétiques</p>	<p>Libération systémique continue de fentanyl pendant 72 heures d'application d'un patch. Absorption par la peau située sous le dispositif et concentration d'un dépôt de fentanyl dans les couches supérieures de la peau (réservoir), devenant ensuite accessible à la circulation systémique. Vitesse de libération relativement constante grâce à la matrice de polymère et à la diffusion du fentanyl au travers des couches cutanées. Existence d'un gradient de concentration entre le dispositif (concentration haute) et la peau (concentration basse) entraînant la libération du médicament. Biodisponibilité moyenne = 92%.</p>
<p align="center">Posologie</p>	<p><u>Patients tolérants aux opioïdes :</u> Choix de la dose optimale basé sur la dose journalière du traitement opioïde actuel du patient. Si nécessaire, posologie augmentée ou diminuée par paliers de 12 ou 25 µg/heure en fonction de la réponse au traitement et des besoins en analgésiques supplémentaires.</p> <p><u>Patients naïfs d'opioïdes :</u> Voie transdermique non recommandée. Pour éviter un surdosage, administration de faibles doses d'opioïdes à LI à ajuster jusqu'à atteindre une dose analgésique équivalente à une dose de Durogésic® de 12 ou 25 µg/heure puis, par la suite, changement de traitement pour Durogésic®. Si impossibilité de débiter par des opioïdes par VO, débiter par la dose initiale la plus faible par voie transdermique (12 µg/heure).</p>

Annexe 9 : Spécialités, indications thérapeutiques et posologies de la buprénorphine (9,12)

Spécialités	Indications thérapeutiques	Posologies
Subutex®, 0,4/2/8 mg, comprimé sublingual	Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une	Induction : 2 à 4 mg en une prise par jour. Entretien : adaptation posologique par paliers de 2 à 8 mg. Ne pas dépasser 24 mg/j.
Orobupré®, 2/8 mg, lyophilisat oral	thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique.	Induction : 2 mg en une prise par jour. Entretien : adaptation posologique par paliers de 2 à 6 mg. Ne pas dépasser 18 mg/j. Comprimés à maintenir sur la langue jusqu'à dissolution (15 secondes).
Temgesic® , 0,2 mg, comprimé sublingual	Douleurs intenses (postopératoires, néoplasiques). Opioïde de premier choix chez le sujet âgé du fait de la faible influence de l'insuffisance rénale.	Adulte : 1 à 2 comprimés/prise (3 fois/jour). Sujets âgés > 65 ans : posologie diminuée de moitié. Enfants de 7 à 15 ans : 6 µg/kg/jour. Comprimés à maintenir sous la langue jusqu'à dissolution (5 à 10 minutes).
Temgesic® , 0,3 mg/ml, solution injectable		Voie parentérale (IM, IV, SC) : Douleurs aiguës : 1 ampoule toutes les 6 à 8 heures. Douleurs chroniques : 1 ampoule toutes les 12 heures. Voie médullaire : Voie épidurale : 1,2 à 1,5 µg/kg. Voie sous-arachnoïdienne : 1,2 µg/kg. Forme injectable réservée aux situations nécessitant une sédation rapide et efficace d'une douleur intense.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2019/2020

Nom : LELEU
Prénom : Marion

Titre de la thèse : Développement de formes galéniques résistantes au mésusage des opioïdes

Mots-clés : Formes galéniques, contournement de l'usage des opioïdes, libération contrôlée, prodrogue, antagoniste, barrière physique, barrière chimique, agents aversifs.

Résumé : Les opioïdes correspondent à l'une des classes de médicaments permettant de lutter contre la douleur. Ils exercent leur action au niveau du système nerveux central, induisant fréquemment une dépendance physique et psychique chez les patients traités par ces médicaments.

En 2019, l'ANSM a fait le constat qu'en dix ans, la consommation des antalgiques opioïdes en France n'a fait qu'augmenter, associée à une augmentation du mésusage de ces molécules thérapeutiques. En réalité, ce phénomène est retrouvé dans le monde, qualifié de problème de santé publique mondial. Il est particulièrement important aux Etats-Unis où, chaque jour, 115 américains meurent d'un surdosage aux opioïdes. Afin de lutter contre cette crise sanitaire nationale, la Food and Drug Administration (FDA) a décidé d'agir en poussant les industries pharmaceutiques à développer et commercialiser des formulations dites « abuse-deterrent », c'est-à-dire des formulations d'opioïdes présentant des propriétés dissuasives d'abus. Dans la troisième partie de cette thèse sont décrites les différentes formulations « abuse-deterrent » présentes sur le marché américain, qui devraient arriver en France dans les prochaines années.

Membres du jury :

Président, Directeur de thèse : Madame SIEPMANN Florence, Professeur des Universités en Pharmacotechnie Industrielle, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Monsieur DINE Thierry, Professeur des Universités en Pharmacie clinique, Faculté de Pharmacie de Lille, Praticien hospitalier, Groupe hospitalier Loos-Haubourdin

Membre extérieur : Madame BREUVAL Adeline, Pharmacien en transfert et développement, Athena-Inpharmasci, Prouvy