

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

**Soutenue publiquement le 19 décembre 2023
Par Mme SCHERBAUM Magali**

**Rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge
de la dépendance aux opioïdes**

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Louis Cazin
Professeur de pharmacologie et Pharmacie clinique à la Faculté de pharmacie
(Université de Lille)
Docteur ès Sciences pharmaceutiques
Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au
Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte contre le Cancer des Hauts-de-
France)
Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie
Oncologique

Assesseur : Monsieur le Professeur Thierry Dine
Professeur de Pharmacie clinique, Praticien Hospitalier Groupe Hospitalier
Loos Haubourdin

Membre extérieur : Madame Sylvia Desmazières
Pharmacien Adjoint à la pharmacie Mailliet à Lambersart

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85

M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86
----	---------	---------	------------------	----

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85

M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87

Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86

M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

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

Remerciements

A mon président et directeur de thèse, Monsieur Jean-Louis Cazin, merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de m'encadrer dans la rédaction de cette thèse. Vos conseils ont été précieux. Je vous remercie très sincèrement de vous être rendu si disponible et à l'écoute. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur Thierry Dine, je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury et d'avoir pris le temps de juger mon travail. Je vous en suis très reconnaissante.

A Madame Sylvia Desmazières, merci pour ces années à travailler à tes côtés, pour tout ce que tu as pu m'apprendre tant en connaissances qu'en valeurs morales, pour m'avoir donné envie de faire officine et m'avoir poussée à me remettre en question quand cela était nécessaire. Merci d'être présente dans ce moment clef et de me faire l'honneur de siéger au sein de ce jury.

A Déborah, que je ne peux dissocier de Sylvia, équipe de choc oblige. Merci pour le soutien que tu m'apportes depuis de nombreuses années, merci de me faire rire au quotidien. C'est un plaisir de travailler à tes côtés.

A Mademoiselle Marie-Gérard Mailliet et à l'ensemble de son équipe. Ces sept années à vos côtés ont été riches et intenses. Merci pour votre confiance. J'ai pu progresser et évoluer grâce à votre aide et à votre bienveillance.

Merci à Delphine, Elise et Miranda, pour votre bonne humeur au quotidien.

A ma Maman, mon pilier, qui m'a transmis sa force de caractère et sa détermination, qui m'a toujours soutenue et qui a toujours cru en moi. C'est en grande partie grâce à toi que je suis arrivée jusqu'ici, et pour cela je ne te remercierai jamais assez.

A Romain, mon ami, qui m'a soutenue et m'a aidée tout au long de la rédaction de cette thèse. Merci d'avoir été là pour moi.

Pour terminer, je tiens à remercier l'ensemble des personnes qui de près ou de loin, ont pu me faire évoluer en tant que pharmacien mais également en tant que personne. Je pense à ma famille, mes amis, les titulaires m'ayant fait confiance pour intégrer leurs équipes mais aussi aux nombreux collègues avec lesquels j'ai pu travailler tout au long de mes études.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	15
Liste des figures et tableaux	17
Introduction	18
PREMIERE PARTIE : ETAT DES LIEUX	19
1. Epidémiologie	20
1.1 Dans le Monde	20
1.1.1 Les chiffres	20
1.1.2 Crise des opioïdes en Amérique du Nord	20
1.2 En France	22
2. Les trajectoires qui mènent à la dépendance	24
2.1 Usage récréatif	24
2.2 Prise en charge de la douleur	26
2.2.1 Définitions	26
2.2.2 Les antalgiques opioïdes au coeur de la dépendance	28
3. Les complications de la dépendance aux opiacés	30
3.1 Complications associées à la voie injectable	30
3.2 Complications somatiques	31
3.3 Complications psychiatriques	31
3.3.1 La pharmacopsychose	32
3.3.2 Le syndrome confusionnel	32
3.3.3 Les troubles de la personnalité	32
3.4 Complications au cours de la grossesse	32
3.5 Intoxication aiguë	33
DEUXIEME PARTIE : DEFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE	34
1. Définitions	35
2. Les molécules et récepteurs impliqués	36
2.1 Les molécules	36
2.1.1 Les opiacés	36
2.1.2 Les opioïdes	37
2.2 Les récepteurs opioïdes	37
2.2.1 Structure générale	37
2.2.2 Localisations et rôles des récepteurs opioïdes	38
3. Les mécanismes de la dépendance	39
3.1 Le circuit de la récompense	39

3.2 Les facteurs de risque	41
3.2.1 Individuels	41
3.2.2 Environnementaux	43
TROISIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE	44
DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE	44
1. Etablissement du diagnostic	45
1.1 Evaluation du trouble de l'usage d'opioïdes d'après le DSM-5	45
1.2 Diagnostic du syndrome de dépendance selon la CIM-10	47
1.3 Examens cliniques et paracliniques	48
2. Acteurs impliqués dans la prise en charge de l'addiction aux opiacés	49
2.1 Le secteur médico-social	49
2.1.1 Les CSAPA	49
2.1.2 Les CAARUD	50
2.1.3 Les CJC	52
2.2 Le secteur hospitalier	54
2.3 Le secteur libéral	55
3. Modalités de prise en charge	57
3.1 L'entretien initial	57
3.2 La prise en charge psychologique	58
3.2.1 Les entretiens motivationnels	58
3.2.2 La psychothérapie	58
3.3. Mise en place et suivi d'un traitement de substitution	59
3.3.1 Les molécules disponibles	60
3.3.2 Choix et initiation du TSO	61
3.3.3 Cas particuliers	63
3.3.3.1 Femme enceinte ou allaitante	63
3.3.3.2 Milieu carcéral	64
QUATRIEME PARTIE : ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE	66
1. Prévention	67
1.1 Dépistage d'un mésusage d'antalgiques opioïdes avec l'échelle POMI	67
1.2 Mise à disposition de matériel stérile	68
1.3 Dispensation d'antidotes aux surdoses d'opioïdes	69
2. Dispensation des TSO	72
2.1 Analyse réglementaire	72
2.2 Analyse pharmacologique	74

2.2.1 Avec la méthadone	74
2.2.2 Avec la buprénorphine	75
2.3 Conseils associés	75
3. Cas pratique à l'officine	77
Conclusion	80
ANNEXES	81
Bibliographie	89

Liste des abréviations

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ANPAA : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie
ANESM : Agence Nationale de l'Evaluation et de la qualité des établissements et services Sociaux et Médico-sociaux
ARS : Agence Régionale de Santé
ATV : Aire Tegmentale Ventrale
CAARUD : Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Addictologie
CIM - 10 : Classification Internationale des Maladies (version 10)
CJC : Centre pour Jeunes Consommateurs
CP : Cortex Préfrontal
CS : Contexte Suicidaire
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST : Centre de Soins Spécifiques pour Toxicomanes
DEA : Drug Enforcement Administration
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DSM-5 : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (version 5)
ECG : Electrocardiogramme
ELSA : Equipes de Liaison et de Soins en Addictologie
FDA : Food and Drug Administration
GABA : Acide Gamma-aminobutyrique
HAS : Haute Autorité de Santé
ICSR : Individual Case Safety Reports
IST : Infection Sexuellement Transmissible
MFIU : MalFormation In Utero
MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives
MSP : Maison de Santé Pluriprofessionnelle
NA : Noyau Accumbens
OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PAS : Projet d'Accompagnement et de Soins
POMI : Prescription Opioid Misuse Index
SFAP : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs

SFMU : Société Française de Médecine d'Urgence
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés
UE : Union Européenne
UNODC : United Nation Office on Drugs and Crimes
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Mortalité par surdose d'opioïdes aux Etats Unis (1999-2019)

Figure 2 : Publicité pour l'Oxycontin® du Laboratoire Purdue (2020)

Figure 3 : Antalgiques principalement impliqués dans les intoxications aiguës en France (2013 - 2020)

Figure 4 : Prévalence des usagers problématiques d'opioïdes en France Métropolitaine en 2020

Figure 5 : Classification des antalgiques par paliers selon l'OMS

Figure 6 : Evolution des prescriptions d'antalgiques opioïdes en France entre 2007 et 2019

Figure 7 : Mise en évidence du pharmacophore opioïde au niveau des structures de la morphine et de la codéine

Figure 8 : Structure générale d'un récepteur opioïde

Figure 9 : Schéma des différentes voies neuronales impliquées dans le circuit de la récompense

Figure 10 : Représentation schématique du système mésolimbique

Figure 11 : Schéma de l'évolution de la classification des conduites addictives

Figure 12 : Représentation schématique de l'accueil et de l'accompagnement du jeune consommateur au sein de la CJC

Figure 13 : Schéma des intervenants libéraux

Figure 14 : Structure de la buprénorphine

Figure 15 : Structure de la méthadone

Figure 16 : Arbre décisionnel lors de l'initiation d'un TSO

Figure 17 : Kit exper' 1 mL

Figure 18 : Kit exper' 2 mL

Figure 19 : Kit d'injection Prenoxad®

Figure 20 : Kit de Nyxoid®

Tableau 1 : Les différentes catégories de substances opioïdes

Tableau 2 : Mise à disposition de matériel d'injection en CAARUD en 2014

Tableau 3 : Echelle POMI

Introduction

On estime à 60 millions le nombre de personnes qui ont fait usage d'opioïdes en 2021, ce qui représente 1,2 % de la population mondiale (1).

Cette situation suscite une inquiétude grandissante parmi les acteurs de la santé publique au sein de l'Union Européenne et notamment en France.

Depuis une vingtaine d'années, le continent américain vit de plein fouet cette crise des opioïdes. L'élargissement des indications relatives aux médicaments dérivés de morphine est à l'origine d'un bond en termes de prescriptions.

Ces spécialités font couramment l'objet de mésusages, voire d'abus.

En effet, un marché parallèle de ces substances est à l'origine d'une consommation récréative responsable de nombreux décès notamment chez les jeunes.

Il s'agit ici, au vu des chiffres, d'un problème de Santé Publique mondial majeur, qui frappe indiscutablement notre époque.

Dans le cadre de la prise en charge des addictions, de nombreux acteurs de santé sont mobilisés, notamment le pharmacien d'officine qui prend le patient en charge en ville et encadre les dispensations de médicaments opioïdes.

C'est un acteur central dans le suivi et l'adhésion du patient aux traitements qu'ils lui sont prescrits. Que ce soit dans la prise en charge de la douleur, ou dans le sevrage de ces substances addictogènes que sont les opioïdes.

Nous ferons, dans un premier temps, l'état des lieux de la dépendance aux opioïdes dans le Monde, et notamment en France.

Dans une seconde partie, nous évoquerons certaines définitions clés, ainsi que la physiopathologie.

Ensuite, nous aborderons, en troisième partie, la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

Et, pour terminer, nous détaillerons le rôle du pharmacien d'officine, en termes de prévention, de prise en charge et dans le suivi de la dépendance aux opioïdes.

PREMIERE PARTIE : ETAT DES LIEUX

1. Epidémiologie

1.1 Dans le Monde

1.1.1 Les chiffres

Sur l'ensemble des personnes ayant fait usage d'opioïdes en 2021, il est estimé à 31,5 millions le nombre de consommateurs d'opiacés, principalement de l'héroïne (1).

Au niveau mondial, l'usage d'opioïdes est resté stable en 2021, après avoir légèrement augmenté entre 2017 et 2019. Cependant, la proportion de personnes consommant des opioïdes délivrés sur ordonnance est en hausse.

Le nombre de surdoses d'opioïdes augmente ces dernières années dans l'UE, ainsi que sur le continent américain, en partie en raison du recours accru à ces médicaments dans la prise en charge de la douleur chronique, mais également par l'augmentation de la consommation d'opioïdes très puissants émergeant sur le marché des drogues illicites.

D'après les estimations de l'OMS, quelque 125 000 personnes sont mortes dans le monde d'une surdose d'opioïdes en 2021 (2).

La mortalité mondiale liée aux opioïdes est due de manière croissante à la consommation récréative de fentanyl, un analgésique de synthèse puissant prescrit essentiellement dans le cadre de cancers en phase terminale, mais qui fait aussi l'objet d'une production et de trafics illicites (5).

1.1.2 Crise des opioïdes en Amérique du Nord

Elle est déclenchée en 1996 suite à la décision des autorités sanitaires fédérales permettant l'élargissement de la prescription d'antalgiques très puissants, tels que l'Oxycontin®, initialement réservés à des personnes atteintes de cancers, à des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses.

Cependant, les campagnes publicitaires agressives du Laboratoire fabricant (Purdue) ont également joué leur rôle (5).

En effet, le Laboratoire fabricant est condamné en 2007 à plus de 600 millions de dollars d'amende pour publicité mensongère.

Cependant, la société Purdue ignore les mises en garde de la FDA et de la DEA.

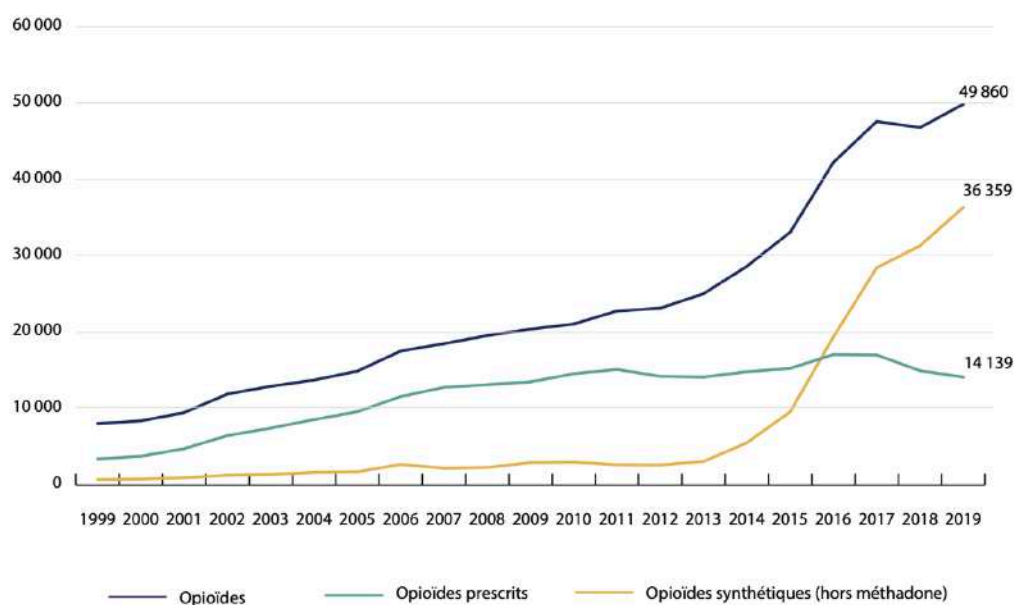
En 2019, le Laboratoire plaide coupable des trois accusations criminelles qui pèsent contre lui. Le 1er septembre 2021, la justice américaine a validé un plan de faillite proposé par Purdue®, qui prévoit le versement de 4,5 milliards de dollars aux plaignants touchés par la crise des opioïdes que l'entreprise est accusée d'avoir déclenché (15).

Certains patients sont devenus rapidement dépendants et ont commencé à utiliser ces médicaments hors du cadre thérapeutique.

Au cours de la pandémie de COVID-19, une nouvelle augmentation importante du nombre de décès consécutifs à une surdose d'opioïdes (principalement due à une hausse rapide du nombre de décès par surdose d'opioïdes de synthèse) a été signalée aux États-Unis (2).

La première cause de décès accidentels aux États-Unis est la surdose aux opioïdes, avec plus de 100 000 overdoses mortelles enregistrées en 2021 (3).

Le nombre de personnes ayant succombé à une surdose d'opioïdes a augmenté de 120 % entre 2010 et 2018. Deux tiers des décès dus à une surdose d'opioïdes en 2018 sont liés à des opioïdes synthétiques, notamment au fentanyl et à ses analogues (Figure 1) (5).



Source: National Centre on Health Statistics, CDC Wonder.

Figure 1 : Mortalité par surdose d'opioïdes aux États Unis (1999-2019) (5)

Le Canada est également touché de plein fouet par cette crise (Figure 2). Au total, 5 265 hospitalisations pour surdoses aux opioïdes ont eu lieu en 2022. Cela correspond à une moyenne de 14 hospitalisations par jour.



Figure 2 : Publicité pour l'Oxycontin® du Laboratoire Purdue (2020) (39)

En tout, 7 328 décès apparemment liés à une surdose aux opioïdes ont eu lieu en 2022.

Cela correspond à une moyenne de 20 décès par jour (4).

L'usage d'opioïdes en Amérique du Nord reste élevé : 3,3 % de la population adulte, soit 10,9 millions de personnes, ont déclaré en 2021 en avoir pris au cours de l'année écoulée (1).

Cette crise sanitaire a cependant déjà franchi les frontières américaines et progresse au sein de l'UE et notamment en France.

1.2 En France

En moyenne, 80 % des décès par overdose sont dus aux opioïdes. Soit 300 à 400 décès par an, surtout liés à la méthadone (soit 40 %) ou à l'héroïne (soit 20 %), loin devant les antalgiques opioïdes (12 %) (6).

En 2020, on compte 117 décès toxiques par antalgiques, dont 73 cas (soit 62 %) de décès toxiques sans autre précision, 42 cas (soit 36 %) de suicides et 2 cas d'autres contextes.

Quatre antalgiques sont principalement impliqués (Figure 3) : le tramadol (55 décès dont 18 dans un contexte suicidaire), la morphine (25 décès dont 8 CS), la codéine (20 décès dont 8 CS) et l'oxycodone (19 décès dont 10 CS) (14)

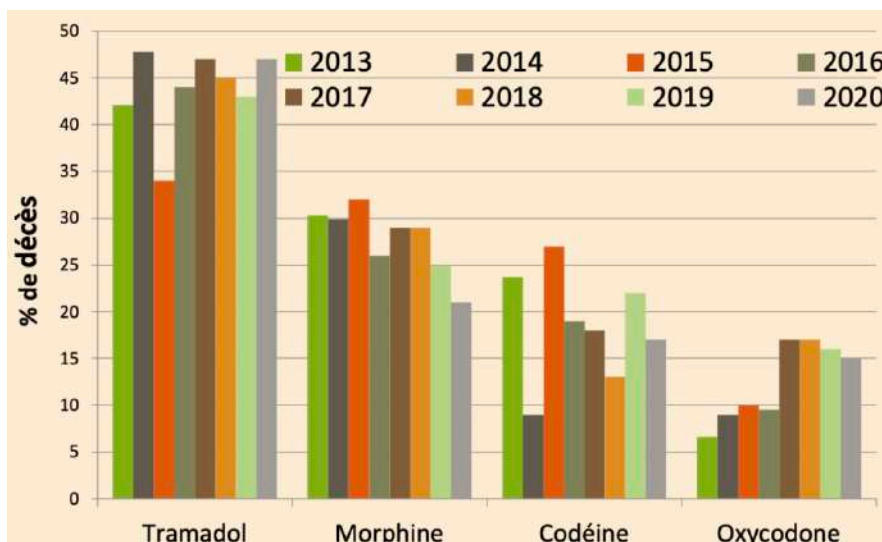


Figure 3 : Antalgiques principalement impliqués (14)

L'introduction en France des traitements de substitution aux opiacés (méthadone, buprenorphine) au milieu des années 1990 a eu pour effet de casser la dynamique de la consommation d'héroïne entamée dans les années 1980 et de marquer le début d'un nouveau mésusage, celui des TSO (7).

Ils sont aujourd'hui la première source de décès par surdose d'opioïdes en France (6).

On estime à 227 000 le nombre d'utilisateurs problématiques d'opioïdes (usage par injection ou usage de longue durée/régulier) en France en 2020.

La prévalence étant de 5,6/ 1000 habitants (Figure 4) (10).

La situation française est aujourd'hui loin d'être comparable à celle des Etats-Unis ou du Canada. La vigilance s'impose néanmoins. Les études menées à partir de la base de données de pharmacovigilance des 21 pays composant la VigiBase (nom de la base de données mondiales ICSR de l'OMS), suggèrent l'existence en France d'un « terrain » favorable à la propagation de cette crise des opioïdes (3).

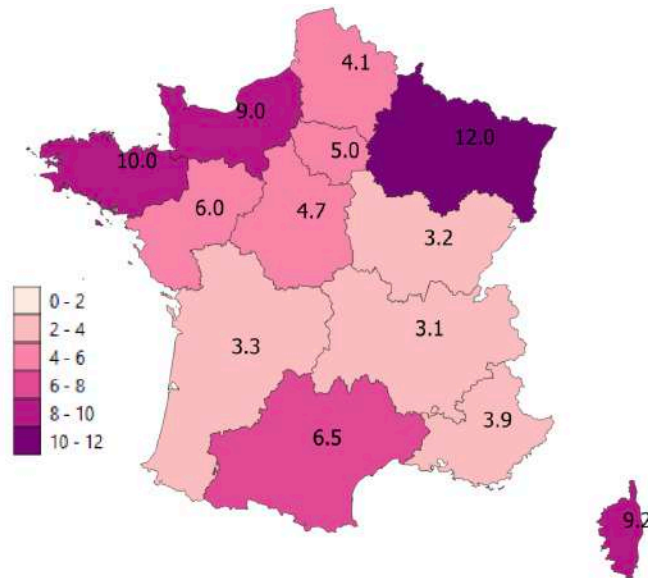


Figure 4 : Prévalence des usagers problématiques d'opioïdes en France Métropolitaine en 2020 (10)

L'objectif consiste donc à encourager leur bon usage, sans pour autant régresser en termes de prise en charge de la douleur (3).

La France affiche le niveau le plus élevé de prescriptions de TSO par habitant dans l'UE. On en compte pas moins de 180 000 en 2018 (10).

L'addiction provoquée par les opioïdes émane de nombreux parcours divers et variés. Ainsi, pour mieux la prendre en charge, pour mieux la comprendre, il conviendra de cerner les différentes trajectoires qui ont mené un patient à la dépendance.

2. Les trajectoires qui mènent à la dépendance

2.1 Usage récréatif

L'héroïne est une drogue addictive directement obtenue à partir de morphine, elle même issue de l'opium. Elle provoque une euphorie soudaine et intense ainsi qu'une sensation de chaleur et de détente.

L'initiation à la consommation d'héroïne se fait le plus souvent en fin d'adolescence dans un cadre festif, au sein d'un entourage connu par l'utilisateur. La notion d'ambiance est primordiale pour passer le cap de cette première fois.

Elle est plus rare vers la trentaine, et peut être motivée par l'influence de facteurs individuels (événements de vie, comorbidités psychiatriques telles que troubles de la personnalité, anxiété) et environnementaux (8).

En 2017 on estime que 500 000 personnes ont expérimenté l'héroïne, soit 1,3 % des adultes de 18 à 64 ans (2,1 % des hommes et 0,5 % des femmes), et 0,7 % des adolescents de 17 ans (0,7 % des garçons, 0,6 % des filles) .

Chez les adultes, ce taux est relativement stable depuis 2014, après avoir doublé entre 2000 et 2014 (40).

On dénombre pas moins de 100 000 consommateurs mensuels d'héroïne en France en 2017. L'usage des nouveaux opioïdes de synthèse, comme les dérivés du fentanyl (ocfentanil, acétylfentanyl, butyrfentanyl, carfentanil...) reste peu commun sur le territoire français, notamment de par son accessibilité moins facile que les autres opioïdes.

Son usage concerne le plus souvent des personnes déjà consommatrices qui préfèrent s'approvisionner sur Internet ou recherchent des substances plus puissantes (9).

Cependant, l'héroïne n'est pas la seule substance opioïde concernée par un usage récréatif. En effet, la consommation de médicaments à base de codéine a augmenté progressivement au cours des dix dernières années essentiellement chez les jeunes adultes.

La codéine est retrouvée dans des médicaments à visée antitussive sous forme de sirop, comprimés ou gélules, mais également dans des médicaments à visée antalgique sous forme de comprimés. Ces derniers étaient encore accessibles sans ordonnance jusque très récemment.

C'est à partir de 2013 qu'un ensemble de signaux concernant l'achat et l'usage inhabituels de spécialités codéinées par des adolescents et jeunes adultes, alertent les Autorités de santé en France (41).

Associés à des médicaments antihistaminiques comme la prométhazine par exemple, il est apparu à l'époque, que ces codéinés étaient dilués dans du soda pour former la boisson connue sous le nom de Purple Drank ®.

Ce mélange a été popularisé aux États-Unis dans les années 1990, notamment par le biais de rappers s'affichant avec le mélange violet (couleur des sirops contre la toux aux États-Unis) et faisant allusion au « Purple drank » dans leurs chansons (18).

Une mesure réglementaire datant de juillet 2017 rend désormais tout médicament contenant de la codéine soumis à une prescription médicale obligatoire.

On a pu constater une baisse de 30 % des dispensations de médicaments à base de codéine en ville depuis (13).

Si les consommations restent récréatives, la plupart du temps, pour un grand nombre d'usagers, ces dernières finissent parfois par s'avérer problématiques notamment par la survenue d'une dépendance, par l'impact sanitaire qu'elle engendre, mais également par l'induction ou l'aggravation d'une vulnérabilité sociale (9).

L'usage récréatif n'est pas la seule trajectoire de la dépendance aux opioïdes. En effet, certains médicaments dérivés de l'opium et prescrits dans le cadre de la prise en charge de la douleur peuvent également conduire à un mésusage, voire à une addiction.

2.2 Prise en charge de la douleur

2.2.1 Définitions

Pour mieux comprendre la problématique des antalgiques opioïdes, il convient de définir les termes suivants, selon l'OMS :

Douleur : expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle.

Douleur aiguë : douleur d'une durée inférieure à 3 mois.

Douleur chronique : douleur de plus de 3 mois.

Cette sensation perd alors son rôle d'alarme : la douleur n'est plus un symptôme, mais une maladie. Elle entraîne un handicap physique, de l'anxiété, voire une dépression (16).

Antalgique (17) : Un antalgique est un médicament qui atténue ou supprime la douleur sans en traiter la cause.

L'action des antalgiques peut empêcher le passage du message de douleur :

- au niveau des nerfs de la zone concernée par l'agression ou le dysfonctionnement
- ou au niveau de la moelle épinière
- ou directement dans le cerveau.

Les antalgiques sont classés en trois paliers (Figure 5) :

Les antalgiques de niveau I

Ils agissent principalement au niveau des nerfs périphériques. Ils traitent des douleurs légères à modérées (paracétamol, aspirine, certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels que l'ibuprofène).

Les antalgiques de niveau II

Pour la plupart, ils agissent au niveau de la moelle épinière. Ils peuvent traiter des douleurs modérées à intenses (codéine ou tramadol par exemple).

Les antalgiques de niveau III

Ils agissent au niveau du cerveau et traitent des douleurs intenses ou des douleurs rebelles aux antalgiques de niveau I et II (morphine, fentanyl, oxycodone, etc.) (17).

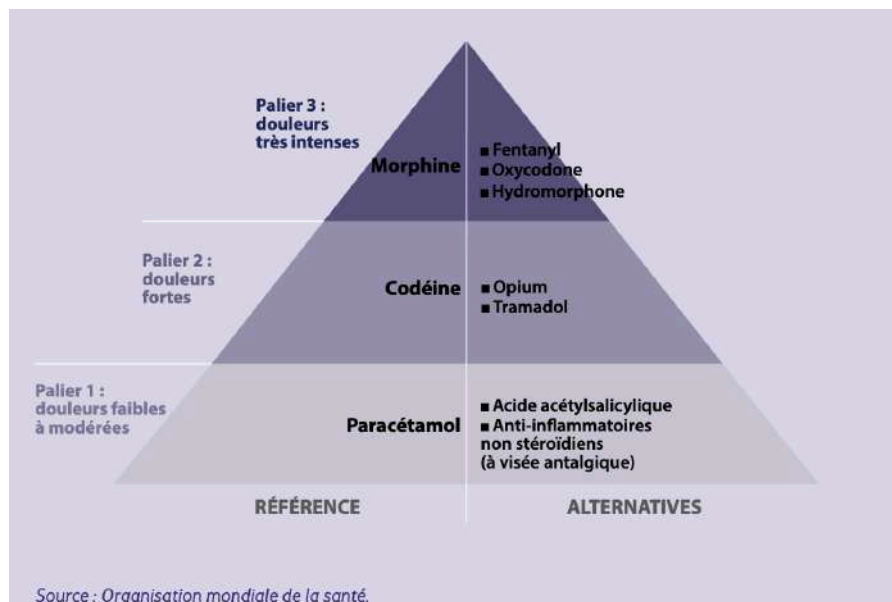


Figure 5 : Classification des antalgiques par paliers (5)

Opiacés / Opiïdes (16) : Les opiacés constituent une famille de substances dérivées de l'opium, lui-même tiré de la culture du pavot. Leur produit de référence est la morphine, à partir de laquelle est produite l'héroïne (ou diacéylmorphine). Par rapport aux opiacés, le terme opioïde inclut également des molécules qui ont un effet de type morphinique, mais qui sont produites par synthèse.

Les opioïdes rencontrés en France ont différents statuts selon leur utilisation : les substances illicites sont produites clandestinement à partir du pavot, à l'instar de l'héroïne, ou achetées illégalement sur internet, comme les nouveaux opioïdes de

synthèse. Les médicaments opioïdes, quant à eux, sont produits légalement par des laboratoires pharmaceutiques.

Il existe deux catégories d'antalgiques opioïdes : les antalgiques opioïdes faibles et les antalgiques opioïdes forts.

Leur catégorie est définie selon leur puissance analgésique par rapport à la substance de référence qu'est la morphine (Tableau 1).

Opioïdes pharmaceutiques		Substances illicites
Analgésiques opioïdes faibles ¹	Codéine ² (1/6) ³ Poudre d'opium Tramadol (1/5) ³	Opium* et rachacha*
Analgésiques opioïdes forts ¹	Morphine et sulfate de morphine* Oxycodone* (x 2) ³ Fentanyl* (x 160 minimum) ³	Héroïne* (x 2 à 3) ³ NPS opioïdes* dont dérivés du fentanyl (jusqu'à x 1000) ³
Médicaments de substitution aux opioïdes	Méthadone* (x 10) ³ Buprénorphine haut dosage (BHD) (x 30) ³	

Opioïdes naturels, opioïdes semi-synthétiques, opioïdes synthétiques

* Opioïdes classés comme stupéfiants

1. Selon la classification OMS

2. La codéine est également utilisée comme antitussif.

3. Les mentions (1/a) et (x b) concernent la puissance analgésique par rapport à la morphine. Elles signifient que la substance est environ a fois moins puissante que la morphine ou b fois plus puissante.

Tableau 1 : Les différentes catégories de substances opioïdes (9)

2.2.2 Les antalgiques opioïdes au coeur de la dépendance

Les médicaments antalgiques opioïdes sont recommandés en première intention pour le traitement de la plupart des douleurs aiguës à sévères, mais également dans les douleurs liées au cancer. Ils peuvent être prescrits dans le cas de douleurs chroniques de type lombalgie/lomboradiculalgie, d'arthrose, voire neuropathiques et autres maladies évolutives (maladies neurodégénératives, situations palliatives) lorsque l'ensemble des autres propositions thérapeutiques, médicamenteuses ou non, ont échoué (11).

Afin d'apporter une meilleure prise en charge de la douleur, la France, comme la plupart des pays développés, a vu depuis une vingtaine d'années augmenter la prescription des antalgiques opioïdes. Notamment les nouvelles molécules synthétiques comme le tramadol, l'oxycodone et le fentanyl.

Cet élargissement des prescriptions est associé à un accroissement des signaux d'usages à risques (autogestion des traitements, source d'abus, recherche d'autres effets qu'antalgiques) se traduisant par des intoxications par surdose (certaines volontaires) et la survenue de dépendances.

Depuis 2015, ces addictions sont devenues plus visibles, lorsque des patients aux profils inhabituels ont été adressés au dispositif de prise en charge spécialisée pour les usagers de drogues en vue d'une thérapeutique substitutive (12).

Les données de l'Assurance maladie montrent qu'environ 10 millions de français ont eu une prescription d'antalgiques opioïdes en 2015 (13).

En 2017, l'antalgique opioïde le plus consommé en France était le tramadol, avec une augmentation de plus de 68 % entre 2006 et 2017. Cette hausse peut s'expliquer par le retrait du dextropropoxyphène en 2011. Suivent la codéine en association et la poudre d'opium associée au paracétamol.

Viennent ensuite la morphine, premier antalgique opioïde fort, l'oxycodone, quasiment autant prescrit que la morphine, puis le fentanyl transdermique et transmuqueux à action rapide.

Entre 2006 et 2017, la prescription d'opioïdes forts a augmenté d'environ 150 %. L'oxycodone est l'antalgique opioïde qui marque l'augmentation la plus importante (Figure 6). A noter que ce dernier est deux fois plus puissant que la morphine.

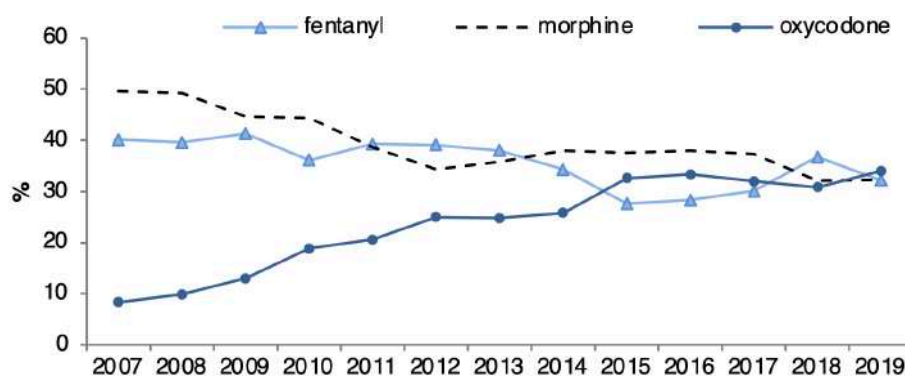


Figure 6 : Evolution des prescriptions entre 2007 et 2019 (22)

Les antalgiques opioïdes ont un intérêt majeur et incontestable dans la prise en charge de la douleur et restent moins prescrits que les antalgiques non-opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS).

Cependant, leur consommation peut entraîner de graves complications. Ce problème touche en majorité des patients qui consomment un antalgique opioïde pour soulager une douleur, et qui, parallèlement, développent une dépendance primaire à leur traitement. Parfois ils le détournent de son indication initiale.

C'est dans ces circonstances que le nombre d'hospitalisations impliquant la consommation d'antalgiques opioïdes obtenus sur prescription médicale a augmenté de 167 % entre 2000 et 2017, passant de 15 à 40 hospitalisations pour un million d'habitants.

Le nombre de décès liés à la consommation d'antalgiques opioïdes a augmenté de 146 %, entre 2000 et 2015, avec au moins 4 décès par semaine (13).

Cette problématique de dépendance aux substances opioïdes, qu'elle soit d'origine festive ou qu'elle rentre dans le cadre d'un traitement dans la prise en charge de la douleur, est à l'origine de nombreuses complications, dans de multiples domaines que nous allons évoquer dans le paragraphe suivant.

3. Les complications de la dépendance aux opiacés

3.1 Complications associées à la voie injectable

Dans le cadre d'une consommation d'opioïde par voie injectable, telle que l'héroïne par exemple, l'utilisateur s'expose à un risque infectieux élevé (viral, bactérien ou encore fongique).

En effet, une seringue non stérilisée, souillée ou partagée avec un tiers, peut occasionner de multiples complications pour l'utilisateur.

Des abcès peuvent se développer près du site de l'injection.

L'endocardite est une conséquence fréquente lors de consommations de drogue par voie injectable.

Les toxicomanes peuvent également développer un botulisme et une infection au tétanos.

Le partage d'aiguilles peut disséminer des infections virales graves, telles que le VHB et le VHC, ainsi que le VIH.

L'injection par voie intraveineuse reste le principal mode de transmission du VHC chez les usagers de drogues (19).

En 2020, le risque de contracter le VIH était 35 fois plus élevé chez les personnes pratiquant l'injection que chez les autres usagers de drogues (3).

Ces affections, si elles ne sont pas prises en charge et traitées, peuvent être létales pour l'usager.

3.2 Complications somatiques

Lorsque l'usager d'opioïde ne peut plus s'en procurer et que l'arrêt de la consommation est soudaine, il développe ce qu'on appelle un « syndrome de sevrage », défini comme un ensemble des symptômes liés à la privation brutale d'une substance à laquelle l'organisme a été habitué (23).

Le syndrome de sevrage aux opiacés apparaît entre 6 h et 72 h après la dernière dose consommée et se manifeste par :

- des symptômes physiques (syndrome pseudo grippal) : frissons, tremblements, myalgies avec parfois contractures musculaires, anorexie, douleurs abdominales, diarrhée, nausées et vomissements (risque de déshydratation et d'hypoglycémie).
- des symptômes neurovégétatifs : bâillements, larmoiements, rhinorrhée, mydriase bilatérale, tachycardie, hypertension artérielle.
- des symptômes psychiatriques : anxiété, irritabilité et agressivité, agitation, envie de consommer.

Une consommation d'opioïdes à long terme entraîne également un amaigrissement, des lésions dentaires, une aménorrhée avec ou sans infertilité (20).

3.3 Complications psychiatriques

A l'adolescence, la consommation de substances peut porter atteinte à la maturation cérébrale, pouvant entraîner des troubles de santé mentale (19).

Ces troubles psychiatriques peuvent se manifester sous différentes formes.

3.3.1 La pharmacopsychose

Il s'agit d'un épisode psychotique au décours d'une consommation de substance psychotrope et en particulier d'un hallucinogène (42).

Celles-ci sont peu fréquentes relativement au nombre d'usagers, mais apparemment en voie d'augmentation. Elles peuvent être, soit d'apparition brutale et spectaculaire (bouffée délirante) soit d'installation progressive et surtout marquées par un syndrome de dépersonnalisation. Le patient évoquera la sensation de « ne plus être comme avant » (43).

3.3.2 Le syndrome confusionnel

Il associe des troubles de la vigilance, l'altération des fonctions cognitives, en particulier de l'attention et de la mémoire de fixation, et une incoordination motrice. Il se manifeste lors d'une intoxication aiguë.

Ce type d'épisode a la particularité d'être suivi par une amnésie (43).

3.3.3 Les troubles de la personnalité

On compte parmi eux la personnalité antisociale qui se caractérise par une impulsivité, une instabilité comportementale et une tendance aux passages à l'acte, une versatilité de l'humeur et des difficultés importantes de socialisation.

Il existe également le trouble de la personnalité dite « borderline ». Lorsque le sujet souffre d'une instabilité émotionnelle très marquée.

La psychose en fait également partie. Elle se caractérise par une attitude générale de repli et de fuite des contacts sociaux : le sujet se réfugie dans un monde d'abstraction et d'idéalisme, ce qui le conduit à un certain degré de perte de contact avec la réalité (43).

3.4 Complications au cours de la grossesse

La consommation d'opiacés au cours de la grossesse induit une majoration du risque d'accouchement prématuré (15 %), d'hypotrophie (30 %), de souffrance fœtale aiguë pendant l'accouchement (25 %), de césariennes (30 %), de syndrome de sevrage du nouveau-né (78 %) (44).

Le pronostic néonatal est amélioré en cas de traitement de substitution et de prise en charge pluridisciplinaire (sage femme de proximité, addictologue, pédopsychiatre).

Ces grossesses à très haut risque, doivent être suivies de façon rapprochée et dans un esprit de travail en réseau personnalisé. Le retour au domicile suite à l'accouchement doit être anticipé afin de d'optimiser les conditions d'accueil de l'enfant.

Les études n'ont pas permis de mettre en évidence d'effet tératogène concernant l'utilisation d'opiacés au cours d'une grossesse (19).

3.5 Intoxication aiguë

En cas de surdose d'opioïdes, il existe un risque mortel pour l'utilisateur qui nécessite une prise en charge médicale urgente.

On diagnostique cette intoxication aiguë aux opioïdes selon une triade de symptômes qui lui sont caractéristiques :

- une dépression respiratoire, aussi appelée bradypnée, qui peut s'accompagner d'une cyanose, en grande partie responsable des troubles de la conscience. Un arrêt circulatoire d'origine hypoxique peut survenir précocément.
- des troubles de conscience (sédation jusqu'au coma) : des derniers exposent au risque de pneumopathie d'inhalation.
- un myosis qui peut parfois manquer avec certains morphiniques comme la péthidine par exemple ou lors d'une anoxie cérébrale prolongée. Il peut également être absent en cas de prise concomitante d'anticholinergique comme un antihistaminique. Le myosis n'est pas spécifique des intoxications aux opioïdes (21).

Il existe également d'autres symptômes pouvant apparaître au cours d'une intoxication aiguë aux opioïdes, notamment cardiaques, comme une bradycardie sinusale, une hypotension artérielle, mais aussi digestifs avec des nausées, vomissements. Peuvent apparaître également un prurit ou un érythème cutané.

Nous avons pu démontrer le problème de Santé Publique que représentait la dépendance aux opioïdes dans le Monde, ainsi que les complications qu'elles entraînent pour ses usagers à court comme à long terme.

Pour faire suite, nous allons détailler la physiopathologie de cette addiction dans la partie suivante.

DEUXIEME PARTIE : DEFINITIONS ET PHYSIOPATHOLOGIE

1. Définitions

Abus (23) : utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou de plusieurs substances psycho-actives ou non, ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique.

Mésusage (46) : qualifie une utilisation non conforme aux recommandations du résumé des caractéristiques du médicament concerné.

L'injection ou le sniff sont des exemples de mésusage. Il en est de même pour l'utilisation en dehors du cadre de l'AMM ou l'usage récréatif (ou encore la soumission chimique). Le mésusage peut donc être le fait du patient et/ou du médecin prescripteur.

Dépendance (23): Etat pathologique caractérisé par la compulsion à consommer une substance psycho-active (addiction pharmacologique) ou répéter un comportement (addiction comportementale) malgré les conséquences néfastes, sans que la volonté du sujet puisse s'y opposer.

- Dépendance physique
L'organisme réclame le produit à travers divers symptômes : sueurs, courbatures, tremblements, nausées, insomnies, agitation.
- Dépendance psychique
Liée au plaisir éprouvé par la prise de drogue, due à l'action prépondérante de cette drogue sur le système de récompense cérébrale (système dopaminergique).

Tolérance (23): Diminution plus ou moins progressive des effets produits par une même dose de substance psychoactive, incitant l'usager à augmenter la quantité consommée.

Drogue (23) : Substance naturelle ou de synthèse dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentées au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique), voire même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin.

Toxicomanie (23) : Consommation compulsive de toxiques, drogues ou mêmes de médicaments psychotropes détournés de leur indication, avec une forte pulsion à répéter cette consommation, associée ou non à un besoin physique d'éviter les symptômes du sevrage et/ou à un désir intense de retrouver des effets considérés

comme agréables.

Opioides endogènes (23) : Endorphine, biosynthétisée par l'organisme, agissant sur les récepteurs morphiniques μ , κ et δ

Il existe trois familles d'opioïdes endogènes : encéphalines, dynorphines et β -endorphines.

Ces derniers se lient physiologiquement aux récepteurs opioïdes.

2. Les molécules et récepteurs impliqués

2.1 Les molécules

2.1.1 Les opiacés

Parmi les opiacés il existe :

- les molécules naturelles : la morphine, la codéine, la thébaïne, la papavéraldine, la papavérine, la narcéine, la narcotine, la laudanosine (Figure 7).
- les molécules semi synthétiques : héroïne, codéthylène (éthylmorphine), pholcodine (24).

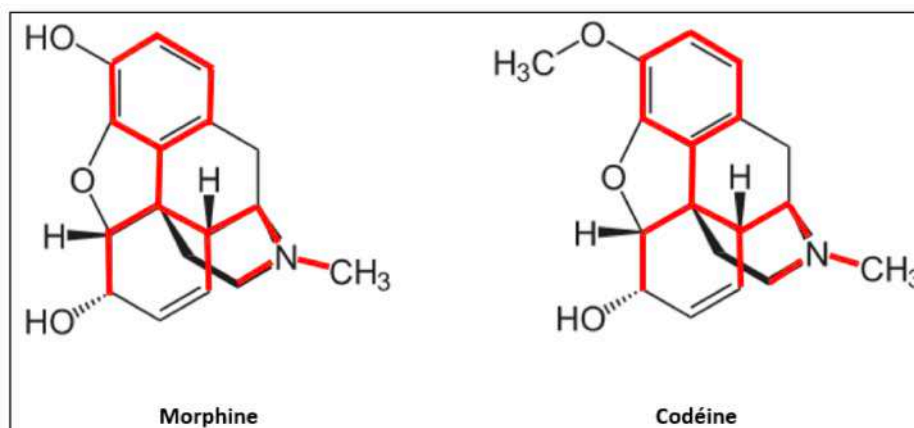


Figure 7 : Mise en évidence du pharmacophore opioïde (en rouge) sur les structures de la morphine et de la codéine.

Pharmacophore (29) : Ensemble de caractéristiques stériques et électroniques d'une molécule, déterminant pour son activité biologique.

2.1.2 Les opioïdes

On définit un opioïde comme une substance pouvant se lier à un des récepteurs aux opiacés.

Il en existe :

- des semi synthétiques : buprénorphine, naloxone, oxycodone, hydromorphone, nalbuphine, naltrexone.
- Des synthétiques : méthadone, péthidine, fentanyl, pentazocine, alfentanil, sufentanil

Cette liaison peut entraîner :

- soit une action tout à fait comparable à celle d'un opiacé on dit alors que l'opioïde est un **agoniste entier**.
Exemple: méthadone
- soit une action partiellement comparable à celle d'un opiacé, l'opioïde est alors qualifié d'**agoniste partiel ou agoniste/antagoniste**.
Exemple : buprénorphine

Cette liaison peut aussi aboutir à bloquer le récepteur et l'empêcher d'être disponible pour un opiacé, on qualifie alors l'opioïde d'**antagoniste**.

Exemple : naloxone

2.2 Les récepteurs opioïdes

2.2.1 Structure générale

Les récepteurs opioïdes appartiennent à la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires, couplés à des protéines Gi/Go, dont l'activation induit dans les cellules des effets inhibiteurs : diminution de la synthèse d'AMPc, de l'activité des canaux Ca²⁺ voltage-dépendant et ouverture de canaux K⁺ (Figure 8).

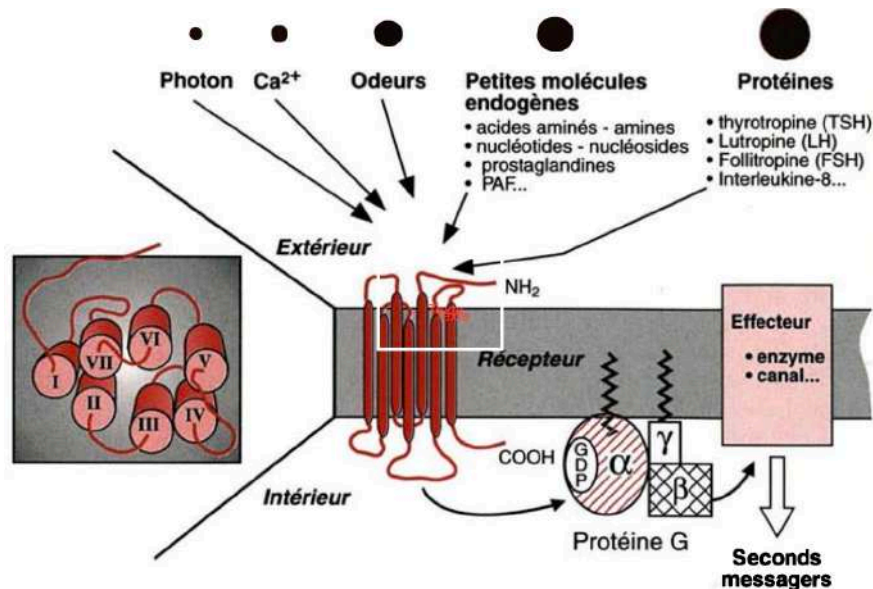


Figure 8 : Structure générale d'un récepteur opioïde (26)

2.2.2 Localisations et rôles des récepteurs opioïdes

On dénombre trois familles de récepteurs des opiacés/ opioïdes : les récepteurs *mu* (μ), *kappa* (κ) et *delta* (δ), qui sont localisés dans diverses zones du système nerveux central.

- **les récepteurs μ** , situés dans le thalamus, le striatum et l'ATV, contribuent au contrôle de la douleur et de la respiration (mais aussi aux effets de constipation, de myosis et à l'euphorie).

- **les récepteurs κ** , présents dans le cortex, l'hypothalamus, le striatum et l'ATV. Ils participent aux effets neuroendocriniens et à l'analgésie spinale.

- **les récepteurs δ** , placés dans le cortex et le striatum contribuent à l'analgésie mais aussi à la constipation, aux dépressions respiratoires modérées, au myosis et aux effets psychodysléptiques.

Les différents effets produits par les opioïdes s'expliquent par leur fixation plus ou moins importante sur les récepteurs. Par exemple, la buprénorphine est agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ .

Les récepteurs sont aussi localisés sur les voies de contrôle de la douleur dans le cerveau et la moelle épinière au niveau des neurones des ganglions de la racine dorsale, mais aussi en périphérie, dans les globules blancs et le tube digestif.

Ils remplissent donc un grand nombre de fonctions (31).

3. Les mécanismes de la dépendance

3.1 Le circuit de la récompense

Présent dans le cerveau de l'homme comme dans celui de nombreux animaux, c'est grâce à lui que nous répétons volontiers les comportements indispensables à notre survie et à celle de notre espèce : manger, boire, avoir des rapports sexuels, procréer.

L'addiction aux drogues est une maladie psychiatrique chronique qui conduit à d'importantes altérations adaptatives dans les circuits de récompense du cerveau. Plusieurs systèmes de neurotransmission sont impliqués dans ces modifications (25).

Le circuit de la récompense occupe un rôle central dans la mise en place et le maintien d'une addiction.

Trois systèmes de neurones (dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques) interviennent pour réguler le circuit (Figure 9) (28).

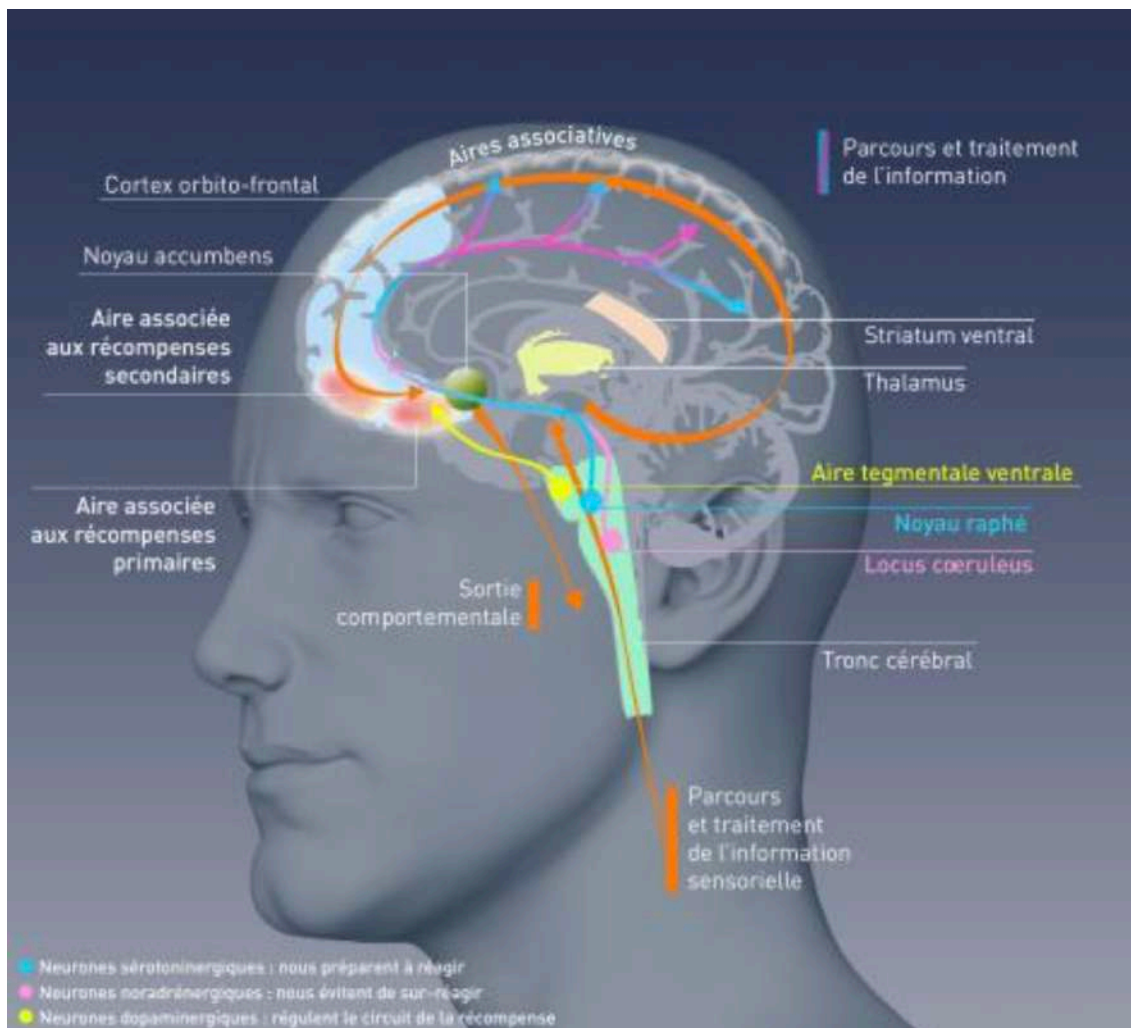


Figure 9 : Schéma des différentes voies neuronales impliquées (28)

Le circuit de la récompense implique le système mésolimbique qui y joue un rôle clé, formé de neurones dopaminergiques du mésencéphale (neurones qui synthétisent la dopamine comme neurotransmetteur).

Trois groupes de neurones sont impliqués :

- l'Aire Tegmentale Ventrale (ATV)

Elle est informée en permanence du niveau de satisfaction des besoins fondamentaux. Elle contient, entre autres, les neurones à dopamine : la stimulation de ces derniers par une substance psychoactive ou par une activité entraîne une stimulation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal.

- le Noyau Accumbens (NA)

Il transmet l'information dans des régions du cerveau impliquées dans l'évaluation de la valeur émotionnelle d'un événement (amygdale), la mémorisation de souvenirs liés à une expérience (hippocampe), ainsi que la recherche du plaisir (insula).

- le Cortex Préfrontal (CP)

Il est très impliqué dans le jugement, la motivation, la prise de décision, la planification et participe à la mise en œuvre de comportements adaptés à chaque situation rencontrée. Un sujet souffrant d'addiction devient incapable de freiner les comportements de recherche d'activités ou de substances psychoactives (33).

En se fixant aux récepteurs mu, l'opioïde inhibe la sécrétion du neuromédiateur GABA au niveau du neurone GABAergique. Provoquant une levée de l'inhibition dopaminergique, augmentant la libération de dopamine et ainsi déclenchant le système de récompense (Figure 10).

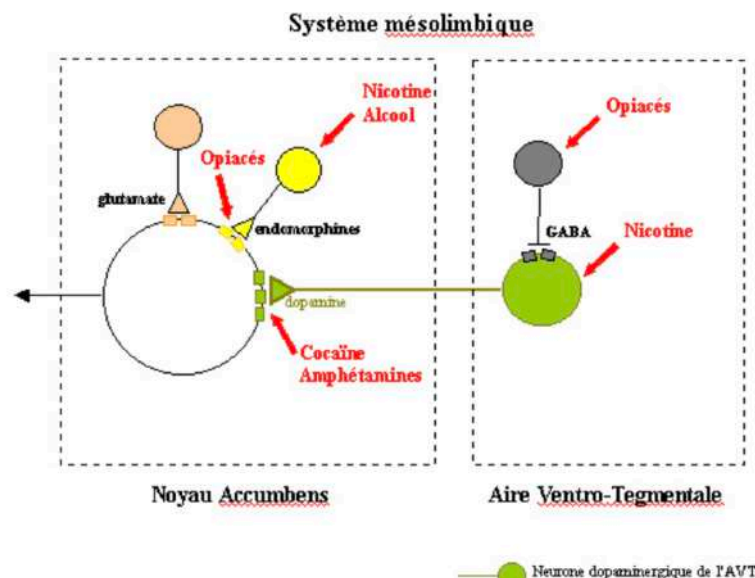


Figure 10 : Représentation schématique du système mésolimbique (30)

L'opiodépendance se caractérise par une diminution de la production d'opioïdes endogènes et par une augmentation du nombre de récepteurs mu.

Cela induit une stimulation GABAergique en cas de privation d'opioïde. Il y aura donc une diminution de la sécrétion de dopamine pour aboutir à un effet de manque.

Dans le cas de l'usager d'opioïde, c'est la substance consommée qui active les circuits du plaisir et de la récompense. Pour retrouver cette sensation agréable, le patient est alors incité à renouveler l'expérience, ce qui crée un mécanisme dit de « renforcement positif ».

De plus, comme les substances psychoactives donnent en général un renforcement positif beaucoup plus puissant que les stimuli naturels : le sujet ne va plus chercher qu'à consommer la drogue de nouveau (30) (32) (27).

3.2 Les facteurs de risque

3.2.1 Individuels

Le sexe

La consommation et la dépendance aux drogues ont longtemps été considérées comme un problème typiquement masculin. Récemment, même si le problème concerne majoritairement les hommes, l'écart qui les sépare des femmes tend à diminuer de façon importante.

De plus, les femmes susceptibles de développer une dépendance aux drogues, souffrent plus sévèrement des conséquences physiologiques et psychologiques de la consommation de drogues, et éprouvent plus de difficultés à briser leur dépendance (37).

Les raisons qui amènent les hommes et les femmes à la dépendance sont différentes : les hommes ont tendance à rechercher les effets euphorisants de la substance quand les femmes consomment pour apaiser une souffrance psychique.

L'âge du début de consommation

La plupart des travaux soulignent que, chez les adolescents, une première expérience euphorisante avec des substances psychoactives peut favoriser l'évolution de la consommation. Cette dernière deviendra progressivement régulière, puis conduira à l'installation d'une dépendance. La période de l'adolescence est particulièrement critique en termes de vulnérabilité et d'exposition aux risques associés à l'usage de

substances psychoactives. Le développement du cerveau n'est en effet pas arrivé à maturité au moment de l'adolescence, ce qui le rend d'autant plus vulnérable (35).

La vulnérabilité psychologique ou psychiatrique

Les personnes souffrant d'anxiété, au caractère introverti, ou encore avec une tendance à la dépression, présentent un risque accru de dépendance, tout comme celles en quête de sensations fortes (34).

Les troubles anxieux ou dépressifs et ceux de l'attention avec hyperactivité sont des éléments particulièrement favorisant d'autant plus qu'ils ne sont pas toujours diagnostiqués et par conséquent pris en charge. Les troubles des conduites alimentaires favorisent, eux aussi, le risque de développer des addictions, notamment aux substances psychoactives. Les drogues peuvent alors être utilisées dans un but autothérapeutique, mais viennent également aggraver la pathologie sous-jacente (36).

Chez ce type d'usager, la consommation de substance procure un court apaisement et fonctionne comme une stratégie d'adaptation inadéquate. Ces usagers vont ajouter à leurs symptômes négatifs les effets de la dépendance à la drogue. Pour faire face à cette double charge négative, ils seront amenés à augmenter les quantités et les fréquences de leur consommation. Ainsi, ils se retrouveront plus rapidement dans le cercle de l'addiction. Ces mécanismes rendront d'autant plus difficile leur sortie de la dépendance (37).

Les facteurs neurobiologiques et génétiques

Sur le plan neurobiologique, le niveau d'activité des neurotransmetteurs qui régulent notre fonctionnement et nos comportements peut varier d'un usager à l'autre. Cela constitue chez certains une fragilité vis-à-vis du risque de développer une addiction. Les altérations du système dopaminergique sont associées à une telle vulnérabilité. Cette spécificité neurobiologique dépend principalement des facteurs génétiques.

Les gènes influençant le métabolisme des drogues (et donc leur biodisponibilité dans l'organisme) ainsi que ceux impliqués dans le mécanisme de neurotransmission du circuit de la récompense seraient déterminants.

L'allèle A1 du gène du récepteur à la dopamine (DRD2) constituerait un facteur de risque de développer une dépendance notamment via la « recherche d'expériences » au sens large et des comportements impulsifs ou compulsifs (34).

3.2.2 Environnementaux

Parmi les facteurs environnementaux influant sur le risque de développer une addiction, la disponibilité de la substance joue un rôle essentiel. En effet, si l'utilisateur accède facilement à la substance dont il est dépendant, cela ne fera que la renforcer.

Le prix fait également partie des facteurs environnementaux pouvant mener à une conduite addictive. Plus ce dernier est attractif, plus l'accès à la substance sera facilitée.

La dépendance concerne le plus souvent des populations urbaines défavorisées.

Enfin, les stratégies politiques menées par le Gouvernement à l'égard des opiacés sont également des déterminants environnementaux primordiaux.

Une désinsertion sociale (chômage, précarité, échec scolaire), l'absence de liens familiaux ou amicaux sont des facteurs environnementaux favorisant le développement d'une addiction.

L'appartenance à un groupe où l'usage de substances psychoactives est la règle, constitue un environnement à risque pour l'individu (38).

Après avoir établi la physiopathologie relative aux addictions, nous allons expliquer comment le diagnostic d'addiction aux opioïdes est posé. Puis nous aborderons la prise en charge thérapeutique qui en découle.

TROISIEME PARTIE : PRISE EN CHARGE
DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

1. Etablissement du diagnostic

1.1 Evaluation du trouble de l'usage d'opioïdes d'après le DSM-5

Auparavant, on distinguait l'abus de la dépendance. Depuis 2013, et la parution du DSM-5, ces derniers se combinent en un seul diagnostic appelé : troubles de l'usage de substance (48) (Figure 11).

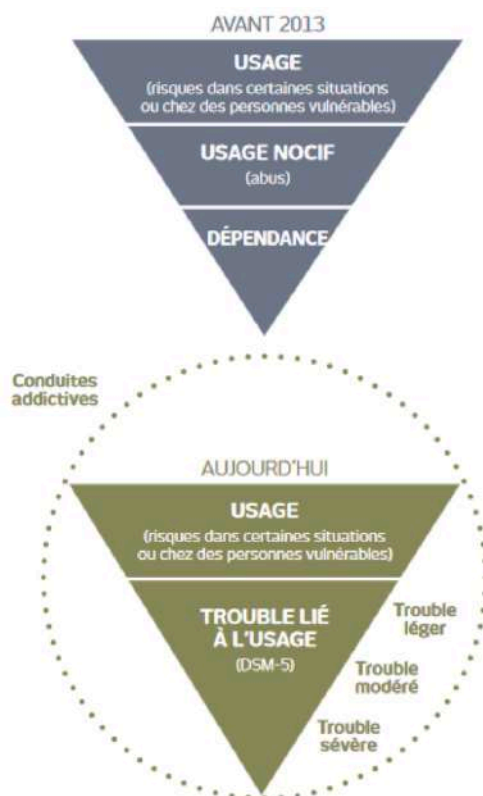


Figure 11 : Schéma de l'évolution de la classification des conduites addictives (49)

Le trouble de l'usage d'opioïdes se définit par un mode d'utilisation inadapté d'opioïdes conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative (47).

Selon la HAS, pour établir le diagnostic de trouble de l'usage d'opioïdes, le clinicien doit se rapporter, au cours d'un entretien avec le patient, aux critères diagnostiques définis par le DSM-5.

Le diagnostic se pose lorsque le patient a manifesté deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

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

Présence de 2 à 3 critères : trouble de l'usage d'opioïdes léger.

Présence de 4 à 5 critères : trouble de l'usage d'opioïdes modéré.

Présence de 6 critères ou plus : trouble de l'usage d'opioïdes sévère (47).

1.2 Diagnostic du syndrome de dépendance selon la CIM-10

Il existe un deuxième référentiel dans le diagnostic la dépendance à une substance.

Il a été établi par la CIM-10 et fait apparaître les concepts d'usage nocif et de dépendance.

Pour un diagnostic de certitude, au moins trois des manifestations suivantes doivent habituellement avoir été présentes en même temps au cours de la dernière année :

- désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
- 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
- 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. (Certains sujets dépendants aux opiacés peuvent consommer des doses quotidiennes qui seraient létales ou incapacitantes chez les sujets non dépendants)
- 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
- poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives (épisode dépressif après une consommation importante ou altération du fonctionnement cognitif liée à la consommation d'une substance). 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 (49).

1.3 Examens cliniques et paracliniques

Au moment du diagnostic le patient doit également répondre à des examens cliniques tels que :

- une évaluation de sa santé psychique
- une recherche de comorbidités psychiatriques
- une recherche de contraception chez la femme en âge de procréer, et également la réalisation d'un test de grossesse.

Le praticien procèdera également à des examens para cliniques :

La réalisation d'un test urinaire, notamment, permet de quantifier les consommations récentes d'opioïdes. Cependant, les résultats ne font pas partie des critères permettant de poser le diagnostic dans le trouble de l'usage aux opioïdes.

Un bilan sanguin est également recommandé, compte tenu des comorbidités et des prises de risques lors de l'usage d'opioïdes (48).

Le bilan comprend :

- une numération formule sanguine
- un ionogramme
- un bilan rénal (clairance de la créatine, DFG)
- un bilan hépatique (transaminases, gamma GT, bilirubine).

Un bilan infectieux sera également réalisé (VHB, VHC, VIH, IST).

D'éventuels bilans spécialisés peuvent être envisagés selon les points d'appels cliniques.

En cas d'hypokaliémie ou de prise de médicaments torsadogènes par le patient et qu'une prescription de TSO est envisagée, un ECG est recommandé pour évaluer l'intervalle QT avant la mise en route de la substitution.

Face à une situation de trouble de l'usage de substances opioïdes associé à une dépendance physique, la prise en charge doit être systématiquement coordonnée en milieu spécialisé, par une double prise en charge algologie/addictologie et repose sur des stratégies multidisciplinaires (47).

2. Acteurs impliqués dans la prise en charge de l'addiction aux opiacés

En addictologie, le système est structuré autour des trois secteurs : médico - social, hospitalier et libéral. Il conviendra de décrire leurs rôles respectifs.

2.1 Le secteur médico-social

2.1.1 Les CSAPA

Créés par la loi du 2 janvier 2002, ils rassemblent dans un statut juridique commun des centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) et des centres de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA). Il en existe 385 à l'heure actuelle (50).

Dans les CSAPA, environ la moitié des patients viennent consulter de leur propre initiative ou par celle de leurs proches. La justice oriente vers un CSAPA un peu moins d'un patient sur quatre. Les partenaires sanitaires, eux, en orientent près d'un sur cinq (51).

Les missions des CSAPA précisées par le décret du 14 mai 2007, sont les suivantes :

- l'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale et l'orientation de l'usager. Dans ce cadre, ils peuvent mettre en place des consultations de proximité en vue d'assurer le repérage précoce des usages nocifs
- la réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives
- la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative qui comprend diagnostic, prestations de soins, accès aux droits sociaux, aide à l'insertion ou à la réinsertion
- le sevrage et son accompagnement, la prescription et le suivi des traitements médicamenteux, dont les traitements de substitution aux opiacés (53).

L'accompagnement des personnes présentant des addictions sans substance (dont le jeu pathologique par exemple) fait également partie de leurs missions.

Les CSAPA doivent aussi accueillir, informer et accompagner l'entourage des patients (parents, conjoints, famille, amis).

L'équipe des CSAPA est une équipe pluridisciplinaire, généralement composée :

- d'infirmières qui informent, accueillent et aident à l'adhésion du patient à son traitement
- de psychologues, qui proposent des psychothérapies
- de médecins psychiatres qui évaluent et traitent les troubles psychiatriques
- de médecins généralistes qui proposent des consultations médicales et des suivis médicaux spécialisés
- des travailleurs sociaux qui assurent une intervention et un accompagnement socio-éducatif. Ils aident les usagers dans des démarches d'insertion telles que la recherche d'un logement ou encore d'un emploi.

L'usager bénéficie, ainsi, d'une prise en charge globale : à la fois psychologique, sociale, éducative et médicale.

Les prestations proposées sont ambulatoires et/ou résidentielles. Les hébergements peuvent être individuels (appartements thérapeutiques, familles d'accueil) ou collectifs (structures d'urgence ou de transition, centres thérapeutiques résidentiels) en fonction des besoins thérapeutiques et des conditions de vie du patient.

Au sein de ces établissements, la prise en charge du dépendant aux opioïdes est globale. En effet, elle comprend les dépistages et vaccinations relatives aux infections virales (VHB, VHC, VIH).

Par ailleurs, les CSAPA participent à la réduction des risques et des dommages dans le champs de l'addiction aux opioïdes en distribuant du matériel tel que : des kits d'injection stériles. Ils contribuent également à la prévention en termes de santé sexuelle avec la distribution de préservatifs.

En outre, les CSAPA assurent des missions obligatoires de prévention individuelle et collective (52).

2.1.2 Les CAARUD

Créés par la loi de santé publique du 9 août 2004 et instaurés dans tous les départements français à partir de janvier 2006, les CAARUD sont des structures dites de « seuil adapté ». Il en existe 146 en France à l'heure actuelle.

L'usager de drogue y est admis avec un minimum de conditions : le respect de l'équipe et des autres usagers. Il lui est interdit de consommer sur place. Cependant, l'abstinence, le projet de sevrage ou la sobriété ne sont pas exigés.

Les missions des CAARUD (selon le décret du 19 décembre 2005) sont les suivantes :

- l'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé
- le soutien aux toxicomanes dans l'accès aux soins qui comprend :
 - l'aide à l'hygiène et l'accès aux soins de première nécessité, proposés de préférence sur place
 - l'orientation vers le système de soins spécialisés
 - l'incitation au dépistage des infections transmissibles
- le soutien aux usagers dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle
- la mise à disposition de matériel de prévention des infections (matériel stérile de consommation de drogues, préservatifs et gel lubrifiant) (Tableau 2).

Matériel d'injection	(en milliers d'unités)
Seringues délivrées par le CAARUD à l'unité	4 500
Seringues délivrées par le CAARUD en kit*	1 000
Seringues distribuées par les pharmacies partenaires en kit*	900
Seringues délivrées via les automates du CAARUD en kit*	400
Nombre total de seringues distribuées par l'intermédiaire du CAARUD	6 800
Nombre de seringues récupérées par les CAARUD	4 000
Aiguilles	400
Cupules stériles	2 400
Filtres stériles	1 700
Eau (fliales de 5 ml)	2 600
Tampons alcoolisés	2 700

Tableau 2 : Mise à disposition de matériel d'injection en CAARUD en 2014 (54)

- l'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers
- les actions de médiation sociale afin d'assurer une bonne intégration du centre dans le quartier et de prévenir les nuisances liées à l'usage des drogues.

Les CAARUD occupent une position centrale dans la diffusion de matériel de prévention (54).

Le personnel socio-éducatif est majoritaire sur l'ensemble des professionnels qui interviennent au sein des CAARUD. Parmi eux, on retrouve en grande partie des éducateurs spécialisés, ainsi que des animateurs.

Les CAARUD peuvent également être composés de médecins et d'infirmières qui interviennent de manière ponctuelle.

Ils participent en outre au dispositif de veille en matière de drogues et de toxicomanie (54).

2.1.3 Les CJC

Comme vu précédemment, l'adolescence est une période propice à l'expérimentation. C'est pour cette raison et parce que les chiffres montrent une recrudescence de ce phénomène de consommation, voire d'addiction, que les CJC ont été mis en place.

Depuis 2004, les CJC proposent un accompagnement aux jeunes usagers de substances psychoactives, ainsi qu'à leurs familles.

Leur accès est gratuit et anonyme. Ces structures proposent aux jeunes consommateurs (mineurs ou majeurs) ainsi qu'à leur famille, un bilan des consommations, de l'information et du conseil voire une aide à l'arrêt. Il en existe 540 à l'heure actuelle sur l'ensemble du territoire.

En cas de nécessité, elles peuvent mettre en œuvre une prise en charge brève, mais également orienter le consommateur vers d'autres structures plus adaptées.

Elles prennent en compte toutes les substances psychoactives (alcool, cannabis, cocaïne, tabac), mais également les addictions sans produit (jeux vidéo et d'argent, internet).

Au cours des deux premières années d'activité de ces structures, une évaluation a démontré que les CJC ont accueilli environ 70 000 personnes dont 45 000 usagers de produits, en très grande majorité des jeunes de moins de 25 ans, et 25 000 personnes composant l'entourage des usagers (55).

L'ensemble des démarches reposent sur l'alliance thérapeutique entre le jeune usager et celui qui l'accueille. L'évaluation de l'usage, l'approche motivationnelle mais aussi le lien avec l'entourage familial et scolaire sont indispensables.

La première entrevue repose sur l'évaluation de la situation du jeune usager et au bilan de sa consommation. Bien que la problématique de consommation soit abordée en premier lieu, la situation du jeune est évoquée dans sa globalité. Sont abordés : la scolarité, les relations familiales et amicales mais aussi la santé mentale du consommateur.

Après cette étape, le professionnel et le jeune usager établissent ensemble la prise en charge la mieux adaptée. L'arrêt de la consommation ou la réduction de la substance sont abordées. Si d'autres difficultés apparaissent au cours des entretiens, une prise en charge supplémentaire pourra être proposée (Figure 12).

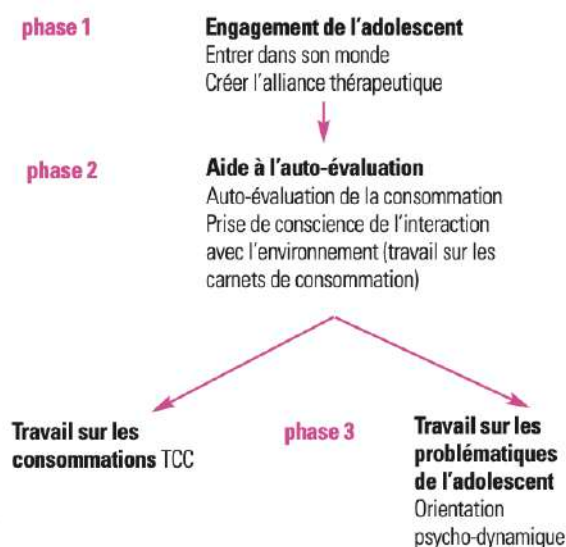


Figure 12 : Représentation schématique de l'accueil et de l'accompagnement du jeune consommateur au sein de la CJC (55).

L'entourage peut également être reçu en entretien au sein de ces structures comme un acteur à part entière. Il lui sera proposé un soutien, une écoute attentive et bienveillante ainsi que de la documentation sur la problématique des addictions (56).

Concernant la composition pluridisciplinaire des CJC, elle est principalement composée de psychologues, d'éducateurs, d'un médecin vacataire, d'un infirmier et d'une assistante sociale. Quelques CJC mobilisent d'autres types de professionnels : médiateur social, animateur, aide-soignant, sophrologue, diététicien.

La composition de ces structures n'est pas uniforme sur l'ensemble du territoire, la plupart du temps, à cause d'une pénurie de professionnels de santé.

2.2 Le secteur hospitalier

Le secteur hospitalier se doit d'assurer la permanence des soins, un accès au plateau technique ainsi qu'une prise en charge interdisciplinaire. Il relève d'un financement de droit commun.

Tout comme dans les CSAPA, la prise en charge des patients souffrant d'addiction peut se faire en ambulatoire ou sous forme d'hospitalisation.

Les équipes de liaison et de soin en addictologie (ELSA) ont pour missions de sensibiliser et de former les équipes hospitalières à l'addictologie. Elles les aident lors de la prise en charge des patients (lors de l'évaluation, la mise en place d'un projet de soins, la prescription d'un traitement de substitution, la préparation de la sortie). Elles favorisent le repérage précoce des conduites addictives et cela quel que soit le motif de la consultation initiale (58).

Les ELSA interviennent aux urgences, dans les maternités et dans l'ensemble des unités de soins. Elles doivent favoriser les liens entre la ville, l'hôpital et les autres partenaires.

Les consultations hospitalières en addictologie et les ELSA sont des structures de première ligne dans la prise en charge ambulatoire hospitalière spécialisée en addictologie.

Ces dernières assurent des fonctions d'accueil, d'écoute, d'évaluation et d'accompagnement auprès de patients présentant une dépendance à une ou plusieurs substances. Elles travaillent étroitement avec un service d'hospitalisation capable de réaliser des sevrages simples.

Ces filières assurent l'hospitalisation des patients qui le nécessite, du fait de l'importance d'une ou plusieurs conduites addictives, et de la gravité des problèmes associés. Les situations d'accueil de patients peuvent être programmées ou non.

Les consultations hospitalières et les ELSA redirigent certains patients en fonction de leurs besoins vers :

- **Les consultations d'addictologie** dont certaines spécialisées selon la substance.
- **L'hospitalisation de jour en addictologie** : elle permet une évaluation pluridisciplinaire de la dépendance du patient. Un projet thérapeutique individualisé sera élaboré et adapté en fonction des besoins et des problématiques de l'utilisateur.
- **L'hospitalisation complète en addictologie** : elle assure une prise en charge, urgente ou programmée. Elle est indiquée pour un sevrage, une évaluation ou pour des complications et/ou des comorbidités somatiques/psychiatriques.
- **Les services médicaux de réadaptation en addictologie** : ils accueillent les patients, en relais d'une hospitalisation ou en accès direct, afin de réduire ou prévenir les conséquences fonctionnelles, physiques, cognitives, psychologiques et sociales pour les patients et de faciliter leur réadaptation (57).

2.3 Le secteur libéral

La prise en charge de l'addiction nécessite de nombreux intervenants tant dans le domaine médical que dans le domaine social. Le patient ayant été diagnostiqué, son projet de soin ayant été établi, ce dernier sera amené tôt ou tard à être traité et suivi dans le secteur libéral, c'est à dire en ville.

Différents professionnels de santé rentreront alors dans le parcours de soin du patient souffrant d'addiction (Figure 13).

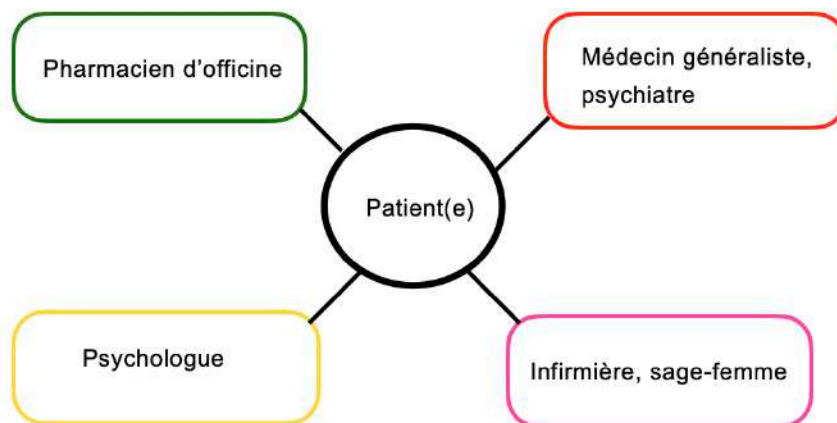


Figure 13 : Schéma des intervenants libéraux.

Les médecins généralistes sont essentiels dans cette prise en charge. En effet ils sont situés au plus près de la population, connaissent souvent la famille et l'environnement du patient. Ils constituent, la plupart du temps, le premier recours pour les personnes souffrant d'addiction. Ils peuvent dépister et prévenir la dépendance chez leurs patients. Ils peuvent également renouveler les prescriptions de TSO, ce qui leur permet de voir régulièrement leurs patients souffrant d'addiction et ainsi d'assurer leurs suivis (9).

Les médecins spécialistes, tels que les psychiatres, assurent également la continuité des soins dans le cadre de la prise en charge d'une ou plusieurs addictions. Pouvant ainsi, suivre et traiter les comorbidités psychiatriques du patient. Les addictologues exerçant en libéral restent relativement peu nombreux.

Le pharmacien d'officine est un acteur indispensable. Il assure la dispensation des TSO. Leur durée de prescription étant limitée à 14 ou 28 jours, permet un suivi très régulier du patient souffrant d'addiction, notamment aux opioïdes. Le pharmacien d'officine peut ainsi communiquer avec le médecin généraliste en cas de problème quant à la prise du traitement. La communication entre ces deux professionnels de santé est primordiale et impérative dans le cadre de la prise en charge de dépendance aux opioïdes.

Les psychologues font également partie des intervenants principaux dans le secteur libéral, afin de suivre l'évolution psychologique du patient, résoudre ses problématiques qui l'ont mené à l'addiction, mais aussi prévenir d'une éventuelle rechute.

Les sages femmes sont indispensables dans le cadre d'une grossesse chez une femme souffrant d'addiction aux opioïdes. Le sevrage pendant la grossesse peut être associé à une souffrance fœtale et une mortalité néonatale importante.

Les infirmiers du secteur libéral ont également leur importance dans la prise en charge des addictions. En raison de leur mode d'exercice, ils sont amenés à appréhender l'environnement des malades et peuvent contribuer à l'adhésion du patient à son traitement.

Par ailleurs, il existe des structures appelées MSP (Maison de Santé Pluriprofessionnelles) où travaillent de manière coordonnée médecins et auxiliaires médicaux (notamment ceux cités précédemment) (59).

L'idée est de créer un espace dédié à la coordination des soins au plus près de la population grâce au partage de compétences. Ainsi le patient a accès aux professionnels de santé nécessaires à sa prise en charge, et ces derniers travaillent en collaboration. Le suivi est par conséquent optimisé.

Après avoir évoqué les différentes structures et acteurs, nous allons détailler les modalités de prise en charge de la dépendance aux opioïdes.

3. Modalités de prise en charge

3.1 L'entretien initial

Lors de la prise en charge d'un patient souffrant de dépendance aux opioïdes, un entretien initial est programmé au sein de la structure dans laquelle il a entamé les démarches. Seront recueillis les propos de l'utilisateur, tant autour des perspectives qu'il aspire que dans ses résistances et/ou appréhensions.

Cet entretien consiste à caractériser la dépendance de l'utilisateur. Il permet également de questionner le patient sur ses attentes, ses motivations ainsi que les démarches pour lesquelles il est prêt à s'engager auprès de l'équipe pluridisciplinaire.

Il permet d'obtenir une vision globale des éléments suivants :

- les caractéristiques de l'histoire familiale et personnelle (aussi appelée anamnèse)
- les origines possibles de l'addiction (difficultés relationnelles, problèmes sociaux, événement traumatique)
- l'organisation familiale (situation conjugale, deuil, parentalité, placement d'enfant)
- les ressources relationnelles (réseau familial et amical qu'il soit soutenant ou conflictuel)
- la situation socio-économique (situation professionnelle, ressources financières, éventuelle invalidité ou longue maladie, qualité du lieu de vie)
- la situation judiciaire (obligation de soin, injonction thérapeutique, récidive, violences, incarcération, aménagement de peine)
- les conditions de consommation (festives, conviviales, dopage, défonce)
- l'histoire de la problématique dans le temps (irrégulier, chronique, aigu, seul ou en groupe)

- les complications associées (somatiques, psychiatriques ou psychologiques, conjugales, familiales, professionnelles, sociales)
- la motivation et capacité à co-construire le projet de soin.

Au terme de l'évaluation, le professionnel de santé rédige un Projet d'Accompagnement et de Soins co-construit avec le patient autour de ses priorités (Annexe 1).

Ce PAS sera donc la ligne directrice à suivre par le patient au cours de sa prise en charge qu'elle soit ambulatoire ou non (60).

3.2 La prise en charge psychologique

Elle est indispensable avant, pendant et après la consommation de produits addictifs pour assurer le suivi de l'utilisateur.

3.2.1 Les entretiens motivationnels

« Il s'agit d'une technique psychothérapeutique qui a pour but d'amener un patient à résoudre son ambivalence face à un comportement nocif pour sa santé ou son bien-être » (62).

Ils sont souvent proposés pour commencer les soins et accompagner les personnes dans leur changement de comportements (en modifiant leurs consommations notamment) (61).

L'entretien motivationnel est centré sur les intérêts et les préoccupations du patient. Ce n'est pas un moyen d'imposer à ce dernier une décision ou un changement qui ne serait pas en accord avec ses valeurs et ses croyances. L'utilisateur d'opioïdes doit comprendre par lui-même la raison du besoin de changement : il doit se sentir libre de choisir l'option qu'il souhaite prendre et devenir acteur de sa prise en charge.

3.2.2 La psychothérapie

Elle peut être individuelle, familiale ou en groupe.

Dans le cadre de la prise en charge d'une addiction, la TCC (Thérapie Cognitive-Comportementale) individuelle est préconisée car elle est adaptée et efficace aussi bien chez l'adulte que chez l'adolescent (61).

Ce type de psychothérapie repose sur plusieurs techniques qui aident le patient à identifier l'origine de ses difficultés, notamment leurs mécanismes. Elle permet d'expérimenter de nouveaux comportements et, progressivement, de sortir des schémas répétitifs qui aggravent la souffrance psychique du patient.

La TCC aide la personne addictive à mieux comprendre les schémas de pensées négatives qui la poussent à la consommation et qui engendrent une détresse psychique.

Une fois l'origine de la souffrance identifiée, le thérapeute et le patient déterminent ensemble des objectifs concrets et réalistes. Ceci dans le but de développer des outils qui permettront au patient de mieux gérer et de détecter les mécanismes qui le poussent à la consommation.

Pour atteindre ces objectifs, le thérapeute peut proposer divers exercices au patient tels que :

- des exercices comportementaux qui visent à l'apprentissage de nouveaux comportements
- des exercices cognitifs qui visent à modifier les schémas de pensées
- des exercices émotionnels qui visent à accepter et modifier certains ressentis
- des exercices corporels qui visent à apprendre à se détendre.

Les résultats et les progrès d'une TCC sont régulièrement évalués afin de décider de la poursuite ou de la fin de cette dernière (63).

3.3. Mise en place et suivi d'un traitement de substitution

En cas d'objectif de sevrage, la prescription d'un TSO permet au patient qui en bénéficie : l'abstinence d'opioïdes (hors TSO), l'absence de syndrome de sevrage, la diminution du craving et par conséquent une diminution des complications liées à la dépendance.

3.3.1 Les molécules disponibles

Les deux traitements de substitution aux opioïdes disponibles en France sont la buprénorphine, associée ou non à la naloxone, et la méthadone.

- La buprénorphine (Figure 14) est un agoniste partiel des récepteurs opiacés μ , avec un effet plafond (l'augmentation des doses n'augmentent pas ses effets). Deux spécialités existent : le Subutex® (et ses génériques) et l'Orobupré®. Ces derniers ne peuvent se substituer entre eux car leur biodisponibilité est différente. Le comprimé sublingual de Subutex® se dissout sous la langue en 5 à 10 minutes, alors que le lyophilisat d'Orobupré® le fait en 15 secondes.

Pour les deux médicaments, l'effet intervient au bout de 45 à 90 minutes et peut durer 24 heures si la dose est efficace.

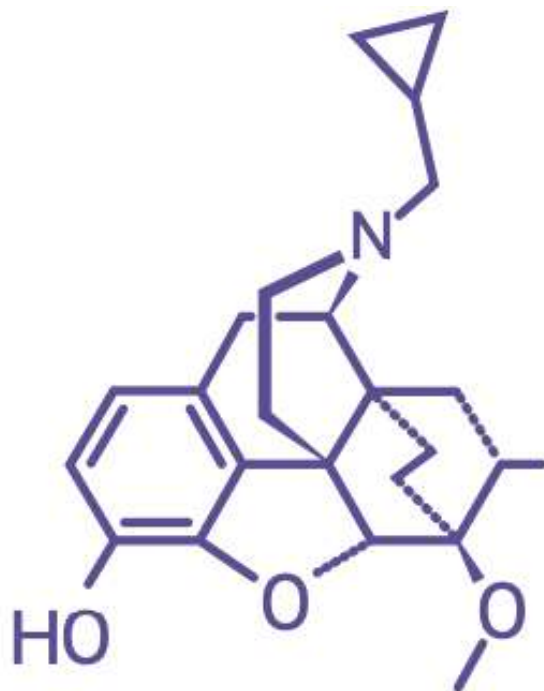


Figure 14 : Structure de la buprénorphine

Depuis mars 2021, une solution injectable de buprénorphine à libération prolongée est commercialisée : il s'agit du Buvidal®. Cependant sa prescription et sa dispensation sont réservées aux médecins et pharmaciens exerçant en CSAPA ou en milieu hospitalier. Son administration se fait uniquement en milieu hospitalier de manière hebdomadaire ou mensuelle.

En 2022, un implant sous cutané (Sixmo®) a également été mis sur le marché. Son utilisation se fait selon les mêmes conditions que le Buvidal®.

Il existe une spécialité associant buprénorphine et naloxone appelée Suboxone®.

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opiacés μ . Elle est très peu absorbée par voie orale ou sublinguale. Par conséquent elle ne diminue l'effet de la buprénorphine qu'en cas d'administration nasale ou injectable. Ce qui lui confère un effet dissuasif et limite son mésusage (64).

- La méthadone (Figure 15) est un agoniste complet des récepteurs opioïdes sans effet plafond, ce qui lui confère des propriétés analogues à celles de la morphine et qui la rend responsable de nombreux cas de surdosages chaque année.

Elle existe sous forme de sirop unidose ou sous forme de gélules.

La forme sirop, épaisse et sucrée, rend difficile l'extraction de son principe actif et par conséquent son usage par voie injectable.

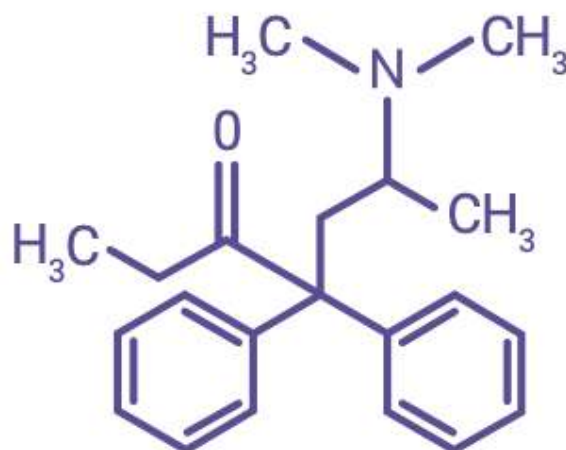


Figure 15 : Structure de la méthadone

En cas d'intoxication aiguë à une substance opioïde, ou lors d'un surdosage de TSO, l'antidote de référence est la naloxone. En traitement d'urgence, elle peut être administrée en IV (uniquement à l'hôpital), en IM (Prenoxad®) ou en pulvérisation nasale (Nyxoid®). La naloxone doit être prescrite et délivrée systématiquement, même sans ordonnance, aux patients usagers de méthadone (65).

3.3.2 Choix et initiation du TSO

Avant toute prescription initiale d'un médicament de substitution aux opioïdes, il convient de définir avec le patient quels sont ses objectifs thérapeutiques.

La possibilité et les conditions d'une réduction ou d'un arrêt du TSO sont à évoquer dès l'instauration du traitement afin que le patient considère une telle option comme légitime sans la rendre impérative.

Afin d'adapter au mieux le traitement de substitution, il convient de caractériser la dépendance de l'usager : mineure, majeure ou majeure avec facteurs de gravités (Figure 16).

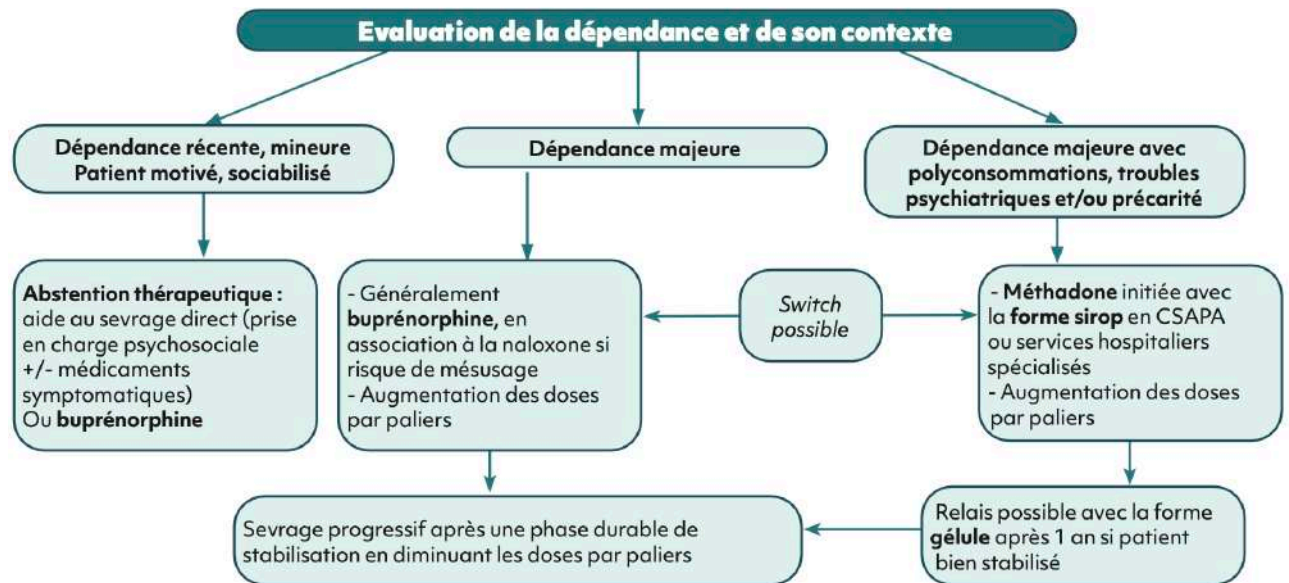


Figure 16 : Arbre décisionnel lors de l'initiation d'un TSO (66)

La prise initiale d'un TSO doit se faire à l'apparition des premiers signes de manque.

- Lors de la phase d'initiation de buprénorphine, sa posologie journalière initiale est de 4 à 8 mg par voie sublinguale. Lors des deux premières semaines de traitement, tous les un à trois jours, la posologie journalière sera réévaluée. Elle pourra être majorée par palier de 2 à 4 mg. C'est ce qu'on appelle la phase d'adaptation.

Après 15 jours de traitement, on parle de phase de stabilisation. Le patient devrait avoir atteint une posologie journalière qui se situe entre 8 et 12 mg (la posologie journalière maximale étant de 24 mg). Cette phase se caractérise par l'arrêt de la consommation des opiacés à l'origine de la dépendance (67).

En cas de risque de mésusage de la buprénorphine, l'association buprénorphine/naloxone sera alors indiquée aux mêmes posologies journalières, en respectant les mêmes paliers que lors de l'initiation de buprénorphine seule.

- Lors de la phase d'initiation de la méthadone, sa posologie journalière initiale est de 10 à 40 mg, obligatoirement sous forme de suspension buvable. Au cours des deux premières semaines de traitement, tous les un à trois jours, la posologie journalière sera réévaluée. Elle pourra être augmentée par palier de 5 à 10 mg sans dépasser 50% de la dose initiale par semaine.

Au delà de ces deux premières semaines, il s'agit de la phase de stabilisation. La dose moyenne journalière de méthadone se situera entre 60 et 100 mg. Au cours de la première année, la forme galénique de la méthadone sera obligatoirement sous forme de solution buvable unidose. Une fois stabilisé, et avec accord du CSAPA ou du service d'addictologie en charge du patient, la forme gélule pourra être prescrite.

Il existe un traceur, le D-Xylose, dosé de manière mensuelle dans les urines du patient. Ce traceur permet d'établir une bonne observance ou non, quant au traitement de substitution par méthadone. Ainsi, on s'assure que le produit est consommé par voie orale et ne fait pas objet de mésusage ou de revente. Ce qui est indispensable pour un éventuel passage à la forme gélule.

Un switch entre les deux molécules est envisagé lorsque le patient ne se stabilise pas avec la buprénorphine ou la méthadone, ou bien qu'il consomme à nouveau la ou les substances à l'origine de sa dépendance. Dans ce cas le changement se fait après arrêt du TSO initial, dès l'apparition des signes de sevrage et ce de manière progressive telle que mentionnée précédemment (64).

3.3.3 Cas particuliers

3.3.3.1 Femme enceinte ou allaitante

Au cours d'une grossesse chez une femme sous TSO, un syndrome de sevrage peut déjà apparaître *in utero* : l'arrêt ou la diminution brutale de substituts sont dangereux et proscrits (risque de sevrage fœtal *in utero* avec risque de MFIU).

Compte tenu du bénéfice maternel et foetal, l'utilisation d'un TSO est possible au cours de la grossesse, quel qu'en soit le terme. Cependant le suivi doit être pluridisciplinaire associant l'addictologie à la néonatalogie.

Le traitement de substitution franchissant la barrière placentaire, des signes de manque peuvent apparaître chez le nouveau né (nervosité, insomnie, hypertonie voire convulsions, troubles digestifs et plus rarement respiratoires).

Pour établir le diagnostic de syndrome de sevrage chez un nouveau né, il existe deux référentiels :

- Le score de Lipsitz (Annexe 2), peut aller de 0 à 20. Son auteur recommande de le réaliser deux fois par jour, 1h30 après un repas. Un score supérieur à 4 amène au diagnostic de syndrome de sevrage néonatal.

- Le score de Finnegan (Annexe 3), peut aller de 0 à 38. Son auteur préconise de le coter 2h après la naissance puis toutes les 4 à 6 heures si le score reste strictement inférieur à 8. S'il est supérieur un traitement médicamenteux va être mis en place (les molécules utilisées de la première intention à la dernière sont : le chlorhydrate de morphine, la méthode, la clonidine ou encore la buprénorphine).

La prise en charge d'un nouveau né à risque de développer un syndrome de sevrage se base sur le nursing (environnement calme, stimulation minimale, éclairage faible, peau à peau, allaitement encouragé) (68).

L'allaitement maternel peut être envisagé chez les patientes traitées par la buprénorphine, après évaluation des facteurs de risque comme la posologie ou prise d'autres substances. En effet, de très petites quantités de buprénorphine et de ses métabolites passent dans le lait maternel.

L'allaitement maternel est plus discutable avec la méthadone. Le passage dans le lait maternel est plus important, mais il pourrait prévenir ou atténuer, chez le nouveau-né, la survenue d'un syndrome de sevrage.

3.3.3.2 Milieu carcéral

En milieu carcéral, la continuité des soins est assurée dans le respect de la déontologie et de la législation. La dispensation de TSO est le principal outil de réduction des risques d'infection virale (VIH, VHB, VHC) (64).

Pour chaque établissement, un CSAPA est référent. Le repérage des problématiques addictives se fait dès l'entrée en prison du détenu par le biais d'une visite médicale. A la suite de cet entretien une instauration de TSO peut se faire au sein de l'établissement pénitentiaire selon le protocole décrit précédemment.

Le CSAPA référent s'assure que l'organisation des soins en milieu carcéral et prévoit des modalités adaptées de repérage des risques de syndrome de sevrage et de manque, ainsi que des protocoles de prise en charge adaptés.

Le CSAPA référent contribue à la formation des équipes de soins en milieu pénitentiaire ainsi que des agents qui y travaillent (les surveillants notamment).

La généralisation des consultations d'addictologie permettent de préparer le relais des soins en ville et la sortie des détenus. Le détenu est préparé à la gestion autonome de son traitement et à son organisation à l'extérieur de la prison.

Par ailleurs, lors d'une garde à vue, le médecin doit assurer la continuité des soins et prévenir un syndrome de sevrage chez les patients traités par TSO (69).

Après avoir détaillé la prise en charge diagnostique et thérapeutique, nous allons mettre en évidence les rôles du pharmacien d'officine dans la prévention et la dispensation des TSO aux patients souffrant de dépendance aux opioïdes.

Enfin, nous le mettrons en pratique à partir d'une prescription rencontrée à l'officine.

QUATRIEME PARTIE : ROLES DU PHARMACIEN D'OFFICINE

1. Prévention

1.1 Dépistage d'un mésusage d'antalgiques opioïdes avec l'échelle POMI

Lors de la dispensation d'antalgiques opioïdes dans la prise en charge de douleurs chroniques, le pharmacien d'officine dispose d'outils comme l'échelle POMI (Tableau 3). Ce questionnaire peut s'effectuer avec l'accord du patient au comptoir.

	Répondez le plus spontanément possible à ces 6 questions sur vos médicaments antalgiques	
Vous arrive-t-il de prendre plus de médicaments (c'est-à-dire une dose plus importante) que ce qui vous est prescrit ?	Oui	Non
Vous arrive-t-il de prendre plus souvent vos médicaments (c'est-à-dire raccourcir le temps entre deux prises) que ce qui est prescrit ?	Oui	Non
Vous arrive-t-il de faire renouveler votre traitement contre la douleur plus tôt que prévu ?	Oui	Non
Vous arrive-t-il de vous sentir bien ou euphorique après avoir pris votre médicament antalgique ?	Oui	Non
Vous arrive-t-il de prendre votre médicament antalgique parce que vous êtes tracassé ou pour vous aider à faire face à des problèmes autres que la douleur ?	Oui	Non
Vous est-il arrivé de consulter plusieurs médecins y compris les services d'urgence pour obtenir vos médicaments antalgiques	Oui	Non
Score total		

Tableau 3 : Echelle POMI (48)

Chaque réponse OUI apporte 1 point et chaque réponse NON n'apporte aucun point. La somme des points (entre 0 et 6) permet de calculer le score. Un score supérieur ou égal à 2 est considéré comme positif et objective une situation de mésusage.

Par conséquent, cette échelle permet au pharmacien d'officine de dépister et de prévenir le patient d'un éventuel mésusage d'antalgiques opioïdes. Ceci dans le but de le réorienter vers son médecin traitant afin de réévaluer et d'optimiser sa prise en charge (48).

1.2 Mise à disposition de matériel stérile

L'objectif de cette mise à disposition est d'éviter le partage et la réutilisation du matériel d'injection afin de réduire les complications associées à la voie injectable.

L'accès au matériel d'injection stérile permet de diminuer le risque de transmission virale (VIH, VHC, VHB) lié à l'usage de drogues par voie intraveineuse. C'est un enjeu de santé publique compris dans le programme de réduction des risques et des dommages dans le champ de l'addiction aux opioïdes. Le pharmacien d'officine en est un acteur clé.

Les trousse de prévention dites « pharmaceutiques » sont distribuées par le circuit officinal par les pharmaciens d'officine. Elles sont dispensées au prix unitaire d'un euro (70).

Elles existent sous deux présentations : 1 mL et 2 mL.

- Pour le modèle « 1 ml » (2 injections) : 2 seringues de 1 mL serties, 4 lingettes à la chlorhexidine alcoolique, 2 ampoules d'eau ppi, 2 tampons secs, 2 récipients de chauffe, 2 filtres à membrane, 2 filtres en coton et une notice d'utilisation (Figure 17).



Figure 17 : Kit Exper' 1 mL (71)

- Pour le modèle « 2 ml » (1 injection) : 1 seringue 2,5 ml et 1 aiguille G25, 2 lingettes à la chlorhexidine alcoolique, 1 ampoule d'eau ppi, 1 tampon sec, 1 récipient de chauffe, 1 filtre à membrane, 1 filtre en coton et 1 notice d'utilisation (Figure 18).



Figure 18 : Kit Exper' 2 mL (71)

1.3 Dispensation d'antidotes aux surdoses d'opioïdes

En 2019, 503 décès par surdoses d'opioïdes ont été recensés (70).

Pourtant, il existe un antidote spécifique aux surdoses d'opioïdes qui présente une grande sécurité d'emploi : la naloxone.

Le fait de sensibiliser les patients à risque et leur entourage à son utilisation et à son intérêt est essentiel dans la prévention de surdoses. Dans 70 % des cas, un proche ou un témoin est présent et en capacité d'agir au moment de l'intoxication.

Le pharmacien d'officine compte parmi les professionnels de santé de proximité permettant un accès large et facilité à la naloxone et ainsi, la réduction de la mortalité par surdoses d'opioïdes, qu'il s'agisse d'une utilisation médicamenteuse dans le prise en charge de la douleur ou d'une consommation de drogues illicites.

Il existe deux formes disponibles en officine :

- la naloxone par voie injectable intramusculaire : Prenoxad® 0,91mg/ml en seringue préremplie de 2 mL non soumise à prescription médicale et indiquée uniquement chez l'adulte.

Dès l'apparition de signes d'overdose, une dose initiale de 0,4 mL de Prenoxad® devra être administrée au niveau de la face latérale de la cuisse de préférence. L'injection peut se faire à travers les vêtements. Elle sera à renouveler si la personne victime d'overdose présente moins de 10 respirations par minute, 2 à 3 minutes après la précédente dose (la seringue pré-remplie contient 5 doses graduées).

Chaque boîte de Prenoxad® contient deux aiguilles, la seconde s'utilise dans le cas où la première est souillée, tordue, cassée. Afin d'éviter tout accident d'exposition au sang, la première aiguille ne sera pas recapuchonnée mais simplement dévissée et remise dans la boîte contenant le kit d'injection (Figure 19).



Figure 19 : Kit d'injection Prenoxad® (72)

- 1. Seringue pré remplie**
- 2. 2 aiguilles pour injection intra musculaire**
- 3. Notice d'utilisation**
- 4. Boîte en plastique rigide**

Le pharmacien d'officine remet au patient, en même temps que le kit, une carte patient qui devra être portée en permanence (dans le portefeuille par exemple) et qui reprend les informations nécessaires pour la personne qui le prendra en charge en cas d'overdose (72).

Depuis 2020, son approvisionnement officinal se fait directement auprès des grossistes-répartiteurs.

- La naloxone par voie nasale : Nyxoid® 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose soumise à prescription médicale obligatoire et indiquée à partir de 14 ans.

La dose initiale, en cas d'overdose, est une unidose de 1,8 mg, administrée dans une narine (équivalent à un pulvérisateur nasal).. La pulvérisation sera à renouveler si le patient présente moins de 10 respirations par minute, 2 à 3 minutes après la première dose. Lors de l'administration, la personne en bénéficiant doit être en position allongée.

Chaque boîte de Nyxoid® contient deux pulvérisateurs, une carte patient (que ce dernier devra porter sur lui en permanence), ainsi qu'une notice d'utilisation (Figure 20).



Figure 20 : Kit de Nyxoid®

Son approvisionnement officinal se fait par un dépositaire en charge de la distribution pour Mundipharma SAS : commande signée avec tampon, code RPPS, adresse et nom du pharmacien (70).

La dispensation d'un kit de naloxone doit s'accompagner de messages clés sur :

- les signes évocateurs d'une surdose d'opioïdes
- les facteurs favorisant la survenue d'une surdose
- les propriétés et les modes d'actions de la naloxone

- la conduite à tenir face à une situation nécessitant l'administration de naloxone : appel des secours, utilisation de la naloxone, premiers secours, surveillance après l'administration de naloxone
- le renouvellement du kit de naloxone
- l'information des proches/de l'entourage, en s'appuyant sur des ressources disponibles (brochures, vidéos) afin qu'ils soient en mesure d'utiliser la naloxone.

La naloxone n'a aucun effet chez une personne n'ayant pas consommé d'opioïdes. Il n'y a donc pas de risque à l'administrer en cas de doute sur la ou les substances consommées par la personne suspectée de faire une surdose.

2. Dispensation des TSO

2.1 Analyse réglementaire

Toute prescription de TSO, que ce soit la méthadone (stupéfiant) ou bien la buprénorphine (liste 1, assimilé stupéfiant), doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée. Les ordonnances sécurisées sont des ordonnances qui répondent à des caractéristiques techniques spécifiques : le papier est filigrané de couleur blanc naturel sans azurant optique, les mentions sont pré-imprimées en bleu (numérotation de lot, carré en micro-lettres). A ce jour, il n'y a pas de format dématérialisé de ces ordonnances reconnu en officine.

Sur ces ordonnances doivent figurer le nom du prescripteur, sa signature, sa spécialité, son adresse, son numéro de téléphone ainsi que son numéro RPPS.

Doivent également figurer, la date, le nom et le prénom du patient, la ou les spécialités prescrites, leur dosage et la durée du traitement rédigés en toutes lettres. Le nom de l'officine dans laquelle l'ordonnance sera dispensée doit également y figurer. Le nombre de médicaments prescrits sera noté dans le carré qui figure au bas de l'ordonnance.

Par ailleurs, aucun chevauchement ne sera autorisé sauf mention du prescripteur sur l'ordonnance. Il convient donc de vérifier l'historique patient ainsi que son Dossier Pharmaceutique. Le renouvellement de TSO est interdit.

La dispensation de TSO est systématiquement reportée dans un ordonnancier spécifique aux stupéfiants et assimilés (électronique ou manuscrit). Le numéro d'ordre correspondant sera reporté sur l'ordonnance avec la date de dispensation, la spécialité dispensée, sa forme galénique, son dosage ainsi que la quantité (en unité de prise) dispensée. Le cachet de l'officine y sera également apposé.

Une copie de chaque ordonnance relative à la dispensation de TSO (format papier ou numérique) doit être conservée 3 ans. L'ordonnancier des stupéfiants doit être conservé 10 ans.

Il existe quelques différences en termes de réglementation entre la méthadone et la buprénorphine :

- La méthadone, listée comme stupéfiant, est stockée dans l'armoire des stupéfiants. La présentation à l'officine de l'ordonnance doit s'effectuer dans les 3 jours qui suivent sa rédaction. Si le délai de 3 jours est dépassé, ne sera dispensée que la quantité restante correspondant à la durée du traitement prescrit.

La prescription initiale de méthadone est strictement réservée : aux médecins exerçant dans les CSAPA et aux médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient devra présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance initiale du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant. Le patient devra également présenter au pharmacien d'officine, l'ordonnance initiale du primo-prescripteur en cas de changement de pharmacie d'officine.

La forme sirop est obligatoire lors de l'initiation du traitement et ce, pour une durée d'un an au minimum. La durée de prescription de la forme sirop est limitée à 14 jours avec un fractionnement limité à 7 jours sauf mention spéciale du prescripteur sur l'ordonnance.

Le relais entre la forme sirop et la forme gélule ne peut se faire que par un médecin exerçant dans les CSAPA ou un médecin exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Le médecin généraliste ne peut pas être à l'origine du relais entre la forme sirop et la forme gélule.

La durée de prescription de la forme gélule est limitée à 28 jours avec un fractionnement limité à 7 jours, sauf mention spéciale du prescripteur sur l'ordonnance (74).

- La buprénorphine, liste 1 et assimilé stupéfiant, n'est pas obligatoirement stockée dans l'armoire des stupéfiants. Elle doit être rangée de sorte qu'elle ne soit pas visible ni accessible aux patients dans l'officine.

Le délai de présentation de sa prescription est de 3 mois. Par conséquent, il n'y a pas de déconditionnement. Sa primo prescription est possible par tout prescripteur. Elle peut être prescrite pour une durée maximum de 28 jours et son fractionnement est limité à 7 jours, sauf mention spéciale du prescripteur (73).

2.2 Analyse pharmacologique

2.2.1 Avec la méthadone

Sont contre indiqués :

- le millepertuis, inducteur enzymatique du cytochrome P450 3A4.
La méthadone étant métabolisée par ce cytochrome, une prise concomitante induit une diminution de la concentration plasmatique de méthadone avec risque de syndrome de sevrage.
- les morphiniques agonistes/ antagonistes (la buprénorphine par exemple) et antagonistes partiels (la naloxone par exemple).
Leur association avec la méthadone conduit à une diminution de son effet et par conséquent un syndrome de sevrage.
- les médicaments torsadogènes (citalopram, dompéridone, escitalopram, hydroxyzine, pipéraquline). La méthadone étant elle même torsadogène, leur association majore le risque de troubles du rythme ventriculaire (torsade de pointe).

Leur association est déconseillée avec :

- la consommation d'alcool, car elle majore la sédation du patient et par conséquent majore le risque de dépression respiratoire.
- les benzodiazépines, car elles aussi, majorent la sédation du patient et augmentent le risque de dépression respiratoire.

Un risque de surdosage en méthadone est possible lors de l'instauration d'un traitement de substitution nicotinique, car les goudrons contenus dans la cigarette sont des inducteurs enzymatiques. Lors d'un sevrage tabagique, les patients sous méthadone sont étroitement suivis, notamment leur concentration résiduelle plasmatique en méthadone. En cas d'augmentation significative de cette concentration, le dosage est adapté.

2.2.2 Avec la buprénorphine

Sont contre indiqués :

- la méthadone. Leur association entraîne une compétition entre les deux molécules ce qui provoque une diminution de l'effet de la méthadone par blocage des récepteurs μ . Cette diminution peut occasionner un syndrome de sevrage.
- les antalgiques morphiniques de palier 3 (fentanyl, morphine, oxycodone). Leur association induit une diminution de l'effet antalgique par blocage des récepteurs opioïdes mais également un risque de syndrome de sevrage.

Leur association est déconseillée avec :

- les antalgiques morphiniques de palier 2 (codéine, tramadol), les antitussifs à base de codéine. Pour les mêmes raisons que les antalgiques morphiniques de palier 3, le risque de syndrome de sevrage est moindre mais il reste existant.
- l'alcool. Cela entraîne un risque de sédation important pour le patient.

En plus d'interactions contre indiquées ou déconseillées, l'administration de benzodiazépines et apparentés ou d'autres dépresseurs respiratoires (antitussifs à base de codéine, antihistaminiques anti H1) majore le risque de dépression respiratoire, de coma, voire de décès.

2.3 Conseils associés

Lors de la dispensation de TSO, il est du rôle du pharmacien d'officine de conseiller le patient.

Sur les modalités de prise notamment. Les traitements de substitution s'organisent en une seule prise journalière, à un moment régulier dans la journée. On peut conseiller au patient de le prendre au moment où le manque se fait le plus sentir. Pour éviter les oublis, on peut recommander la programmation d'une alarme, proposer la mise en place d'un pilulier.

La prise de buprénorphine s'effectue en sublinguale. Le patient doit ainsi mettre un voire plusieurs comprimés simultanément sous la langue, la dissolution prend 5 à 10 minutes. La prise de boisson ou d'aliment ne peut se faire avant dissolution complète des comprimés. A noter que l'Orobupré® se dissout en 15 secondes et qu'il est recommandé de déglutir au moins 2 minutes après la prise. Il est indispensable de stocker la buprénorphine hors de portée des enfants.

La prise de méthadone sirop nécessite quelques règles de conservations : le flacon ne peut être conservé ouvert ou à moitié consommé et il ne peut être conservé à une température supérieure à 25°C. Afin d'éviter tout risque d'ingestion accidentelle, les flacons doivent être placés en lieu sûr (ne pas les laisser trainer), il est nécessaire de les tenir hors de portée et de la vue des enfants et de ne pas prendre ce médicament devant les enfants. Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion accidentelle ou de suspicion d'ingestion.

Il est également nécessaire de prévenir le patient quant aux effets indésirables relatifs aux TSO.

En début de traitement, le patient peut ressentir une euphorie, des vertiges, une sédation, des nausées/vomissements, une hypersudation, constipation, dysurie ou encore des oedèmes. Ces effets vont s'estomper progressivement, ce n'est pas signe que le traitement est inefficace, ou encore trop dosé.

Au long terme c'est surtout la constipation et la sédation qui se feront les plus présents. On conseillera au patient de suivre un régime alimentaire adapté avec une consommation régulière en fibres, fruits, légumes. Ainsi qu'une hydratation d'un litre et demi par jour d'eau avec une eau riche en magnésium. Une perte de poids importante au cours du traitement doit conduire à une surveillance attentive pour déceler tout signe de surdosage qui pourrait être entraîné par un relargage soudain de méthadone dans la circulation sanguine.

Quant à la sédation, le patient doit être mis en garde vis à vis des dépresseurs du système nerveux central, tels que l'alcool ou encore les benzodiazépines. Leur prise concomitante va majorer cet effet et peut le mettre en danger notamment en provoquant une hypotension et une détresse respiratoire.

Il est préférable de rappeler au patient les signes en cas de sous dosage (agitation, larmoiements, tremblements, frissons, anxiété) ainsi que les signes en cas de surdosage (respiration ralentie, lèvres bleues, perte de connaissance) du traitement de substitution. En cas de survenue de ces symptômes, lui indiquer de consulter un médecin en urgence. Si les symptômes de surdosage sont manifestes, que la patient perd connaissance, lui et son entourage doivent disposer et savoir administrer un antidote. Il convient donc au pharmacien d'officine d'expliquer la démarche à suivre en cas d'intoxication aiguë, lors de la dispensation d'un antidote, au patient ainsi qu'à son entourage. La remise d'un support papier tel qu'une brochure permet de laisser une trace écrite de ce qui aura été abordé au comptoir.

Le pharmacien d'officine, aujourd'hui prescripteur et administrateur de rappels de vaccins, fait le point avec le carnet de vaccination du patient et propose une mise à jour vaccinale en cas de besoin.

Afin de favoriser l'adhésion au traitement, il peut lui être proposé de fractionner ses dispensations de manière journalière ou hebdomadaire. Ce fractionnement peut être à la demande du médecin comme du patient.

Le rôle du pharmacien d'officine en termes de suivi, se base sur la veille des dispensations de TSO. Si une irrégularité est décelée (le patient revient demander son traitement trop tôt ou plus tard que ce qui est prévu), il convient de l'aborder directement avec lui et d'en déterminer l'origine. Il faut rappeler au patient qu'un arrêt du traitement ne peut se faire sans avis médical.

S'il apparaît que le dosage n'est plus adapté, qu'un mésusage est à l'origine de la perte d'adhésion au traitement, que l'état du patient éveille une inquiétude quant à sa santé mentale ou physique, le prescripteur doit être immédiatement mis au courant.

Favoriser l'interprofessionalité fait également partie du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient dépendant aux opioïdes.

3. Cas pratique à l'officine

Nous allons maintenant commenter une prescription de TSO rencontrée au sein de l'officine (Annexe 4).

Que sait-on du patient ?

Mr X. est un patient habituel de l'officine. Il est âgé de 42 ans, sa consommation d'héroïne remonte à dix ans. Il a suivi une cure de désintoxication en CSAPA, où lui a été prescrit de la buprénorphine. Il a commencé le traitement avec un dosage à 4 mg par jour. Il y a environ trois ans, il a décidé avec son médecin traitant de diminuer progressivement son traitement afin de réduire les effets de somnolence qui le gênent dans l'accomplissement de son travail.

Recevabilité :

Il s'agit d'une ordonnance sécurisée prescrite par un médecin généraliste, y figurent son nom, son adresse, son n° de téléphone, son n°AM, son RPPS et sa signature manuscrite.

Sont également notés : la date, les nom et prénom du patient.

Le nom du médicament prescrit, son dosage, sa posologie et la durée du traitement sont inscrits en toutes lettres. Le double carré dans lequel figure le nombre de lignes de médicaments prescrits est complété. La pharmacie dans laquelle l'ordonnance doit être dispensée est identifiée.

Le Subutex® est un médicament pouvant être prescrit par un médecin généraliste.

Le médecin fait mention d'une délivrance unique, par conséquent les 28 jours de traitement seront dispensés en une fois. Ici le chevauchement est possible, de ce fait, le traitement peut être dispensé malgré une prescription précédente inférieure à 28 jours.

Pour éviter le décès lié au surdosage de Subutex®, le médecin doit prescrire également un antidote (la naloxone) ce qui n'est pas le cas sur l'ordonnance.

Au vu de tous ces éléments nous pouvons dire que l'ordonnance est recevable.

Points d'attention :

Il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite avec un risque de surdosage. La question de l'antidote doit alors être abordée, le patient en possède-t-il un ? Sait-il correctement l'utiliser ?

Par ailleurs, il s'agit ici d'un médicament assimilé stupéfiant, par conséquent, seront annotés : la spécialité délivrée, sa quantité, son dosage, le numéro d'ordonnancier et le cachet de la pharmacie.

Il convient de consulter son historique et son Dossier Pharmaceutique, pour vérifier d'éventuelles interactions médicamenteuses notamment avec les déprimeurs du système nerveux central.

Pathologie :

Le Subutex® est prescrit dans le cadre d'une désintoxication aux opiacés. Ce dont souffre Mr X.

Particularités :

Le Subutex® dosé à 0,4 mg est à prendre en une prise journalière. Il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs μ . La dose d'entretien est généralement de 8 à 12 mg par jour. Ici, le patient est stabilisé avec 0,4 mg par jour, en accord avec son médecin. Sont contre indiqués les antalgiques opioïdes forts ainsi que la méthadone. Une vigilance est nécessaire quant à l'association de la buprénorphine avec des médicaments à visée sédatrice.

Optimisation et observance :

La prise de Subutex® est journalière. Les comprimés doivent être placés sous la langue. Il se dissolvent en 5 à 10 minutes. Aucune prise de boisson ou d'aliments ne doit être effectuée avant dissolution complète des comprimés. Il est conseillé de prendre le traitement de substitution au moment de la journée où le manque se fait le plus ressentir.

Renseignements au patient :

Le patient est sous traitement depuis de nombreuses années. Cependant il est toujours bénéfique pour sa prise en charge de lui rappeler les signes de sous dosage et les signes de surdosage du traitement. De lui déconseiller l'automédication pour éviter les interactions avec le Subutex® notamment la majoration de l'effet sédatif, qui pourrait mener à une dépression respiratoire.

La prise d'alcool ainsi que la conduite automobile lui est déconseillée.

Mr X. vit une semaine sur deux avec ses enfants, son traitement doit être rangé dans un endroit où ces derniers n'ont pas accès et ne pas prendre son comprimé en leur présence.

Concernant les effets indésirables du traitement au long terme, il lui est conseillé d'adopter un régime alimentaire riche en fibres, en fruits et en légumes et de boire au moins un litre et demi d'eau par jour afin d'éviter la constipation.

En cas d'arrêt du tabac, il convient de prévenir le médecin qui lui prescrit son traitement.

Témoin de suivi :

Le poids du patient doit être surveillé. En cas de perte ou de prise de poids conséquente, la réévaluation du dosage de Subutex® doit être envisagé.

Un suivi psychologique est indispensable dans la prise en charge d'un patient souffrant de dépendance aux opioïdes.

Les fonctions rénales et hépatiques doivent également faire l'objet d'un suivi, via un bilan sanguin (Gamma GT, transaminases, clairance de la créatinine, DFG).

Conclusion

Le pharmacien d'officine joue un rôle central dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes. En effet, les traitements de substitution dispensés en officine nécessitent une surveillance particulière et leur dispensation est très encadrée tant d'un point de vue législatif que médical.

Le pharmacien d'officine se doit de participer à l'adhésion du patient à son traitement.

Pour la favoriser, il intervient à différents niveaux.

Il est acteur en termes de prévention, il prévient notamment et surtout les complications que la consommation d'opioïdes induit. Notamment les complications que provoque l'usage d'opioïdes par voie injectable, ou encore le risque d'overdose avec la dispensation de naloxone.

Il accompagne le patient dans la prise de son traitement de substitution, en restant attentif au rythme des dispensations, aux conseils qui leur sont associés ainsi qu'à la gestion de leurs effets indésirables.

Par ailleurs, il est impliqué dans le suivi du patient, en collaborant de manière étroite avec son médecin traitant.

C'est principalement sur l'interprofessionnalité que des points restent à améliorer, il n'y a pas, à ce jour, assez de communication entre les différents acteurs médicaux impliqués dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes. Provoquant mésusage, sous ou sur dosage de TSO, mais également vente illicite, et alimentant ce phénomène d'addiction.

Pour remédier à ce problème, la mise en place d'une application sécurisée permettant aux prescripteurs et pharmaciens d'officine de communiquer pourrait être une solution et, par conséquent, une amélioration de la prise en charge des patients souffrant de dépendance aux opioïdes.

ANNEXES

SANTE	
Objectifs	
Actions à entreprendre	Actions réalisées

DEMARCHES ADMINISTRATIVES	
Objectifs	
Actions à entreprendre	

EMPLOI	
Objectifs	
Actions à entreprendre	

LOGEMENT
Objectifs
Actions à entreprendre

JUSTICE
Objectifs
Actions à entreprendre

AUTRE
Objectifs
Actions à entreprendre

REMARQUES :

Annexe 2

Signes	Score			
	0	1	2	3
Trémulations / activité musculaire des membres	Non / normale	Faible augmentation par des stimulations ou lorsque le nouveau-né a faim	Augmentation modérée ou forte au repos, calmée par l'alimentation ou le berçage	Augmentation forte ou continue au repos +/- mouvements de type convulsif
Irritabilité (cris excessifs)	Aucune	Faible augmentation	Modérée à forte lors de stimulations ou lorsque le nouveau-né a faim	Forte même au repos
Réflexes	Normaux	Augmentés	Très augmentés	/
Selles	Normales	Diarrhée mais fréquence normale	Diarrhée plus de 8 fois par jour	/
Tonus musculaire	Normal	Augmenté	Rigidité	/
Lésions cutanées	Aucune	Rougeur des genoux et coudes	Erosions	/
Fréquence respi . (/min)	< 55	55 – 75	76 – 95	/
Eternuements répétés	Non	Oui	/	/
Baillements répétés	Non	Oui	/	/
Vomissements	Non	Oui	/	/
Fièvre	Non	Oui	/	/

Tableau relatif au calcul du score de Lipsitz (76)

Annexe 3 :

	Signes et symptômes	Score
Troubles du système nerveux central	Cri aigu excessif	2
	Cri aigu excessif continu	3
	Durée de sommeil entre les repas < 1h	3
	Durée de sommeil entre les repas < 2h	2
	Durée de sommeil entre les repas < 3h	1
	Réflexe de Moro hyperactif	2
	Réflexe de Moro très hyperactif	3
	Trémulations légères provoquées	1
	Trémulations sévères provoquées	2
	Trémulations légères non provoquées	3
	Trémulations sévères non provoquées	4
	Hypertonie	2
	Excoriations (1 point par localisation : nez, genoux, orteils, talons)	1
	Mouvements myocloniques	3
	Convulsions généralisées	5
Troubles métaboliques, vasomoteurs, respiratoires	Transpiration	1
	37.2 ° C < Température < 38.2 ° C	1
	Température > 38.3 ° C	2
	Bâillement fréquent	1
	Marbrures	1
	Encombrement nasal (reniflements)	1
	Eternuements (> 3 – 4 / intervalle)	1
	Battement des ailes du nez	2
	Rythme respiratoire > 60 / min	1
	Rythme respiratoire > 60 / min + tirage	2
Troubles gastro-intestinaux	Succion excessive	1
	Difficultés d'alimentation	2
	Régurgitations	2
	Vomissements en jet	3
	Diarrhée + (selles molles)	2
	Diarrhée ++ (selles liquides)	3

Tableau relatif au calcul du score de Finnegan (76)

Annexe 4 :

DR
01 -
20 r
591



Conventionné

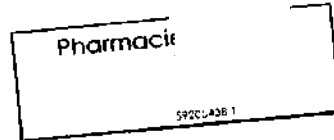
591998430

00 1 23 1
CAB CONV ZISD IK



12/06/2023
Prescriptions relatives au traitement de l'affection de longue durée reconnue (liste ou hors liste)
(AFFECTION EXONERANTE)

Subutex zéro virgule quatre milligrammes
deux comprimés par jour pendant vingt huit jours
Non substituables (MTE)
Delivrance unique
chevauchement possible



Delivré le 17 juin 2023
comprisant six gelules Subutex
zéro quatre milligrammes

Pharmacie



Prescriptions SANS RAPPORT avec l'affection de longue durée
(MALADIES INTERCURRENTES)

3P51617920010



Bibliographie

1. Rapport mondial sur les drogues 2023 UNODC (consulté le 29 juillet 2023) https://www.unodc.org/res/WDR-2023/Special_points_F.pdf
2. Surdoses d'opiacés Rapport de 2021, OMS (consulté le 29 juillet 2023) <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>
3. Crise des opioïdes : une étude exploratoire mondiale à partir de la base de pharmacovigilance de l'OMS (consulté le 29 juillet 2023) <https://www.addictaide.fr/crise-des-opioides-une-etude-exploratoire-mondiale-a-partir-de-la-base-de-pharmacovigilance-de-loms/>
4. Méfaits associés aux opioïdes et aux stimulants au Canada - 2023 (consulté le 29 juillet 2023) <https://sante-infobase.canada.ca/mefaits-associes-aux-substances/opioides-stimulants>
5. État des lieux sur le fentanyl et les fentanylloïdes en France - OFDT 2021 (consulté le 30 juillet 2023) https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=32273
6. DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances) - Principaux résultats enquête DRAMES 2020 (consulté le 30 juillet 2023) <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/11/Resultats-DRAMES-2020.pdf>
7. L'offre de stupéfiants en France en 2021, OFDT 2022 (consulté le 30 juillet 2023) https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DI_21bil.pdf
8. Les nouveaux usages de l'héroïne - OFDT 2002 https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=8574
9. Drogues et addictions, données essentielles, OFDT 2019 (consulté le 30 juillet 2023) <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/DADE2019.pdf>
10. Opioïdes : état des lieux sur les usages et mésusages en France et au Québec, OFDT 2022 (consulté le 30 juillet 2023) https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/Matinale_2022-14-12_Anna_NDiaye_V3.pdf
11. Principes généraux d'utilisation des médicaments opioïdes HAS 2022 (consulté le 3 août 2013)

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/principes_generaux_dutilisation_des_medicaments_opioides_-_fiche.pdf

12. Une crise des opioïdes en France? SWAPS n°92-93 2020 (consulté le 3 août 2023)

<https://vih.org/20200123/une-crise-des-opioides-en-france/>

13. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. ANSM 2019. (Consulté le 3 août 2023)

14. Décès Toxiques par Antalgiques Résultats - ANSM 2020 (consulté le 3 août 2023)

<https://ansm.sante.fr/uploads/2022/11/09/plaquette-dta-2020-v2-2.pdf>

15. Harrison ML, Walsh TL - The effect of a more strict 2014 DEA schedule designation for hydrocodone products on opioid prescription rates in the United States - Clin Toxicol 2019, 57, 1064-72 (consulté le 3 août 2023)

16. Bon usage des médicaments opioïdes : antalgie, prévention et prise en charge du trouble de l'usage et des surdoses - HAS 2022 (consulté le 5 août 2023)

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/argu_opioides.pdf

17. Bien utiliser les médicaments antalgiques contre la douleur 2022 (consulté le 4 août 2023)

<https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/utiliser-recycler-medicaments/utiliser-antalgiques>

18. Les usages détournés de médicaments codéinés par les jeunes, OFDT, 2017 (consulté le 4 août 2023)

<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxax7v2.pdf>

19. Quels sont les risques sanitaires associés à la consommation de drogues illicites ? 2022 (consulté le 4 août 2023)

[https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/drogues-illicites/articles/quels-sont-les-risques-sanitaires-associes-a-la-consommation-de-drogues-illicites#:~:text=Le risque infectieux&text=L'injection par voie intraveineuse,intraveineuses](https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/drogues-illicites/articles/quels-sont-les-risques-sanitaires-associes-a-la-consommation-de-drogues-illicites#:~:text=Le%20risque%20infectieux&text=L'injection%20par%20voie%20intraveineuse,intraveineuses) (opiacés ou stimulants).

20. Autres drogues – Les complications des opiacés. Addictaide 2023 (consulté le 5 août 2023)

<https://www.addictaide.fr/opiaces/les-complications-des-opiaces/>

21. Syndrome des opiacés SFMU 2017 (consulté le 5 août 2023)
<https://www.sfm.org/toxin/SYNDROME/OPIACE.HTM>
22. Prescription des antalgiques stupéfiants en France - 2021 (consulté le 5 août 2023)
https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/06/Bulletin_18_ASOS.pdf
23. Dictionnaire de l'Académie de Médecine 2023 (consulté le 5 août 2023)
<https://www.academie-medecine.fr/dictionnaire/>
24. Gomez.G - 2023 - Opium, opiacés, opioïdes. (consulté le 9 août 2023)
<https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille4/OPIUM.htm>
25. Maldonado R. - Ann Pharm Fr. 2010, 68, 3-11. Le système opioïde endogène. (consulté le 9 août 2023)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3444724/#:~:text=Le système opioïde endogène représente,par l'ensemble des drogues.>
26. Les récepteurs à sept domaines transmembranaires : physiologie et pathologie de la transduction INSERM 1995 (consulté le 12 août 2023)
https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2218/MS_1995_3_382.pdf?sequence=1&isAllowed=y
27. Pessiglione M. - Comment le cerveau motive le comportement: du circuit de la récompense au système des valeurs - Bull Acad Natl Med, 2014, 198, 1283-96.
28. Que nous dit la science des addictions ? Drogues, infos, services (consulté le 12 août 2023)
<https://www.drogues.gouv.fr/que-nous-dit-la-science-des-addictions>
29. Dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. Version 2017 (Consulté le 12 août 2023)
<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Pharmacophore>
30. Neurobiologie de la dépendance : Le Faisceau du plaisir et de la récompense - ENS Lyon, 2006 (consulté le 12 août 2022)
<http://acces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/drogues/html/dependance.htm>
31. Neurotransmetteurs et substances psychoactives 7 - MAAD Digital 2021 (consulté le 12 août 2023)
<https://www.maad-digital.fr/dossiers/neurotransmetteurs-et-substances-psychoactives-7-opioides>

32. Comprendre les mécanismes neurobiologiques, Addictaide, 2016 (consulté le 13 août 2023)
<https://www.addictaide.fr/comprendre-les-mecanismes-neurobiologiques/>
33. Les addictions, Fédération de la recherche sur le cerveau, 2012 (consulté le 12 août 2023)
<https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-addictions/>
34. Addiction : du plaisir à la dépendance - INSERM 2020 (consulté le 13 août 2023)
<https://www.inserm.fr/dossier/addictions/#:~:text=Des facteurs individuels,masculin constituent des vulnérabilités spécifiques.>
35. Facteurs de risque, Facteurs de protection, MILDECA (consulté le 13 août 2023)
<https://www.drogues.gouv.fr/facteurs-de-risque-facteurs-de-protection>
36. Motivations et facteurs de vulnérabilité, jeunes et addictions, OFDT 2014
<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/JADpartie3.pdf>
37. Mendrek A. - Existe-t-il des différences entre les hommes et les femmes en ce qui concerne les problèmes de toxicomanie ? Santé mentale au Québec 2014, 39, 57-74
38. Opiacés – Comprendre l'addiction aux opiacés, Addictaide 2022 (consulté le 13 août 2023)
<https://www.addictaide.fr/opiaces/comprendre-laddiction-aux-opiaces/>
39. Les dessous de la crise des opioïdes au Canada - Radio Canada 2018 (consulté le 6 septembre 2023)
<https://ici.radio-canada.ca/nouvelles/special/2018/11/opioides-purdue-pharma-oxycontin-canada/>
40. Spilka S. et Beck F. - Retour sur 20 ans de quantification des usages de drogues chez les adolescents - *Psychotropes*, 2021, 27, 65-86 (Consulté le 6 septembre 2023)
41. Paitraud D. - Vidal Actualités, 2016 - Nette augmentation de l'usage détourné de prométhazine et de codéine : mise en garde de l'ANSM (consulté le 6 septembre 2023)
<https://www.vidal.fr/actualites/19291-nette-augmentation-de-l-usage-detourne-de-promethazine-et-de-codeine-mise-en-garde-de-l-anism.html>
42. Centre d'addictovigilance de Paris - APHP (consulté le 10 septembre 2023)
<https://addictovigilance.aphp.fr/glossaire/>

43. Morel A. - Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie - Boulogne Le Flyer HS, 2004, 3-2 (consulté le 10 septembre 2023)
<https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/comorbidites/comorbidites-psychiatriques/167-troubles-psychiatriques-associes-a-la-toxicomanie.html>
44. Fiche technique consommation d'opiacés pendant le grossesse - Périnatalité et addictions du Languedoc Roussillon 2015 (consulté le 10 septembre 2023)
<http://www.nglr.fr/images/naitre/pdf/referentiels/addictions/FICHE-TECH-opiacs-et-grossesse.pdf>
46. Robinet S. Serrie A. Astuc N. - Opioïdes et risques addictifs. Quelle est la situation en France ? Que faire pour limiter les risques ? - Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement - 2019 - 20,2 - 45-50 (consulté le 10 septembre 2023)
https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/opioides_et_risques_addictifs_France.pdf
47. Diagnostic du trouble de l'usage d'opioïdes, HAS, 2022 (consulté le 15 septembre 2023)
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/diagnostic_du_trouble_de_lusage_dopioides_-_fiche.pdf
48. Dépendance aux analgésiques opioïdes, SFAP, 2016 (consulté le 15 septembre 2023)
https://sfap.org/system/files/dr_hanna_eid.pdf
49. Classification des conduites addictives - Association nationale de prévention en alcoologie et addictologie, 2019 (consulté le 15 septembre 2023)
<https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2021/02/Fiche-Reperes-Classifications-conduites-addictives.pdf>
50. La participation des usagers dans les établissements médico-sociaux relevant de l'addictologie - ANESM 2010 (consulté le 20 septembre 2023)
https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/reco_addictologie_anesm.pdf

51. Analyse des données des rapports d'activité des CSAPA OFDT 2018 (consulté le 21 septembre 2023).

<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxcpya.pdf>

52. Etapes d'accompagnement et de soins en CSAPA, ANPAA 2019 (consulté le 21 septembre 2023).

<https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2021/02/Fiche-Reperes-CSAPA-Etapes-accompagnement-et-soins-Temporalite-et-fin-de-suivi.pdf>

53. CSAPA : Les Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, COREVIH 2014 (Consulté le 21 septembre 2023).

<https://www.corevih-idfnord.fr/glossary/csapa-les-centre-de-soins-d-accompagnement-et-de-prevention-en-addictologie/>

54. CAARUD : Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues, COREVIH 2014 (consulté le 21 septembre 2023).

<https://www.corevih-idfnord.fr/glossary/caarud-les-centres-d-accueil-et-d-accompagnement-a-la-reduction-des-risques-pour-usagers-de-drogues/>

55. Pratiques professionnelles dans les Consultations Jeunes Consommateurs, Fédération Addiction 2012 (consulté le 21 septembre 2023).

https://intervenir-addictions.fr/wp-content/uploads/2014/02/26_guidefinalCJCweb.pdf

56. Les CSAPA et CAARUD , Solidarité usagers psy (consulté le 21 septembre 2023)

<https://www.solidarites-usagerspsy.fr/se-soigner/structures-medicales-et-medico-sociales/csapa-et-caarud-pour-les-problemes-addictifs/>

57. Les dispositifs de soins en addictologie, MILDECA, 2023 (consulté le 24 septembre 2023).

<https://www.drogues.gouv.fr/le-dispositif-de-soins-en-addictologie-0>

58. Vers qui orienter ? Intervenir Addiction, 2023 (consulté le 24 septembre 2023).

<https://intervenir-addictions.fr/orienter/vers-qui-orienter/>

59. Les MSP, ARS des Hauts de France 2023 (consulté le 1 octobre 2023).

[https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/les-maisons-de-sante-pluriprofessionnelles-msp`](https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/les-maisons-de-sante-pluriprofessionnelles-msp)

60. Premier accueil - Premier entretien en CSAPA, ANPAA, 2013 (consulté le 1 octobre 2023).

<https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2021/02/Guide-repere-Premier-accueil-premier-entretien-en-CSAPA.pdf>

61. La prise en charge de troubles addictifs, AMELI, 2022 (consulté le 1 octobre 2023)
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/addictions/prise-en-charge>
62. Fond G., Ducasse D., Attal - Appliquer quelques concepts simples de l'entretien motivationnel dans la pratique psychiatrique au quotidien - PSN, 2012, 10, 51-62.
<https://doi.org/10.3917/psn.101.0051>
63. Les TCC, Psycom Santé Mentale Info , 2018 (consulté le 2 octobre 2023)
https://www.addictaide.fr/wp-content/uploads/2018/05/Therapie_comportementale_et_cognitive_TCC_maj_04_2018_WEB.pdf
64. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution), Vidal, 2023 (consulté le 2 octobre 2023)
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dependance-aux-opiaces-traitement-de-substitution-1696.html#prise-en-charge>
65. Naloxone (chlorhydrate) 1,8 mg solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose, Vidal, 2023 (consulté le 2 octobre 2023)
<https://www.vidal.fr/medicaments/nyxoid-1-8-mg-sol-p-pulv-nasal-en-recipient-unidose-187165.html>
66. La dépendance aux opiacés, Mon Pharm, 2021, Livret de formation n°3393, 6-8.
67. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution, HAS, 2006 (consulté le 2 octobre 2023)
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_2
68. Prise en charge en cas de consommation maternelle de substances psychoactives, réseau périnatal Lorrain, 2020 (consulté le 2 octobre 2023)
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiureC3ntyBAxUfTKQEHQeyAN0QFnoECB4QAQ&url=https://www.reseaperinatallorrain.fr/app/download/33141698/Recos+substances+psycho+actives+V+26_05_20.pdf&usg=AOvVaw1QOmNSVpnoUVg-C2VARqi&opi=89978449
69. CSAPA « référant carcéral », ANPAA, 2015 (consulté le 2 octobre 2023)
<https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2021/02/Guide-reperes-CSAPA-referent-carceral.pdf>

70. Le pharmacien d'officine acteur de la Réduction des Risques et des Dommages , ONDP , 2023 (consulté le 16 octobre 2023)

<https://srae-addicto-pdl.fr/wp-content/uploads/2023/02/reduction-des-risques-et-des-dommages-dans-le-champ-de-l-addiction-aux-opioides-document-professionnel-1.pdf>

71. Les nouvelles trousse de prévention destinées à la réduction des risques , Direction Générale de la Santé, 2023 (consulté le 16 octobre 2023)

https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_de_presentation_trousses_de_prevention.pdf

72. Comment réagir en cas d'overdose aux opioïdes ? Laboratoire Ethypharm 2023 (consulté le 20 octobre 2023)

<https://www.prenoxad.fr/downloads/prenoxad-brochure-patient-19.pdf>

73. Fiche pratique Subutex 8mg - Meddispar - 2016 (consulté le 20 octobre 2023)

[https://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-8-B-7/\(type\)/name/\(value\)/subutex/\(cip\)/3400933943998#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-8-B-7/(type)/name/(value)/subutex/(cip)/3400933943998#nav-buttons)

74. Fiche pratique Méthadone AP-HP 40mg - Meddispar - 2023 (consulté le 20 octobre 2023).

[https://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-40-B-7/\(type\)/name/\(value\)/methadone/\(cip\)/3400938050813#nav-buttons](https://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-40-B-7/(type)/name/(value)/methadone/(cip)/3400938050813#nav-buttons)

75. Document individuel d'accompagnement - CSAPA Rimbaud (consulté le 20 octobre 2023)

<https://www.centre-rimbaud.fr/wp-content/uploads/2018/06/centre-rimbaud-document-individuel-daccompagnement-2018.pdf>

76. Prise en charge en cas de consommation maternelle de substances psychoactives - Réseau périnatal Lorrain 2020 (consulté le 20 octobre 2023)

https://www.reseaperinatalloirain.fr/app/download/33141698/Recos+substances+psycho+actives+V+26_05_20.pdf&usg=AOvVaw1QOmNSVpnoUIVg-C2VARqi&opi=89978449

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2023 / 2024

Nom : SCHERBAUM
Prénom : Magali

Titre de la thèse : Les rôles du pharmacien d'officine dans la prise en charge de la dépendance aux opioïdes

Mots-clés : Opioïdes - Opiacés - Dépendance - Addiction - Prévention - Pharmacien - Officine Sevrage - Prise en charge - Traitements de substitution - Héroïne - Morphine - Codéine

Résumé : La dépendance aux opioïdes est un phénomène qui se répand de manière progressive à l'échelle mondiale et notamment sur le territoire français. L'apparition des traitements de substitution au début des années 2000 a permis de mieux prendre en charge cette problématique d'addiction. Prise en charge dans laquelle le pharmacien d'officine joue un rôle central. Pour le démontrer, nous exposons dans une première partie l'état des lieux de la consommation d'opioïdes à l'échelle mondiale et nationale. Ensuite, nous abordons certaines définitions clés, ainsi que la physiopathologie de la dépendance. En troisième partie, nous détaillons le diagnostic et la prise en charge thérapeutique relative à l'addiction aux opioïdes. Pour terminer, nous expliquons les rôles du pharmacien d'officine en termes de prévention, de prise en charge et dans le suivi de patients souffrant de dépendance aux opioïdes.

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Monsieur Jean-Louis Cazin, Professeur de pharmacologie et Pharmacie clinique à la Faculté de pharmacie (Université de Lille), Docteur ès Sciences pharmaceutiques, Directeur du Centre de Pharmacologie et Pharmacie Clinique en Cancérologie au Centre Oscar Lambret de Lille (Centre de Lutte contre le Cancer des Hauts-de-France), Président du Conseil Scientifique de la Société Française de Pharmacie Oncologique

Assesseur : Monsieur Thierry Dine, Professeur de Pharmacie clinique, Praticien Hospitalier Groupe Hospitalier Loos Haubourdin

Membre extérieur : Madame Sylvia Desmazières
Pharmacien Adjoint à la pharmacie Mailliet à Lambersart