

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2022

THESES 2022 / TOU3 / 2003

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

Johanna Heinrich

**LA BUPRÉNORPHINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ADDICTION AUX OPIOIDES :
ÉVOLUTION DES FORMES GALÉNIQUES**

10 février 2022

Dirigée par Madame le Professeur Anne ROUSSIN

JURY

Président : Monsieur le Professeur Daniel CUSSAC
1er assesseur : Madame le Docteur Maryse LAPEYRE-MESTRE
2ème assesseur : Madame le Docteur Adeline JULLIEN



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitolo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUIMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique



Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------



REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse :

A Madame le Professeur Anne Roussin,

Mes sincères remerciements et toute ma gratitude pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour m'avoir aidé dans le choix de mon sujet et de m'avoir accordé un soutien indéfectible. J'espère que mon travail est à la hauteur de la confiance que vous m'avez témoignée. Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Au président du jury :

A Monsieur le Professeur Daniel Cussac,

Mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en ayant accepté de présider le jury de soutenance de ma thèse. Je vous exprime ici toute ma reconnaissance pour l'intérêt porté à mon travail.

Aux membres du jury :

A Madame le Docteur Maryse Lapeyre-Mestre,

Je suis très honorée de votre présence parmi les membres de ce jury.
Je vous remercie de l'attention et de l'expertise apportées dans le jugement de mon travail.

A Madame le Docteur Adeline Jullien,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury ainsi que pour l'attention portée à mon travail.



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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



TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	3
SERMENT DE GALIEN.....	4
TABLE DES MATIÈRES	5
TABLE DES FIGURES	7
TABLE DES ANNEXES	8
TABLE DES ABRÉVIATIONS.....	9
INTRODUCTION.....	10
PARTIE I : LES TROUBLES DE L'USAGE DES OPIOÏDES	11
I. LES NOTIONS ENTOURANT L'ADDICTION	11
I.1. Évolution de la notion d'addiction	11
I.1.a. L'addiction au fil des siècles	11
I.1.b. La pharmacodépendance et le détournement d'usage	14
I.1.c. Les facteurs favorisant l'addiction ^[17-18]	21
I.2. Classifications internationales	32
I.2.a. Les critères de la CIM-11	33
I.2.b. Les critères diagnostiques du DSM-V	33
I.3. Les bases neurobiologiques communes aux addictions	35
I.3.a. Les substances à potentiel addictogène	36
I.3.b. Le cycle de l'addiction et le circuit de la récompense	40
I.3.c. Compréhension globale de la neurobiologie des addictions	42
II. L'ADDICTION AUX OPIACES.....	46
II.1. Les opiacés / Les opioïdes	46
II.2. Pharmacodépendance aux opioïdes, risques et détournements d'usage	52



II.3. Les médicaments de substitution aux opioïdes	58
PARTIE II : LA BUPRÉNORPHINE	69
I. LES DIFFÉRENTES FORMES GALÉNIQUES DE LA BUPRÉNORPHINE	69
I.1 Les spécialités disponibles en France	69
I.1.a. Subutex® et ses génériques - Forme sublinguale ^[51]	69
I.1.b. Orobupré® - Lyophilisat oral ^[52-53]	70
I.1.c. Suboxone® et ses génériques - Association buprénorphine/naloxone ^[54]	72
I.1.d. Buvidal® - Solution injectable à libération prolongée ^[55]	74
I.2 Les spécialités nouvelles dans le monde	78
I.2.a. Zubsolv® - Association buprénorphine/naloxone ^[56-57]	78
I.2.b. Sixmo® - Implants de buprénorphine ^[58]	79
I.2.c. Sublocade® - Injection à libération prolongée de dépôt sous-cutané ^[62]	82
II. EFFICACITÉ, TOLÉRANCE ET LIMITES DU BUVIDAL®	84
III. ÉTAT DES LIEUX ET DISCUSSIONS ^[68-69-70]	91
CONCLUSION	94
BIBLIOGRAPHIE	96
ANNEXES	102
ENGLISH ABSTRACT	119
RÉSUMÉ FRANÇAIS	120



TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 : LES 5C DE L'ADDICTION ^[16]	21
FIGURE 2 : PROPORTION DE PAYS DANS LE MONDE EN FONCTION DES DIFFERENTS AXES DE POLITIQUES DE SANTE DANS LA LUTTE CONTRE LE TABAGISME.	22
FIGURE 3 : PROPORTION D'ADOLESCENTS (13-15 ANS) S'ETANT VU OFFRIR GRATUITEMENT UNE CIGARETTE PAR DES REPRESENTANTS DE L'INDUSTRIE DU TABAC DANS LE MONDE.....	23
FIGURE 4 : RESULTATS DES ENTRETIENS REALISES AUPRES DE JEUNES VOLONTAIRES FRANÇAIS SUR LEURS DIFFERENTS TYPES D'USAGES DE SPA.	24
FIGURE 5 : PREVALENCE AU COURS DE LA VIE DES TROUBLES DU DSM-IV PAR SEXE, GROUPE D'AGE ET ATTEINTES GRAVE.	25
FIGURE 6 : CONSOMMATION DE SPA EN FONCTION DU GENRE CHEZ LES PERSONNES AGEES DE 18 A 64 ANS ^[24]	26
FIGURE 7 : NIVEAUX DE RISQUES RELATIFS AUX DIFFERENTES CATEGORIES D'ACTIFS DE CONSOMMER DES SPA ^[25] . 28	
FIGURE 8 : LES SUBSTANCES PSYCHOACTIVES ^[33]	37
FIGURE 9 : CLASSEMENT DE VINGT SUBSTANCES EN FONCTION DE LEURS SCORES MOYENS DANS CHACUNE DES TROIS CATEGORIES DE PREJUDICE ET SCORES MOYENS EN FONCTIONS DES SOUS-CRITERES DE CHAQUE CATEGORIE.	39
FIGURE 10 : SCHEMA DE LA TRANSMISSION NEURONALE ^[37]	43
FIGURE 11 : CLASSIFICATION SELON L'OMS DES ANTALGIQUES.	49
FIGURE 12 : PART EN POURCENTAGE DES PRINCIPAUX ANTALGIQUES OPIOÏDES IMPLIQUES DANS LES DECES DIRECTS ENTRE 2013 ET 2016 ^[43]	54
FIGURE 13 : RESULTATS DE L'ENQUETE DRAMES 2019 SUR LES DECES DIRECTEMENT LIES A LA CONSOMMATION DES OPIOÏDES ^[44]	56
FIGURE 14 : REPRESENTATION EN POURCENTAGE DE LA PROPORTION DES NOTIFICATIONS RELATIVES AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES RAPPORTEES AU RESEAU D'ADDICTOVIGILANCE SUR LA PERIODE 2006-2015 ^[43]	57
FIGURE 15 : CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE DES MSO.	61
FIGURE 16 : PLUSIEURS POINTS DE COMPARAISON ENTRE METHADONE ET BUPRENORPHINE ^[49]	66
FIGURE 17 : ÉVOLUTION DU NOMBRE ESTIME DE BENEFICIAIRES AYANT EU AU MOINS UN REMBOURSEMENT DE MSO EN VILLE ENTRE 2011 ET 2017 EN FONCTION DU TYPE DE MSO ^[46]	74
FIGURE 18 : CONVERSION DE DOSE RECOMMANDÉE DE BUVIDAL® LORS DU PASSAGE D'UNE POSOLOGIE HEBDOMADAIRE À MENSUELLE OU INVERSEMENT ^[55]	76
FIGURE 19 : CONVERSION DE DOSES ENTRE LES DOSES DE BUPRÉNORPHINE SUBLINGUALE QUOTIDIENNE, LES DOSES DE BUVIDAL® HEBDOMADAIRES ET LES DOSES DE BUVIDAL® MENSUELLES ^[55]	76
FIGURE 20 : NIVEAUX DE CONCENTRATION SANGUINE DE BUPRÉNORPHINE MESURÉS LORS DES PÉRIODES SOUS TRAITEMENT QUOTIDIEN EN SUBLINGUAL (8 À 24 MG) ET MENSUEL PAR SUBLOCADE® (300 MG) ^[63]	83
FIGURE 21 : RÉSULTATS CLINIQUES DES ANALYSES DE NON-INFÉRIORITÉ DU BUVIDAL® EN COMPARAISON À L'ASSOCIATION BUPRÉNORPHINE/NALOXONE SUBLINGUALE.	87
FIGURE 22 : PRINCIPALES CONTRAINTES PERÇUES PAR LES PATIENTS LIEES AUX TSO DISPONIBLES AU MOMENT DE L'ENQUETE.	93



TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : CRITERES DE DIAGNOSTIC DE L'ADDICTION D'AVIEL GOODMAN (1990)	102
ANNEXE 2 : ADDICTION SEVERITY INDEX, ADAPTATION FRANÇAISE	103
ANNEXE 3 : ECHELLE ECAB DE MESURE DE L'ATTACHEMENT AUX BENZODIAZEPINES.....	115
ANNEXE 4 : EFFETS AGONISTES ET ANTAGONISTES DES PRINCIPAUX OPIOÏDES (ENDOGENES, NATURELS, SYNTHETIQUES) SUR LES DIFFERENTS TYPES DE RECEPTEURS OPIOÏDES ^[40]	116
ANNEXE 5 : ECHELLE ORT PERMETTANT L'ÉVALUATION DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE - OFMA.	117
ANNEXE 6 : ECHELLE POMI PERMETTANT LE DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE AU COURS D'UN TRAITEMENT PAR ANTALGIQUE OPIOÏDES - OFMA.	118



TABLE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

APA : American Psychiatric Association

ARAMIS : Attitudes, Représentations, Aspirations et Motivations lors de l'Initiation aux Substances psychoactives

ATV : Aire Tegmentaire Ventrale

BHD : Buprénorphine Haut Dosage

CEIP-A : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance - Addictovigilance

CIM : Classification Internationales des Maladies

CPD : Conditions de Délivrance et de Prescription

CSP : Code de la Santé Publique

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food Drug Administration

GWAS : Genome-Wide Association Studies

HAS : Haute Autorité de Santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IV : Intraveineux

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives

MSO : Médicaments de Substitution aux Opioïdes

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OFMA : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SC : Sous-Cutané

SPA : Substances psychoactives

TSO : Traitement de Substitution aux Opioïdes



INTRODUCTION

La connaissance et la prise en charge des addictions ont beaucoup évolué depuis une vingtaine d'années avec notamment l'introduction de traitements de substitution pour traiter les troubles de l'usage des opioïdes.

La gestion des opioïdes et des troubles qu'ils engendrent est un enjeu majeur et complexe pour les politiques de santé mondiale.

Le contexte d'introduction des traitements de substitution a lui aussi évolué et avec lui, le profil des usagers et des substances concernés.

Les opioïdes impliqués dans les usages problématiques diffèrent d'une région à l'autre dans le monde. En Europe, l'héroïne est l'opioïde majoritairement responsable des cas d'abus alors qu'aux Etats-Unis, ce sont les nouveaux opioïdes de synthèse présents sur le marché illicite comme le fentanyl ou des antalgiques opioïdes forts comme l'oxycodone qui sont retrouvés dans les cas d'usages problématiques.

L'Union Européenne estime la prévalence des usages problématiques d'opioïdes à 0,35% de sa population soit environ 1 million d'usagers adultes d'opioïdes en 2019. La moitié de ces usagers a reçu des soins de substitution aux opioïdes et 26% des demandes de prise en charge dans les pays de l'Union concernent les opioïdes^[1].

Les usages problématiques d'opioïdes sont corrélés avec un taux élevé de mortalité puisqu'ils sont impliqués dans 76 % des surdoses mortelles signalées dans l'Union européenne pour l'année 2019^[1]. Les décès liés aux opioïdes sont causés par des overdoses, des dépressions respiratoires, des suicides, des accidents ou encore des maladies infectieuses (virus de l'immunodéficience humaine, hépatite C..).

Le système sanitaire français a intégré les traitements substitutifs depuis le milieu des années 90 avec d'abord la mise à disposition de la méthadone, suivi un an plus tard de la buprénorphine haut dosage. Les conditions de dispensations simplifiées de la buprénorphine haut dosage ont amené à sa diffusion rapide auprès des usagers en quête de traitement mais également à l'apparition en parallèle de mésusages et de trafic.

C'est dans ce contexte que la gamme thérapeutique s'est élargie depuis avec le développement de nouvelles formes galéniques à base de buprénorphine pour répondre aux enjeux sanitaires de la gestion des opioïdes en France.



PARTIE I : LES TROUBLES DE L'USAGE DES OPIOÏDES

I. Les notions entourant l'addiction

Le terme toxicomanie est à éviter, d'un point de vue médical, on parle d'addiction aux substances psychoactives (SPA) et d'« usagers de SPA ». Les médicaments psychoactifs vont faire l'objet d'abus, de mésusage, d'usage détourné et de dépendance.

I.1. Évolution de la notion d'addiction

I.1.a. L'addiction au fil des siècles

Le terme d'addiction trouve son origine à l'Antiquité, dans la civilisation romaine. Son étymologie latine, *ad-dicere*, se traduisant par « dire à », permettait de lier directement un esclave, qui ne possédait pas de nom, à son maître^[2].

Au Moyen-Age, le terme « addicté » évoque une personne débitrice qui, faute de moyen, était contrainte au remboursement de sa dette envers son créancier par son travail, devenant ainsi esclave. De cette racine du terme d'addiction transparait un défaut d'indépendance et donc d'un asservissement, expliquant l'émergence future de notions telles que la dépendance et l'addiction^[3].

L'appellation arrive en France dans les années 1980 en compétition avec l'assuétude.

On différencie alors les addictions concernant les substances licites telles que l'alcool et le tabac aux toxicomanies qui impliquent les drogues illicites telles que l'héroïne et la cocaïne.

Le terme d'addiction évoluera ensuite pour supprimer cette différence et permettre l'introduction des addictions comportementales.

Il désigne alors des situations de dépendances humaines englobant les dépendances aux substances psychoactives et les comportements addictifs.

Le psychiatre américain Aviel Goodman, jugeant préjudiciable d'un point de vue scientifique le manque de définition rigoureuse de l'addiction, en proposa une en 1990 dans le *British Journal of Addiction*^[4].



Cette première définition scientifique de l'addiction et de ses caractéristiques cliniques possède également des critères de diagnostic des troubles addictifs (Cf. *Annexe 1*), dont la présentation est inspirée de la classification de l'*American Psychiatric Association*. Elle met en lumière la perte de contrôle comme une notion fondamentale dans les troubles addictifs.

Le docteur Aviel Goodman décrit ainsi l'addiction comme étant « un processus selon lequel un comportement qui procure à la fois du plaisir et une échappatoire à un malaise intérieur, est engagé dans un schéma caractérisé d'une part, par un échec récurrent de toute tentative pour contrôler le comportement addictif et d'autre part, par une continuité du comportement addictif malgré des répercussions négatives conséquentes ».

L'addiction est ainsi caractérisée par l'impuissance du sujet qui persiste dans :

- Le comportement addictif (incapacité à se contrôler) ;
- La recherche du plaisir généré par ce comportement (renforcement positif) ;
- Le soulagement d'un mal-être émotionnel (renforcement négatif) ;

Le tout en occultant les répercussions négatives sur son quotidien qui sont nettement supérieures aux bienfaits ressentis.

L'article du Dr. Goodman a mis en lumière deux composantes du concept de l'addiction, à savoir la dépendance (besoin de plaisir apaisé, renforcement positif) et la compulsion (soulagement d'un malaise intérieur, renforcement négatif), ce qu'aucun autre terme ne parvenait à décrire jusqu'alors.

Cette définition se veut globale pour encadrer toutes les addictions, que ce soit celles aux substances ou celles comportementales.

Aviel Goodman l'a fait dans le but de fournir les bases permettant d'avoir une approche plus approfondie et efficace dans la prise en charge sur le plan humain et thérapeutique des patients souffrants de ces troubles addictifs.

Pour lui, il existe de nombreuses addictions dont un grand nombre doivent être examinées pour être intégrées dans ces classifications, on peut ainsi citer l'addiction aux jeux vidéo qui a été intégrée dans la liste des troubles mentaux et comportementaux de la 11^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (Cf. *1.2. Classifications internationales*) qui est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2022, ainsi que dans le DSM-V (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

Néanmoins, cet article qui fait référence aujourd'hui n'a toutefois pas de valeur officielle.



Ces troubles addictifs ont conduit à l'apparition de plusieurs disciplines distinctes, spécialisées en fonction des substances responsables des comportements addictifs comme l'alcoologie et la tabacologie.

Plus récemment, la prise en charge médicale a évolué pour se concentrer, non plus sur les substances, mais sur les comportements addictifs et les pratiques de consommation. Ceci aboutissant à une discipline unique qu'est l'addictologie ainsi qu'à la création de sociétés scientifiques comme la Fédération Française d'Addictologie en 2000.

En effet, le regroupement des données épidémiologiques (augmentation des poly-consommations), cliniques (similitudes des comportements addictifs quel que soit la dépendance en cause) et sociopolitiques (objectif de santé publique pour une meilleure prise en charge des addictions) a conduit au terme de l'addictologie pour instaurer et améliorer les politiques de santé publique qui sont désormais axées aussi sur les comportements de consommation et les conduites addictives et non plus sur les substances uniquement.

L'addictologie ne se résume pas simplement à un tableau clinique ou médical mais prend en compte les divers facteurs influençant une conduite addictive ainsi que les conséquences dans la vie du sujet et sur la société. Il ne s'agit pas de juger un individu uniquement à sa conduite addictive. Le terme de toxicomanie rabaisait un sujet en associant sa dépendance à une pathologie mentale, souvent synonyme d'incurabilité et d'asocialité, et a conduit à des discriminations encore présentes de nos jours dans l'esprit de beaucoup. C'est pourquoi l'appellation d'usagers de SPA est plus appropriée.

L'addictologie comprend donc l'étude de l'ensemble des comportements addictifs, impliquant ou non des substances, l'étude des substances impliquées ainsi que les contextes influençant ces conduites.

De nombreuses grilles d'évaluations existent, dans le but de servir d'instruments de mesure objectives telle que *l'Addiction Severity Index (ASI)* disponible en français sur le site de la Haute Autorité de Santé (*Cf. Annexe 2*).

Enfin, les bases neurobiologiques de l'addiction ont été étudiées dès les années 1960 par des protocoles d'expérimentation sur les animaux^[5].



Ce survol de l'histoire permet de commencer à nuancer l'addiction et la dépendance, souvent confondues, tout en introduisant les notions d'usage, d'abus et la discipline de l'addictologie. Nous nous intéresserons ici aux addictions liées aux SPA.

I.1.b. La pharmacodépendance et le détournement d'usage

Il y a beaucoup de confusions entre les différents termes concernant l'usage, l'abus, la dépendance et l'addiction dans le monde non-médical voire chez les professionnels de santé, ce qui a d'ailleurs contribué à plusieurs changements de nomenclature lors de la révision du DSM-V appliquée en 2013.

○ Les différents types d'usages^[6]

L'usage simple est désigné comme le fait d'avoir consommé la substance au moins une fois au cours de sa vie de façon ponctuelle.

L'objectif en santé publique sera d'empêcher un usage expérimental de la substance en décrivant sa dangerosité ainsi que l'éventail des conséquences délétères pouvant être engendrées par sa consommation.

L'usage répété désigne une consommation occasionnelle, dépendant essentiellement d'un contexte convivial.

Ces deux types d'usage ne conduisent pas automatiquement à des problèmes de santé ou à des troubles du comportement et n'engendrent également pas forcément de conséquences délétères pour les autres.

L'usager n'est pas dépendant, sa consommation s'effectue principalement en fonction du contexte social, il peut arrêter de consommer à n'importe quel moment s'il le souhaite.

Cependant, il existe toutefois des risques contextuels, qu'ils soient mineurs (humiliation) ou plus sérieux voire dramatiques (accident de la circulation, grossesse, overdose, tentative de suicide).

Le passage d'un usage expérimental à un usage occasionnel n'est pas systématique. Il dépend de plusieurs paramètres tels que la disponibilité (qui est très reliée au contexte social et culturel), la puissance de la substance psychoactive consommée, la sensation de plaisir et les différents vécus individuels.



L'usage détourné qualifie l'utilisation volontaire à des fins autres que médicale.

La sensation de plaisir conduit généralement à une nouvelle consommation (usage récréatif) bien qu'elle ne soit pas systématique. Ces sensations de plaisir et/ou le contexte social entourant le sujet, conduisent à une répétition des consommations devenant abusives dans certains cas. Elles peuvent mener vers un état psychologique et neurobiologique de dépendance.

La kétamine, utilisée comme anesthésique général en médecine humaine et vétérinaire^[7] pour ses propriétés pharmacologiques intéressantes en tant qu'antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate ainsi que comme antidépresseur depuis l'obtention de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2019, est retrouvée dans le milieu festif à cause de ses effets hallucinogènes^[8]. Il s'agit d'un exemple d'usage détourné à but récréatif.

L'usage de ces substances peut être également détourné à des fins d'amélioration des performances professionnelles ou intellectuelles, en particulier en ce qui concerne les médicaments stimulants comme le méthylphénidate^[9]. Initialement prescrit chez les enfants pour traiter les troubles de l'attention et l'hyperactivité, son utilisation peut être détournée par les étudiants dans le but d'améliorer leur performance lors de périodes d'exams^[10].

Un usage à des fins criminelles ou délictuelles (soumission chimique) existe également.

Il consiste en l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) d'un produit psychoactif à l'insu de la victime qui va alors répondre aux sollicitations de l'agresseur. Cela ne concerne pas tous les produits psychoactifs.

Ce phénomène s'observe autant en boîte de nuit qu'en milieu privé. Dans ces cas, des analyses sanguines sont pratiquées afin d'identifier le produit utilisé et de confirmer la soumission chimique. Il est à noter que la prise volontaire d'alcool en France n'est pas considérée comme une vraie soumission chimique mais comme de la vulnérabilité chimique. L'alcool, et à moindre mesure le cannabis, sont un problème majeur en France puisqu'il y a très souvent une co-consommation d'alcool^[11] dans les cas de véritable soumission chimique avec une substance psychoactive administrée à l'insu de la victime. Les benzodiazépines et ses apparentés sont très souvent mis en cause dans les cas de soumission chimique rapportés^[11] et provoquent des troubles du comportement, une



désinhibition, une amnésie, la diminution des réactions de défense et de l'appréciation du danger, la sédation.

Dans son rectificatif au règlement (CE) n°1907/2006 du 18 décembre 2006, la Commission Européenne incite les états membres à mieux surveiller les dérives concernant la soumission chimique des médicaments.

La décision publiée dans le Journal Officiel de la République Française du 13 décembre 2017, donne lieu à la création d'un groupe de travail chargé de décider des recommandations galéniques à émettre aux industriels pour diminuer le risque d'utilisation détournée de leurs médicaments. Ces recommandations ont notamment porté sur l'ajout de colorants, par exemple dans le cas du clonazépam (Rivotril®), dans le but d'éveiller la vigilance de la victime quand sa boisson a une couleur différente de celle qu'elle devrait avoir^[12].

D'autres stratagèmes ont été étudiés pour essayer d'éveiller la vigilance de la victime.

Enfin, un usage détourné à des fins lucratives (revente). En début d'année 2021, l'arrêté du 12 février 2021 « portant application d'une partie de la réglementation des stupéfiants aux médicaments à base de prégabaline (Lyrica®) et fixant leur durée de prescription » modifie les Conditions de Délivrance et de Prescription (CPD) de la prégabaline au vu du nombre croissant de signalements de falsifications d'ordonnance à des fins de commerce illégal et d'usage détourné à des fins psychoactives.

L'usage nocif ou abus :

En France, la définition du Code de la Santé publique de l'abus d'un médicament est la prise en quantité supérieure à la posologie maximale et/ou pendant une période plus longue que recommandée avec des conséquences néfastes sur la santé.

Tous les médicaments peuvent faire l'objet d'abus, pas seulement les médicaments psychoactifs, et ils n'impliquent également pas forcément une dépendance à la substance.

L'abus peut favoriser l'entrée dans la dépendance conduisant à une perte de la liberté de s'abstenir (addiction). Cependant, un patient n'a pas forcément besoin d'être passé par l'abus pour développer une addiction, c'est pourquoi cette notion a disparu dans le DSM-V (cf partie I.2.b. sur le DSM-V).

L'abus se caractérise donc par une prise de risque répétée entraînant des dommages physiques ou psychiques. Lorsque cet usage engendre des dommages sociaux et médicaux car la consommation n'est plus maîtrisée, une prise en charge médicale et thérapeutique est nécessaire puisque l'usager n'a plus le contrôle sur sa consommation,



caractérisant ainsi une addiction à la substance consommée qui peut durer plusieurs années.

Il est important que l'usager ait conscience du lien de causalité entre la consommation de la substance et les dommages engendrés, afin de pouvoir entamer un processus de motivation à l'arrêt de la consommation. Même si la motivation seule ne suffit pas dans la majorité des cas et que des périodes de rechutes apparaissent fréquemment, principalement dues au « craving », une des manifestations de l'addiction, qui apparaît pendant les périodes d'abstinence.

Le mésusage^[13] des médicaments est défini par un usage différent de ce qui est indiqué dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et se caractérise de différentes façons :

- Le changement de la voie d'administration initialement prévue concerne beaucoup de médicaments psychoactifs. Dans le cas de la buprénorphine (Subutex®), les comprimés sont injectés par voie intraveineuse (IV) après avoir été dissous dans une solution. Le dispositif de veille sanitaire sur les SPA du Réseau Français d'Addictovigilance^[14], *OPPIDUM* (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), estime entre 10% et 20% le nombre de patients concernés par ce mésusage (voie IV) en 2020. Ce détournement d'usage expose, entre autres, à des risques de thromboses, d'endocardites et d'infections.
- La modification de la dose (utilisation d'une dose trop importante).
- La modification de la durée (utilisation pendant une durée trop importante).

Le mésusage est favorisé par le fait que la substance fasse plaisir, provoque un effet rapide et sur une courte durée, ce qui donne envie de recommencer. On peut citer en exemple les alcools forts ou bien les médicaments à délais d'actions court comme les benzodiazépines hypnotiques.



○ **La pharmacodépendance**

La dépendance à une substance est appelée pharmacodépendance (composante physiologique, comportementale et psychologique) alors que le terme addiction comprend également les dépendances comportementales (jeu pathologique, alimentaire).

L'OMS définit la dépendance par un « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités ».

D'autre part, l'article R5219-1 du code de la santé publique définit la pharmacodépendance comme l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente. L'état de pharmacodépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

La perte de la liberté de s'abstenir est au cœur de cette définition et tous les antalgiques opioïdes sont concernés.

Les signes comportementaux comprennent :

- L'augmentation des doses de prises (tolérance)
- Le désir impérieux de prendre la substance et la difficulté de s'abstenir (« craving »)
- La perte d'intérêt en ce qui concerne les choses de la vie autre que la prise de la substance
- L'indifférence aux risques (ordonnances falsifiées)

Le concept de pseudo-addiction se rapporte à un comportement qui ressemble à une addiction mais dont la prise de la substance rentre dans le cadre d'un protocole thérapeutique. Le sujet la prend pour soulager une douleur par exemple. Il faut le différencier d'une vraie addiction, ce qui peut être compliqué puisqu'avec certaines substances, les symptômes de sevrage peuvent engendrer des douleurs souvent confondues avec celles à l'origine de la prescription de la première prise.



La pharmacodépendance s'instaure donc dans deux situations différentes. Le sujet prend initialement la substance pour l'effet récréatif qu'elle lui procure (effet de bien être des opiacés par exemple). Ou bien, la prise se fait dans le cadre d'un traitement médical (douleur, anxiété), il y a alors un mécanisme neurophysiologique de la dépendance qui se met en place. Quand la prise continue même après disparition des symptômes à l'origine du traitement initié, c'est le phénomène de craving. Elle a trois composantes : psychique, physique et la tolérance.

- **La dépendance psychique**

Elle est toujours présente et due à la fois au renforcement positif (circuit de la récompense au niveau cérébral (Cf. 1.3. *Les bases neurobiologiques communes aux addictions*)), au degré de motivation de l'individu à consommer la substance (lié à son état émotionnel) et au rôle des différents stimuli (facteurs environnementaux lié à la mémoire de la prise et de ses effets agréables).

Ces facteurs environnementaux sont toujours présents lors de la prise de la substance. Ils sont mémorisés et déclenchent l'envie de consommer (même s'il y a eu un arrêt de la consommation depuis longtemps) comme la vue d'une aiguille pour un usager d'héroïne ou bien, chez l'animal, quand il y a eu l'apprentissage d'une association d'un phénomène environnemental (lumière, nourriture) avec la prise de SPA.

- **La dépendance physique**

Elle se traduit par des symptômes somatiques lors de l'arrêt de la prise ou de la diminution des doses comme, pour le cas des opiacés, par des diarrhées, une hypersudation, une rhinorrhée, une douleur.

En même temps avec ces symptômes somatiques, on observe des troubles psychologiques et psychiques comme des troubles de l'humeur ou de l'irritabilité lors du sevrage. Ces derniers sont plus difficiles à traiter que les symptômes somatiques. Cela gêne à l'arrêt de la prise de substance car le patient ressentira toujours les signes du sevrage.

- **La tolérance**

La tolérance est une diminution de l'effet de la substance à la suite de prises répétées et nécessitant une augmentation de la dose pour maintenir l'effet de cette



substance. La cause de cette diminution de l'effet se trouve au niveau moléculaire où une désensibilisation des récepteurs cibles diminue leurs sensibilités.

Elle dépend de la substance concernée car certaines d'entre elles n'ont pas besoin d'accroître la dose au cours du temps (anti-dépresseurs).

Au bout d'un certain temps d'usage, aucun effet jugé positif n'est ressenti et seul restent les effets néfastes provoquant un manque avec des manifestations de symptômes de sevrage. La tolérance apparaît juste avant la perte de contrôle.

L'échelle ECAB (Cf. *Annexe 3*) permet de mesurer l'attachement aux benzodiazépines, mais peut aussi fonctionner pour d'autres addictions (alcool, téléphone portable).

- **Le craving**

Cet anglicisme, littéralement traduit par « avoir besoin de », est le symptôme psychologique principal de la dépendance et est présent dans toutes les formes d'addictions (à une substance psychoactive ou comportementale).

Dans le DSM-V, le craving se définit comme une envie impérieuse, un fort désir ou un besoin pressant de consommer la substance. Cette notion est aussi présente dans la classification internationale des maladies, 11ème édition de l'OMS dans laquelle il est défini comme un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.

Le craving est un indicateur spécifique de l'addiction et sa réalité a été attestée par des études de neuro-imagerie^[15]. C'est un phénomène conscient allant contre la volonté, vécu comme étranger au soi, et qui s'impose.

Les émotions favorisent sa survenue soit par un craving de soulagement afin d'apaiser une émotion négative, soit par un craving de renforcement dû à un contexte qui va provoquer un comportement addictif non prévu.

Des stimuli externes peuvent également le favoriser. Il s'agit de stimuli standards (bouteille de vin) ou personnels (table sur laquelle le sujet a l'habitude de consommer).

Le craving précède la consommation de la substance ou le comportement addictif et est le principal facteur de la rechute. Là où la réduction de la consommation et la phase de sevrage sont des étapes initialement courtes, le craving subsiste sur le long terme. Le suivi pluriprofessionnel et l'éducation thérapeutique sont essentiels pour prévenir les rechutes.



En résumé, durant l'addiction, toute la vie du sujet tourne autour de la substance ou du comportement addictif avec une perte de contrôle devenue centrale alors que l'usage nocif, le sevrage et les incidences néfastes sur les différents aspects de la vie en sont les conséquences.

Cette perte de contrôle se manifeste par le craving, ce besoin impérieux de consommation de la substance ou de la poursuite du comportement addictif alors que le sujet ne le veut pas. C'est un déclencheur de la rechute et peut perdurer longtemps à la différence du sevrage, caractérisant ainsi la chronicité de l'addiction. Il est la cible diagnostique et thérapeutique de la prise en charge de l'addiction.

La perte de sens et d'intérêts font que la majorité des personnes concernées sont adressées à des structures de soin via leur entourage.

Un transfert d'une addiction à une autre peut arriver, la prise en charge globale pluridisciplinaire est nécessaire pour éviter ces situations.

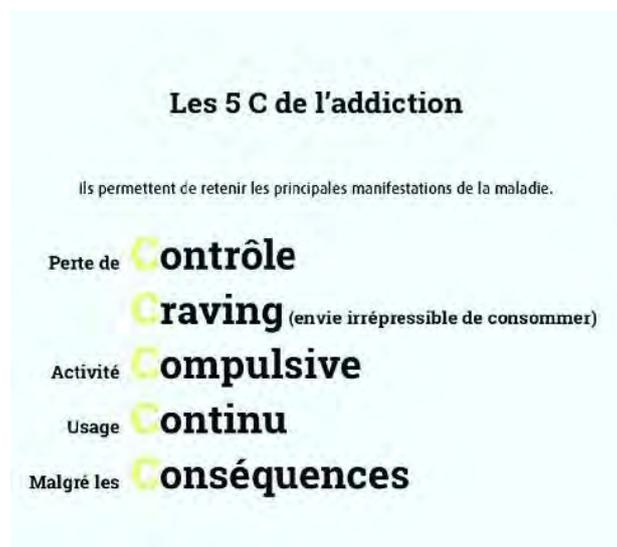


Figure 1 : Les 5C de l'addiction^[16].

I.1.c. Les facteurs favorisant l'addiction ^[17-18]

L'addiction résulte de la rencontre entre des facteurs liés à l'individu, l'environnement et la substance (potentiel addictif).

- **Caractéristiques individuelles**

La propension qu'un individu a de développer une addiction à une substance ou un comportement dépend d'une multitude de facteurs de vulnérabilité.



- Les facteurs sociétaux

Dans son rapport sur l'épidémie mondiale de tabagisme de 2019, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) compare les politiques de santé liées au tabagisme en fonction des pays (Cf. Figure 2).

LE POINT SUR CERTAINES POLITIQUES DE LUTTE ANTITABAC DANS LE MONDE (2018)

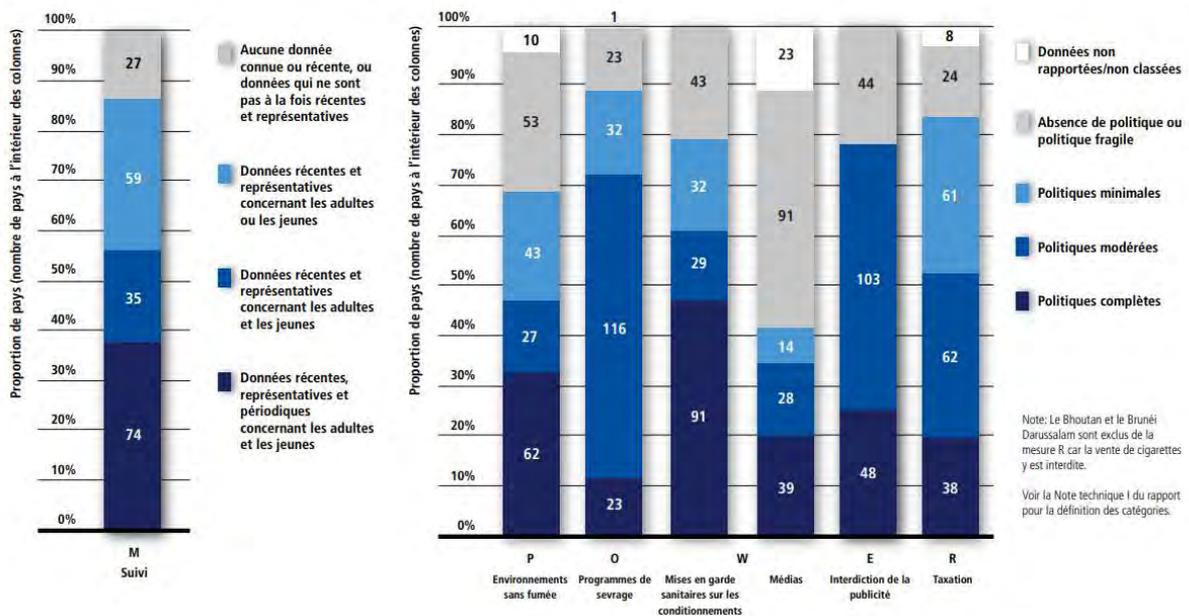


Figure 2 : Proportion de pays dans le monde en fonction des différents axes de politiques de santé dans la lutte contre le tabagisme.

De même, l'OMS, dans son rapport sur l'épidémie mondiale de tabagisme en 2013, rapportait les disparités entre les pays sur la liberté d'influence de l'industrie du tabac auprès de la population jeune (Cf. Figure 3).



TOBACCO COMPANIES TARGET TEENAGERS BY OFFERING FREE CIGARETTES (DATA FROM THE GLOBAL YOUTH TOBACCO SURVEY)

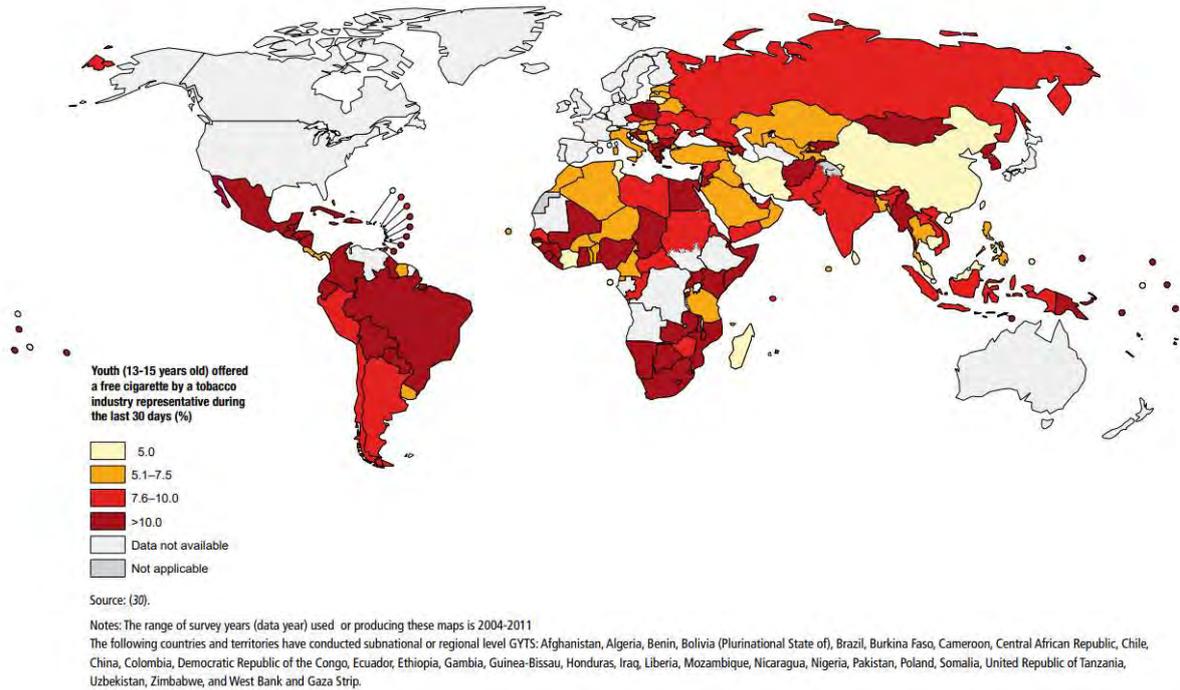


Figure 3 : Proportion d'adolescents (13-15 ans) s'étant vu offrir gratuitement une cigarette par des représentants de l'industrie du tabac dans le monde.

On comprend alors qu'il existe des facteurs de protections ou de risques pour un individu dans une population donnée en fonction de l'ampleur des politiques de préventions et de luttes contre les addictions dans le pays concerné.

- Le facteur culturel

En plus de ces facteurs socio-politiques, l'influence culturelle peut également jouer un rôle sur la propension à développer une addiction.

Une étude datant de 2014 réalisée aux Etats-Unis sur plusieurs générations de populations d'immigrés^[19] a montré que les troubles liés à l'utilisation de substance étaient plus élevés chez les Américains nés dans le pays, légèrement inférieurs chez les familles d'immigrés de deuxième génération et nettement inférieurs chez les familles d'immigrés de première génération. Ce risque était aussi plus élevé chez les personnes ayant immigrées pendant l'adolescence (12-17 ans) et à l'âge adulte (18 ans ou plus). Cela suggère que la culture a un potentiel d'influence sur la vulnérabilité individuelle à développer des troubles liés à l'utilisation de substances.



- Les facteurs liés aux caractéristiques de l'individu

L'un des principaux facteurs individuels est l'âge.

La période de milieu et de fin de l'adolescence est caractérisée par des changements prononcés de comportements influencés par les interactions sociétales et le remodelage important au niveau cérébral^[20]. Des fonctions comme l'autorégulation, le raisonnement, le contrôle de l'impulsivité sont équilibrées à la fin de cette période.

Cette période est marquée par le désir de recherche de sensations fortes, d'interactions sociales, d'appartenance à un groupe. C'est le moment de la vie le plus propice pour l'expérimentation et l'initiation à la prise de la substance.

En France, l'OFT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) via le projet d'étude ARAMIS (Attitudes, Représentations, Aspirations et Motivations lors de l'Initiation aux Substances psychoactives) a réalisé une enquête^[21] entre 2014 et 2017 auprès de jeunes volontaires afin de mieux comprendre les facteurs les motivant ou non à une première expérimentation. 75,2% de ces jeunes déclarent avoir expérimenté le tabac, 90,4% l'alcool, 60% le cannabis, 23,2% des drogues illicites et 16% des médicaments à base de codéine (Cf. Figure 4).

Structure de l'échantillon ciblé (mineurs interrogés en face-à-face)				
		Entretiens individuels (n = 125)	En %	
Sexe	Garçons	57	45,6	
	Filles	68	54,4	
Âge	13-14 ans	12	9,6	
	15 ans	14	11,2	
	16 ans	36	28,8	
	17 ans	57	45,6	
	18 ans	6	4,8	
Situation scolaire	Collégiens	15	12,0	
	Lycéens	100	80,0	
	Post bac	1	0,8	
Filière scolaire	Déscolarisés ou en recherche d'emploi	9	7,2	
	Filière générale	88	70,4	
	Filière technologique	17	13,6	
	Filière professionnelle	10	8,0	
Consommation de drogues	Post bac	1	0,8	
	Déscolarisés ou en recherche d'emploi	9	7,2	
	Tabac	Expérimentateurs	94	75,2
	Usagers actuels	59	47,2	
	Usagers réguliers	29	23,2	
	Alcool	Expérimentateurs	113	90,4
	Usagers actuels	92	73,6	
	Usagers réguliers	16	12,8	
	Cannabis	Expérimentateurs	75	60,0
	Usagers actuels	54	43,2	
	Usagers réguliers	19	15,2	
	Expérimentation d'autres drogues illicites	29	23,2	
	MDMA/ecstasy	16	12,8	
	Cocaine	10	8,0	
Amphétamines, speed	7	5,6		
Autres consommations				
Médicaments codinés	20	16,0		
Chicha	18	14,4		
Poppers	11	8,8		

N.B. : L'usage actuel correspond à au moins une consommation dans l'année et l'usage régulier à au moins 10 épisodes de consommation dans le mois.

Figure 4 : Résultats des entretiens réalisés auprès de jeunes volontaires français sur leurs différents types d'usages de SPA.



Selon une enquête à l'échelle nationale aux Etats-Unis auprès des adolescents^[22], la prévalence des troubles de l'usage est multipliée par six entre l'âge de 13 ans, pour lequel la prévalence est estimée à 3,7%, et 18 ans où elle est estimée à 22,3% (Cf. Figure 5).

DSM-IV Disorder ^d	DSM-IV Disorders													
	Sex				Age						Total		with Severe Impairment	
	Female		Male		13-14 yr		15-16 yr		17-18 yr		%	SE	%	SE
	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE	%	SE				
Mood disorders														
Major depressive disorder or dysthymia	15.9	1.3	7.7	0.8	8.4	1.3	12.6	1.3	15.4	1.4	11.7	0.9	8.7	0.8
Bipolar I or II	3.3	0.4	2.6	0.3	1.9	0.3	3.1	0.3	4.3	0.7	2.9	0.3	2.6	0.2
Any mood disorder	18.3	1.4	10.5	1.1	10.5	1.3	15.5	1.4	18.1	1.6	14.3	1.0	11.2	1.0
Anxiety disorders														
Agoraphobia	3.4	0.4	1.4	0.3	2.5	0.4	2.5	0.4	2.0	0.5	2.4	0.2	2.4 ^c	0.2
Generalized Anxiety Disorder	3.0	0.6	1.5	0.3	1.0	0.3	2.8	0.6	3.0	0.5	2.2	0.3	0.9	0.2
Social phobia	11.2	0.7	7.0	0.5	7.7	0.6	9.7	0.7	10.1	1.0	9.1	0.4	1.3	0.2
Specific phobia	22.1	1.1	16.7	0.9	21.6	1.6	18.3	1.0	17.7	1.3	19.3	0.8	0.6	0.1
Panic disorder	2.6	0.3	2.0	0.3	1.8	0.4	2.3	0.3	3.3	0.7	2.3	0.2	2.3 ^c	0.2
Post-traumatic stress disorder	8.0	0.7	2.3	0.4	3.7	0.5	5.1	0.5	7.0	0.8	5.0	0.3	1.5	0.2
Separation Anxiety disorder	9.0	0.6	6.3	0.5	7.8	0.6	8.0	0.7	6.7	0.8	7.6	0.3	0.6	0.1
Any anxiety disorder	38.0	1.4	26.1	0.8	31.4	1.9	32.1	1.0	32.3	1.7	31.9	0.8	8.3	0.4
Behavior disorders														
Attention deficit hyperactivity disorder	4.2	0.5	13.0	1.0	8.8	0.9	8.6	0.8	9.0	1.1	8.7	0.6	4.2	0.4
Oppositional defiant disorder (ODD)	11.3	0.9	13.9	1.2	12.0	1.2	12.6	1.3	13.6	1.4	12.6	0.9	6.5	0.7
Conduct disorder	5.8	1.1	7.9	1.2	4.4	1.2	7.5	1.2	9.6	1.3	6.8	0.9	2.2	0.4
Any behavior disorder	15.5	1.2	23.5	1.6	18.2	1.5	19.5	1.7	21.9	1.8	19.6	1.2	9.6	0.8
Substance use disorders														
Alcohol abuse/dependence	5.8	0.5	7.0	0.6	1.3	0.3	6.5	0.6	14.5	1.2	6.4	0.4	---	---
Drug abuse/dependence	8.0	0.8	9.8	0.8	3.4	0.6	9.7	0.9	16.3	1.5	8.9	0.7	---	---
Any substance use disorder	10.2	0.9	12.5	0.8	3.7	0.6	12.2	0.9	22.3	1.6	11.4	0.7	---	---
Other														

Figure 5 : Prévalence au cours de la vie des troubles du DSM-IV par sexe, groupe d'âge et atteintes grave.

Plus la consommation est précoce, plus le risque de développer des troubles addictifs au cours de la vie est significatif^[23].

D'autres facteurs interagissent avec le niveau de vulnérabilité d'un individu comme le genre. Les hommes semblent consommer plus que les femmes^[24], tous âges confondus (Cf. Figure 6) à l'exception des médicaments psychotropes pour lesquels les femmes semblent davantage concernées^[25].



Mais aussi les ethnies ou bien l'histoire de la vie (divorce, niveau d'éducation des parents)^[22].

Tableau 1 Consommations de produits psychoactifs suivant le sexe parmi les personnes âgées de 18 à 64 ans, France, 2005 / *Table 1* Consumption of psychoactive substances by gender among people aged 18 to 64 years, France, 2005

	Hommes (en %)	Femmes (en %)	Ensemble (en %)	Ratio Hommes / Femmes
Tabac (usage régulier)	33,5	25,6	29,5	1,3***
Alcool (usage régulier)	28,6	9,7	18,9	3,0***
Cannabis (usage régulier)	4,2	1,2	2,7	3,5***
Cannabis (vie)	38,5	23,3	30,7	1,7***
Poppers (vie)	6,0	4,1	2,0	1,5***
Cocaïne (vie)	4,1	1,6	2,8	2,6***
Champignons hallucinogènes (vie)	4,3	1,4	2,8	3,1***
Ecstasy (vie)	3,1	1,0	2,0	3,1***
Colles et solvants (vie)	2,6	1,0	1,8	2,6***
LSD (vie)	2,6	0,6	1,6	4,3***
Amphétamines (vie)	2,0	1,0	1,5	2,0***
Héroïne (vie)	1,3	0,4	0,9	3,3***

Lecture : Usages réguliers : au moins trois consommations d'alcool dans la semaine, tabagisme quotidien, au moins dix consommations de cannabis dans le mois. L'usage récent de médicaments psychotropes correspond à la consommation de somnifères, de tranquillisants ou d'antidépresseurs au cours de l'année.

Note : les *** signalent une différence entre les sexes significative ($p < 0,001$).

Source : Baromètre santé 2005, Inpes.

Figure 6 : Consommation de SPA en fonction du genre chez les personnes âgées de 18 à 64 ans^[24].

- Le terrain psychiatrique et psychologique

Des traits de personnalités tels que le manque de confiance en soi, la réactivité émotionnelle élevée ou encore l'incapacité à gérer certaines situations (stress) peuvent influencer le choix ou non de consommer une substance et de prolonger ou non cette consommation.

De plus, les comorbidités psychiatriques sont fréquemment associées à un trouble de l'usage, notamment dans les troubles bipolaires^[26]. Inversement, de nombreux patients souffrant de troubles de l'usage aux substances souffrent également d'une ou plusieurs pathologies psychiatriques^[27].

- Le terrain génétique

La génétique permet d'expliquer en partie pourquoi certains usagers de drogues ne développeront pas une addiction alors que d'autres oui.



Le terrain génétique est soupçonné d'influencer l'initiation à la pratique addictive ainsi que l'évolution vers l'état d'addiction^[18]. Les gènes impliqués sont probablement multiples et la recherche commencent tout juste à les révéler.

Des techniques récentes permettent de séquencer tout le génome d'un individu comme le Genome-Wide Association Studies (GWAS) et permettent d'accumuler de plus en plus de preuves concernant le lien entre la génétique et les troubles de l'usage. Une étude a récemment mis en cause que le faible niveau d'expression du gène CHRNA2 au niveau cérébral d'un usager de cannabis est associé à l'augmentation du risque chez ce dernier de développer un trouble lié à l'usage du cannabis^[28].

De plus, ces nouvelles techniques commencent à fournir des preuves^[29] des conséquences de l'effet de l'environnement (comme le stress ou bien la substance concernée elle-même) sur la modulation de l'expression des gènes (épigénétique) et pouvant impacter les mécanismes de développement d'un trouble de l'usage (comme au niveau du système dopaminergique de la récompense).

Les facteurs génétiques ne sont pas spécifiques d'une seule substance et représentent 40 à 60% du risque de développer une addiction chez un individu^[17].

Ce n'est pas un facteur déterminant du développement d'un trouble de l'usage, mais un contributeur en association avec les autres variables.

En revanche, la compréhension et l'identification de l'ensemble des mécanismes génétiques et épigénétiques impactant la prévalence des troubles de l'usage est essentiel pour l'amélioration des protocoles de prévention, d'identification et de thérapeutiques de ces troubles.

○ **Caractéristiques liées à l'environnement**

En fonction du milieu de vie d'un sujet, le risque de développer une addiction peut être majoré, souvent par la génération de stress et d'émotions impactant drastiquement la décision de prise de SPA ou d'entrée dans un comportement addictif.

- Le milieu socio-économique

L'addiction affecte toutes les classes sociales avec des disparités en fonction des autres facteurs, notamment l'âge et le genre.



Globalement, l'usage de SPA se retrouve davantage chez les catégories professionnelles populaires, la consommation d'alcool étant par exemple plus élevée chez les chômeurs que les actifs.^[24]

Il y a également une inégalité parmi les actifs. Le niveau d'éducation semble jouer un rôle puisqu'on retrouve également des disparités entre les différentes catégories professionnelles. Dans l'usage au tabac ou au cannabis, un niveau d'étude supérieur au baccalauréat semble être un facteur protecteur (Cf. Figure 7).

	Consommation régulière d'alcool			Ivresse au cours des 12 derniers mois			Usage quotidien de tabac			Usage de médicaments psychotropes au cours des 12 derniers mois			Usage de cannabis au cours des 12 derniers mois			Usage régulier de cannabis		
	OR	ORH	ORF	OR	ORH	ORF	OR	ORH	ORF	OR	ORH	ORF	OR	ORH	ORF	OR	ORH	ORF
PCS (actifs occupés)																		
Agriculteurs	1,7	1,7	2,1	0,8	0,7	1,2	0,3	0,3	0,1	0,5	0,3	0,3	0,6	0,6	0,5	0,6	0,5	3,9
Artisans, commerçants, chefs d'entrepr.	1,1	1,0	2,1	0,9	0,8	1,5	0,9	0,8	1,1	0,8	0,7	1,0	1,4	1,3	2,1	1,0	0,9	3,1
Cadres	1,0	0,9	1,8	0,9	0,8	1,6	0,5	0,4	0,6	1,0	1,1	0,9	1,2	1,2	1,3	0,7	0,6	1,8
Prof. intermédiaires	0,9	0,9	1,3	0,9	0,9	1,3	0,6	0,6	0,6	0,9	0,9	1,0	1,1	1,1	1,1	0,8	0,9	1,0
Employés	0,8	0,8	1,0	0,8	0,8	1,2	0,7	0,7	0,8	1,1	1,0	1,1	0,8	0,7	0,9	0,7	0,7	1,2
Ouvriers	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-
Diplôme (18-64 ans)																		
<Bac (référence)	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-	-1-
Bac	1,0	0,9	1,4	1,0	1,0	1,2	0,7	0,7	0,7	1,0	0,9	1,1	1,1	1,0	1,3	0,8	0,7	1,4
>Bac	1,0	0,9	1,7	1,0	1,0	1,4	0,6	0,6	0,6	0,8	0,9	0,8	1,3	1,2	1,4	0,7	0,6	1,1

OR : odds ratio calculé pour l'ensemble des 18-64 ans, ajusté sur le sexe et l'âge (en variable continue) pour la PCS (relativement aux ouvriers) ou le niveau de diplôme (relativement à l'absence de diplôme ou à la possession d'un diplôme inférieur au bac). Il compare le niveau de consommation de chaque catégorie à la catégorie de référence : plus il est élevé, plus la catégorie concernée consomme relativement à la référence.

ORH et ORF : odds ratio calculé parmi les hommes (respectivement les femmes), ajusté sur l'âge (en variable continue) pour la PCS (relativement aux ouvriers) ou le niveau de diplôme (relativement à l'absence de diplôme ou à la possession d'un diplôme inférieur au bac). ORH et ORF comparent, pour chaque sexe pris séparément, le niveau de consommation de chaque catégorie à la catégorie de référence : plus il est élevé, plus la catégorie concernée consomme relativement à la référence.

Les modèles pour la PCS et le diplôme sont estimés séparément, les modalités de référence sont respectivement les ouvriers et les titulaires d'un diplôme inférieur au baccalauréat.

En gras figurent les OR significatifs au seuil 0.05 (test de Wald).

N. B. : aucun ORF n'apparaît significativement différent de 1 pour l'usage régulier de cannabis, très probablement en raison du faible nombre de consommatrices régulières de ce produit.

Source : Baromètre santé 2005, INPES.

Figure 7 : Niveaux de risques relatifs aux différentes catégories d'actifs de consommer des SPA^[25].



- Le milieu familial

Un contexte familial, où un ou plusieurs membres consomment ou pratiquent un comportement addictif, exercera une influence négative sur la vision d'un enfant ou d'un adulte vis-à-vis de ces pratiques addictives.

De même un contexte traumatique comme un deuil, un divorce peut déclencher un comportement addictif.

- Le groupe de pairs

Il s'agit de l'entourage plus ou moins proche d'un individu qui exercera une influence sur ce dernier. L'appartenance à un groupe chez les jeunes est une nécessité pour avoir une vie sociale considérée comme saine et prime sur la dangerosité des conditions, parfois dangereuses, d'en faire partie. La première consommation et la continuité de l'usage sont grandement influencées par le groupe de pairs.

De plus, avoir un entourage qui consomme régulièrement la substance ou qui pratique un comportement addictif favorise le passage à l'état addictif.

L'histoire de vie d'un individu impacte sa vulnérabilité aux addictions.

A la suite des attentats en France de 2015, l'impact sur la santé mentale des personnes touchées, que ce soient les victimes, les témoins sur les lieux ou à proximité, les proches endeuillés et les professionnels qui sont intervenus, a été évalué à travers l'Enquête de Santé publique Post-Attentats de novembre 2015 (ESPA). Lors des résultats préliminaires de la Phase 1 menée en 2016, il a été rapporté que 43% des répondants ont initié ou augmenté une consommation de SPA telles que l'alcool, le tabac, le cannabis ou bien des médicaments.

○ **Caractéristiques liées aux substances ou au comportement**

- Les caractéristiques pharmacologiques de la substance

D'une part, les propriétés pharmacodynamiques, c'est-à-dire les mécanismes d'action, de la substance peuvent augmenter le risque de devenir dépendant. En effet, toutes les substances à potentiel d'abus et de dépendance ont comme caractéristiques communes d'activer le circuit dopaminergique de la récompense de la voie mésolimbique (Cf. 1.3. *Les bases neurobiologiques communes aux addictions*).



D'autre part, les propriétés pharmacocinétiques. Une substance dont l'effet survient rapidement et à durée d'action brève est plus à risque de développer chez les individus des troubles de l'usage.

La prise de nicotine et son passage rapide dans le cerveau, où elle va se fixer sur les récepteurs nicotiques cholinergiques, va activer le circuit de la récompense. Sa durée d'action est brève, elle disparaît des récepteurs et du sang après une demi-heure créant une sensation de manque et l'envie de reprendre une cigarette se fait ressentir. Tout ceci favorise le développement de la dépendance.

C'est d'ailleurs la raison pour laquelle les patches à nicotine fournissent un apport continu afin d'éviter les fluctuations de concentrations au niveau des récepteurs nicotiques et par extension les sensations de manque. Néanmoins, la dépendance reste présente, dans ce cas précis, aux traitements de substitution nicotiques.

Le protocole d'administration en lui-même peut être addictogène surtout concernant les modes d'actions rapides comme la voie IV ou l'inhalation.

En outre, plus le produit est pur, plus son effet sera prononcé. C'est pourquoi les médicaments sont très recherchés, à l'inverse des substances disponibles sur le marché noir. Les SPA obtenues illégalement sont en général mélangées à d'autres substances, notamment à des opioïdes forts comme le fentanyl. Au Canada, des cas d'ajout de fentanyl ou d'autres dérivés morphiniques sont courants dans des substances vendues illégalement. Dans environ d'un tiers des cas, le consommateur ignore l'ajout de ces additifs^[30].

La disponibilité et la réglementation du pays peuvent également freiner ou non l'usage.

Le potentiel addictif est variable selon les substances. Il s'évalue en France au moyen d'un ensemble de dispositifs formant l'addictovigilance, c'est un système unique au monde.

L'addictovigilance passe par les déclarations obligatoires des professionnels de santé (obligation de déclaration immédiate des cas de pharmacodépendance ou d'abus graves selon L'article R. 5132-114 du CSP), les notifications de patients ou bien celles de réseaux de correspondants locaux qui sont remontées, à l'échelle régionale, aux Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'Addictovigilance (CEIP-A).



Les CEIP-A vont évaluer le potentiel de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes et médicaments et former les professionnels de santé ainsi que le grand public. Il y a 13 centres qui couvrent l'ensemble du territoire national. Ils communiquent entre eux en comité technique tous les deux mois au sein de l'ANSM. Ces comités discutent de sujets particuliers, puis communiquent des avis et transmettent les données recueillies à la commission des stupéfiants et psychotropes (CSP) de l'ANSM (Article R. 5132-103).

La commission est chargée d'émettre des avis officiels consultatifs à l'attention du directeur de l'ANSM qui les transmettra au ministère de la Santé et des Solidarités. Ces avis sont utiles dans les décisions concernant les mesures de Santé Publique à prendre pour limiter les risques liés aux détournements d'usage et à la pharmacodépendance. Il peut s'agir de mesures comme le retrait du marché de certains médicaments, la modification des conditions de prescriptions et de délivrance (la prégabaline depuis mai 2021) ou encore l'inscription sur la liste des produits stupéfiants ou psychotropes comme ce fut le cas de zolpidem depuis avril 2017.

L'ANSM, en relation avec les CEIP-A, réalise des enquêtes pharmaco-épidémiologiques annuelles nationales afin d'évaluer les risques de pharmacodépendance en fonction des substances :

- DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances)
- OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse)
 - OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible)
 - Soumission chimique
 - ASOS (Antalgiques, Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées)
 - DTA (Décès Toxiques par Antalgiques)
 - OPEMA (Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire)
- SINTES (Système d'Identification National des Toxiques et Substances)

L'ANSM transmet également à d'autres instances les données et résultats des enquêtes nationales comme la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives (MILDECA), qui est chargée de coordonner l'action gouvernementale dans la lutte contre les drogues et les conduites addictives. Cette mission s'appuie sur différents acteurs d'après l'article R. 5132-99 du CSP.



L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) financé par la MILDECA est spécialisé dans le recueil de données sur la consommation des SPA en France. L'ANSM est également en lien avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), un organisme public rattaché au ministère de la Santé.

I.2. Classifications internationales

Le diagnostic des troubles de l'usage repose sur deux systèmes de diagnostic internationaux :

- La « Classification internationale des maladies » (International Classification of Diseases, ICD) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), arrivée à sa 11^e édition (CIM-11), en application depuis le 1^{er} janvier 2022.
- Le « Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux » (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM) de l'American Psychiatric Association (APA) arrivé à sa 5^{ème} édition (DSM-V).

Chacune de ces deux classifications internationales possèdent un chapitre sur les troubles liés à l'usage de substances psychoactives.

Il faut noter que le DSM-IV différenciait la dépendance et l'usage abusif en deux catégories distinctes. Le DSM-V introduit une nouvelle forme de classification en ne catégorisant plus de dépendance et d'abus mais en établissant plutôt une approche dimensionnelle avec différents degrés de gravité. Les deux anciens diagnostics d'abus et de dépendance à une substance ont été fusionnés en un seul diagnostic de trouble de l'usage.

La CIM-11 établit une distinction entre le syndrome de dépendance et l'usage nocif.

Le groupement de la CIM-11 des troubles dus à la consommation de substances et aux comportements addictifs englobe les troubles qui se développent à la suite de l'utilisation de substances psychoactives, y compris les médicaments, et les troubles dus aux comportements addictifs qui se développent à la suite de comportements répétitifs et de renforcement spécifiques. L'organisation des troubles de la CIM-11 dus à la



consommation de substances est identique à l'approche de la CIM-10, selon laquelle les syndromes cliniques sont classés selon les catégories de substances.

I.2.a. Les critères de la CIM-11

Le chapitre 5 de la 10^{ème} version de la CIM regroupant la classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement, définit les critères de diagnostic suivants de l'addiction à une ou plusieurs substances.

Ce diagnostic se pose par la présence d'au moins trois critères au cours de la dernière année parmi les suivants :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive (craving)
- Capacité diminuée à contrôler l'utilisation de la substance
- Syndrome de sevrage physiologique lors de la diminution ou de l'arrêt de la consommation d'une substance psychoactive
- Abandon progressif des autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de la consommation de la substance, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou récupérer ses effets
- Poursuite de la consommation malgré la survenue de conséquences manifestement nocives

I.2.b. Les critères diagnostiques du DSM-V

Selon la version actuelle éditée en mai 2013 et qui correspond à la 5^{ème} version, les troubles de l'usage sont classés dans les maladies mentales.

On parle de trouble de l'usage dans le DSM-V qui prend en compte désormais la notion de craving (un fort désir ou une envie irrésistible d'utiliser la substance) comme un critère de diagnostic.

Le choix d'abandonner l'approche catégorielle (abus et dépendance) pour une approche dimensionnelle (troubles de l'usage) a été motivé par la volonté d'éliminer la catégorie « abus » due au manque de preuves concernant un stade intermédiaire entre l'utilisation



d'une substance et l'addiction à celle-ci. Un abus peut se produire alors que l'addiction est déjà installée ou bien l'addiction peut apparaître sans qu'il y ait eu un abus préalable.

D'autre part, le terme « dépendance » a été supprimé afin de mieux délimiter les troubles liés à la consommation de substances afin d'éviter toute confusion dans le corps médical.

En effet, le DSM-III parlait déjà de dépendance lorsqu'une tolérance ou des symptômes de sevrage apparaissent lors de l'utilisation de médicaments agissant sur le système nerveux central tels que les anxiolytiques ou encore les antalgiques. Dans ces cas, il s'agit d'une dépendance physique liée à la prise médicamenteuse mais ne provenant pas forcément d'un abus d'usage, plaçant de façon erronée les patients concernés dans la catégorie des troubles de la recherche incontrôlée des drogues du DSM-III.

Ainsi, cette section du DSM-V s'intitule désormais « Troubles liés aux substances et aux addictions ». Dans cette section, développer une tolérance et/ou un syndrome de sevrage à la suite d'une prise médicamenteuse n'est plus suffisant pour qualifier un trouble de l'usage. D'autres manifestations doivent être associées comme un usage problématique d'une substance, une recherche compulsive, une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative^[31].

Le diagnostic du trouble de l'usage repose sur la présence sur douze mois d'au moins deux manifestations cliniques parmi les suivantes :

- Prise de la substance, soit en plus grande quantité ou bien sur une période plus longue que prévue.
- Désir inefficace de diminuer ou d'arrêter l'usage.
- Passer beaucoup de temps à obtenir, utiliser ou se remettre de la consommation d'une substance.
- Envie impérieuse de consommer (« craving »).
- Incapacité de remplir ses obligations au travail, à la maison ou à l'école.
- Continuer la consommation même quand elle est la cause de problèmes dans les relations sociales.



- Réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou récréatives importantes.
- Usage répété, même dans des situations dangereuses physiquement.
- Persistance dans l'usage malgré la connaissance d'un problème physique et/ou psychologique qui aurait pu être causé ou aggravé par la substance.
- Besoin d'augmenter la consommation à cause de l'effet réduit de la substance dû à l'utilisation répétée (tolérance).
- Développement de symptômes de sevrage caractéristique de la substance, soulagés par la prise augmentée de la substance impliquée ou une substance apparentée.

En fonction du nombre de critères identifiés, le trouble de l'usage sera spécifié par un niveau de sévérité :

- Léger : 2 à 3 critères
- Modéré : 4 à 5 critères
- Sévère : 6 critères ou plus (addiction)

Le diagnostic doit préciser si le sujet est en rémission précoce, c'est-à-dire qu'il n'y a plus aucuns critères pendant au moins 3 mois sur une période de moins de 12 mois (à l'exception du craving) ; ou en rémission prolongée, c'est-à-dire qu'il n'y a plus aucuns critères pendant au moins 12 mois (à l'exception là aussi du craving).

I.3. Les bases neurobiologiques communes aux addictions

Avant les années 1950 et les premières études s'intéressant à la neurobiologie des addictions, l'addiction était considérée comme un manque de volonté, la conséquence d'une faiblesse mentale et non comme une maladie.

Le développement de nouvelles techniques d'imageries cérébrales a révolutionné la compréhension des mécanismes neurobiologiques impliqués dans l'addiction qui altèrent le traitement des informations ainsi que le fonctionnement normal du cerveau. Ces techniques ont mis en lumière le lien entre les changements observés au niveau comportemental et les modifications cérébrales résultantes de la consommation des



substances ou du comportement addictif, faisant ainsi évoluer la prise en charge médicale.

La volonté reste une part importante pour la réussite du sevrage et la diminution du risque de rechute.

Le recours à une aide médicamenteuse pour aider au maintien de l'abstinence et à la maîtrise de la consommation va déplacer l'addiction traitée sur un produit substitutif pour ensuite entamer le processus de diminution des doses de ce dernier.

Pour les addictions sans substances, la prise en charge se fait à l'aide de thérapies comportementales.

Dans le sevrage tabagique de l'adulte par exemple, les substituts peuvent passer par un changement au niveau de voie d'administration comme les patchs nicotiques qui permettent, d'une part, le sevrage du patient des fumées de cigarettes en les préservant des effets particulièrement néfastes pour leur santé de ces-dernières et d'autre part, d'entamer une diminution de la consommation nicotinique.

Un autre substitut existe, le Champix® (tartrate de varénicline), qui diminue les effets agréables du tabac et réduit l'intensité des manifestations du sevrage tabagique grâce à son mécanisme d'action d'agoniste partiel des récepteurs nicotiques. Ce médicament entre en compétition avec la nicotine apportée dans le système nerveux central par la consommation de tabac.

Les symptômes de sevrage tabagique disparaissent rapidement, en revanche le phénomène de craving est fort pour cette addiction et peut persister longtemps.

L'utilisation de substitut nicotiques augmentent significativement les chances globales de réussite de l'arrêt tabagique de 50 à 60% et ce, indépendamment du contexte du patient^[32].

A long terme, pour limiter les rechutes, les soins passent par le rétablissement du fonctionnement normal du cerveau et la diminution du craving via des médicaments de substitution.

Le cycle de l'addiction est intimement lié à des changements au niveau cérébral à toutes les étapes de l'usage. Nous verrons ici les mécanismes neurobiologiques impliqués dans les troubles de l'usage liés aux substances, y compris la forme la plus sévère de ces troubles qu'est l'addiction.

I.3.a. Les substances à potentiel addictogène

Les substances psychoactives responsables d'addiction, qu'elles soient médicamenteuses ou non, peuvent être licites (alcool, tabac), illicites (cocaïne, héroïne)



ou disponibles uniquement sur prescription médicale (oxycodone). Il existe au niveau international des réglementations différentes. Par exemple en France, il y a une pénalisation des cannabinoïdes à la différence d'autres pays.

Ces substances concernées par des détournements d'usage et possédant des risques addictogènes peuvent être regroupées en fonction de leur effets pharmacologiques ou comportementaux.

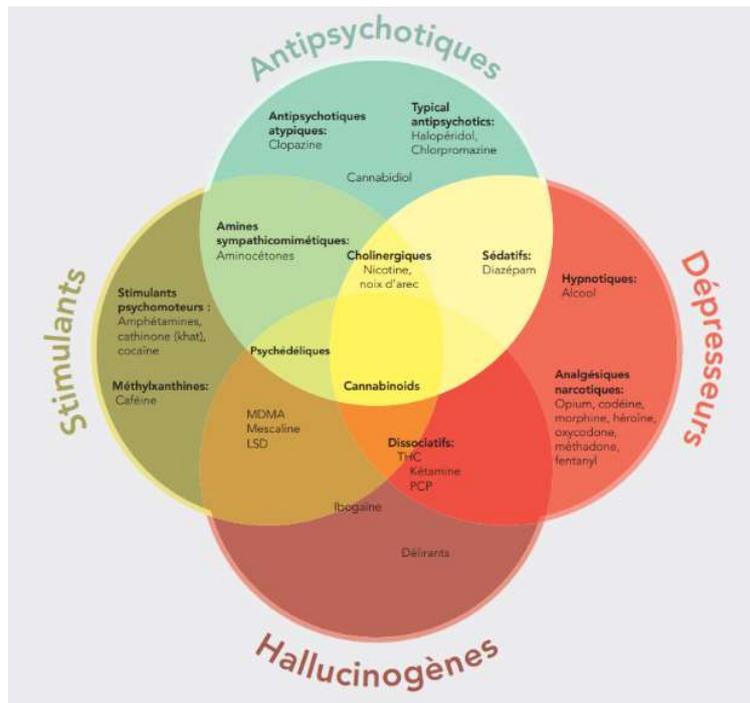


Figure 8 : Les substances psychoactives^[33].

Ci-dessous, une liste non-exhaustive des principales SPA faisant l'objet de détournements d'usage catégorisée en fonction de leurs caractéristiques pharmacologiques.

- **Les dépresseurs du système nerveux central**

Les effets de ces substances correspondent à la diminution des transmissions neuronales et donc des activités liées aux fonctions cérébrales.

Il s'agit de l'alcool, des opiacés et des opioïdes (risque de dépression respiratoire), des substances possédant des effets sédatifs et/ou hypnotiques comme les benzodiazépines, des anesthésiques généraux (propofol), des substances volatiles telles que le protoxyde d'azote (anesthésies courtes) dont l'usage est détourné dans un but récréatif (gaz hilarant).



- **Les stimulants du système nerveux central**

- La cocaïne
- L'amphétamine et ses apparentés (comme le méthylphénidate)
- La nicotine
- La caféine
- La tianeptine (Stablon®), un anti dépresseur possédant des effets stimulants. C'est le seul antidépresseur dont l'usage est détourné c'est pourquoi ses conditions de prescription et de délivrance sont réglementées.

- **Les hallucinogènes**

Ils modifient les perceptions sensorielles et altèrent la réalité.

- Le LSD qui est un dérivé de l'acide lysergique
- La psylocybine, substance psychoactive majoritaire retrouvée dans les champignons hallucinogènes
- La kétamine, responsable d'effets dissociatifs (expériences extracorporelles)

- **Les cannabinoïdes**

Les cannabinoïdes sont produits à base de végétaux, dans l'organisme de certains animaux (cannabinoïdes endogènes) ou bien dans les laboratoires, ce sont de nouveaux produits de synthèse.

Le cannabis et ses dérivés sont particulièrement concernés par le risque de pharmacodépendance et d'abus.

- **Les médicaments entraînant des dépendances non médicamenteuses**

Les médicaments agonistes dopaminergiques (y compris la lévodopa) activent et renforcent le circuit de la récompense entraînant des troubles du contrôle des impulsions qui favorisent le développement d'addictions non médicamenteuses (achats compulsifs, jeux d'argent, troubles du comportement alimentaires). C'est le syndrome de dysrégulation dopaminergique.



Les détournements d'usage et les abus sont largement répandus pour ces substances. Un usage prolongé et répété d'une ou plusieurs de ces substances en grande quantité et/ou à une fréquence élevée peut générer, de façon immédiate ou différée, des problèmes sanitaires (overdose, addiction) ou sociaux (accident de la route, délits).

Le journal The Lancet a publié une étude^[35] en 2007 évaluant les types de préjudices des SPA en prenant en compte neuf critères rassemblés en trois catégories principales.

Tout d'abord, les dommages physiques causés à l'individu comprenant la toxicité aiguë, chronique et celle engendrée par la voie particulière qu'est l'administration IV (risque élevé de contracter des maladies virales telles que l'hépatite C ou bien le SIDA).

Ensuite, le type de dépendance engendré (physique, psychologique, récréatif).

Enfin, les préjudices sur l'environnement social d'un individu (Intoxication, dommages dans les relations sociales, coûts des soins).

Pour chacun de ces neuf critères, il a été demandé aux groupes d'experts médicaux indépendants participants à l'étude de noter les substances en utilisant une échelle à quatre points : 0 aucun risque, 1 peu de risques, 2 risques modérés et 3 risques extrêmes. Le « mean score » est la moyenne pour chaque catégorie en fonction des critères à l'intérieur de celles-ci (Cf. Figure 9).

	Physical harm				Dependence				Social harm			
	Mean	Acute	Chronic	Intravenous	Mean	Pleasure	Psychological dependence	Physical dependence	Mean	Intoxication	Social harm	Health-care costs
Heroin	2.78	2.8	2.5	3.0	3.00	3.0	3.0	3.0	2.54	1.6	3.0	3.0
Cocaine	2.33	2.0	2.0	3.0	2.39	3.0	2.8	1.3	2.17	1.8	2.5	2.3
Barbiturates	2.23	2.3	1.9	2.5	2.01	2.0	2.2	1.8	2.00	2.4	1.9	1.7
Street methadone	1.86	2.5	1.7	1.4	2.08	1.8	2.3	2.3	1.87	1.6	1.9	2.0
Alcohol	1.40	1.9	2.4	NA	1.93	2.3	1.9	1.6	2.21	2.2	2.4	2.1
Ketamine	2.00	2.1	1.7	2.1	1.54	1.9	1.7	1.0	1.69	2.0	1.5	1.5
Benzodiazepines	1.63	1.5	1.7	1.8	1.83	1.7	2.1	1.8	1.65	2.0	1.5	1.5
Amphetamine	1.81	1.3	1.8	2.4	1.67	2.0	1.9	1.1	1.50	1.4	1.5	1.6
Tobacco	1.24	0.9	2.9	0	2.21	2.3	2.6	1.8	1.42	0.8	1.1	2.4
Buprenorphine	1.60	1.2	1.3	2.3	1.64	2.0	1.5	1.5	1.49	1.6	1.5	1.4
Cannabis	0.99	0.9	2.1	0	1.51	1.9	1.7	0.8	1.50	1.7	1.3	1.5
Solvents	1.28	2.1	1.7	0	1.01	1.7	1.2	0.1	1.52	1.9	1.5	1.2
4-MTA	1.44	2.2	2.1	0	1.30	1.0	1.7	0.8	1.06	1.2	1.0	1.0
LSD	1.13	1.7	1.4	0.3	1.23	2.2	1.1	0.3	1.32	1.6	1.3	1.1
Methylphenidate	1.32	1.2	1.3	1.6	1.25	1.4	1.3	1.0	0.97	1.1	0.8	1.1
Anabolic steroids	1.45	0.8	2.0	1.7	0.88	1.1	0.8	0.8	1.13	1.3	0.8	1.3
GHB	0.86	1.4	1.2	0	1.19	1.4	1.1	1.1	1.30	1.4	1.3	1.2
Ecstasy	1.05	1.6	1.6	0	1.13	1.5	1.2	0.7	1.09	1.2	1.0	1.1
Alkyl nitrites	0.93	1.6	0.9	0.3	0.87	1.6	0.7	0.3	0.97	0.8	0.7	1.4
Khat	0.50	0.3	1.2	0	1.04	1.6	1.2	0.3	0.85	0.7	1.1	0.8

Table 3: Mean independent group scores in each of the three categories of harm, for 20 substances, ranked by their overall score, and mean scores for each of the three subscales

Figure 9 : Classement de vingt substances en fonction de leurs scores moyens dans chacune des trois catégories de préjudice et scores moyens en fonctions des sous-critères de chaque catégorie.



Ainsi, il en résulte que des substances comme l'héroïne, la cocaïne, les barbituriques et la méthadone (provenant du trafic de stupéfiant) ont un score de risque (mean score) élevé pour chaque catégorie de préjudices alors que certaines substances ont des disparités soit :

- Entre les catégories de dommages engendrés comme le cannabis qui provoque moins de dommages au niveau physiologique mais engendre une forte dépendance lorsque celle-ci s'installe et un fort niveau de dommages sur l'environnement social.
- A l'intérieur d'une même catégorie comme pour le cas du tabac où le score de risque est faible concernant sa toxicité aiguë et son potentiel d'administration IV alors qu'il est élevé concernant ses dommages chroniques.

1.3.b. Le cycle de l'addiction et le circuit de la récompense

Comme vu plus haut, le cycle de l'addiction est caractérisé par différentes phases. D'abord, un premier usage peut donner lieu, en fonction de facteurs multiples et complexes, à un usage répété et abusif. S'installe alors le phénomène de tolérance provoquant l'augmentation des doses et/ou l'augmentation de la fréquence d'usage. En fonction des substances ou des comportements, les dépendances physiques et psychiques se développent au cours du temps et peuvent mener à la perte de contrôle, caractérisée par le phénomène de craving signant la chronicité de l'usage et le diagnostic d'addiction. Surviennent alors toutes les conséquences en découlant : les manifestations de manque (symptômes de sevrage), l'usage excessif, et les conséquences néfastes sur la santé individuelle et sur la vie sociale et professionnelle.

Ces différentes étapes du cycle trouvent des explications neurobiologiques, principalement par des mécanismes adaptatifs au niveau du circuit de la récompense. C'est un circuit neuronal qui connecte entre eux des groupes de neurones organisés provenant de différentes structures cérébrales (*Cf. 1.3.c. Le circuit de la récompense*). C'est un mécanisme d'adaptation qui a été sélectionné au cours de l'évolution et dont la fonction primaire consiste au renforcement d'un ensemble de comportements indispensables à la survie d'un individu. Ce circuit de la récompense permet l'association d'une sensation de bien-être à des actions soulageant des besoins primaires comme la faim ou la reproduction et encourage ainsi la répétition de ces comportements pour le bien de l'individu et de son espèce. Tout ceci est réalisé à travers l'utilisation de messagers chimiques, des neurotransmetteurs. Le neurotransmetteur clé de ce circuit est la dopamine.



En conséquence, en réponse à un comportement approprié, une petite quantité de dopamine va être libérée dans ce circuit pendant un bref instant, générant cette sensation de satisfaction.

Les signaux dopaminergiques agissent également dans des zones cérébrales reliées à la mémoire et aux fonctions motrices aidant ainsi l'individu à se rappeler des comportements utiles à sa survie et rendant leur répétition plus facile.

La libération de dopamine est également déclenchée lors de situations de vie perçues comme plaisantes telles que la réalisation avec succès d'un projet, la réception de compliments etc.

Plus indirectement, une prise médicamenteuse comme un antalgique opioïde ou une consommation d'alcool va inhiber certains neurones du système nerveux central donnant lieu à un sentiment de plaisir ou de relaxation lié également à un pic de libération de dopamine.

Dès lors qu'il y a un abus d'un comportement ou d'une SPA, le circuit de la récompense est saturé par des niveaux de dopamine nettement supérieur à la libération générée lors d'un processus naturel de récompense. En fonction de la voie d'administration réalisée, cette saturation peut être instantanée et les effets perdurent beaucoup plus longtemps.

Cette hyperactivation du circuit de la récompense produit des sensations intenses d'euphorie et de plaisir qui peuvent être une source de motivation forte dans le processus de recherche de la substance ou du comportement l'ayant provoquée. Progressivement, si cette consommation ou ce comportement est répété et continue de saturer le circuit dopaminergique, des modifications cérébrales vont survenir en conséquence de ces niveaux élevés et chroniques de dopamine. Le nombre de récepteurs à la dopamine va diminuer et des canaux spécifiques vont se mettre en place dans le but de réduire la concentration trop élevée de dopamine dans les espaces synaptiques. Il en résulte la diminution drastique des sensations de bien-être ressenties, c'est le phénomène de tolérance défini plus haut. Ceci explique le comportement de recherche compulsif des patients souffrant d'une ou de plusieurs addictions.

D'autres zones en dehors du circuit dopaminergique peuvent être affectées et modifiées comme les régions contrôlant les prises de décision, le discernement et la mémoire. Certaines régions subissent une suppression neuronale, d'autres, un ajout. La recherche compulsive devient de l'ordre d'une habitude et non plus d'un désir conscient.



Le but principal de l'individu sera alors de rechercher et de consommer de plus en plus la substance addictive quoi qu'il en coûte.

Une étude^[36] sur des modèles murins tend à montrer que les individus qui ont peu d'interactions sociales ont leur circuit de la récompense faiblement stimulé et vont en conséquence rechercher des pratiques addictives pour compenser cette hypostimulation de leurs voies dopaminergiques. A l'inverse, lorsque le choix est laissé de soit consommer la substance addictive, soit d'avoir des interactions sociales avec leurs congénères, l'ensemble des animaux étudiés ont choisi de s'abstenir de consommer et ont préféré les interactions sociales.

Les SPA et certains comportements court-circuitent donc ce système de la récompense pouvant engendrer à la fois des addictions liées aux SPA et des addictions comportementales.

I.3.c. Compréhension globale de la neurobiologie des addictions

Pour rappel, les neurones possèdent trois parties :

- Le corps cellulaire.
- Les projections neuronales : les dendrites et l'axone qui transmettent ou reçoivent l'influx nerveux (ou potentiel d'action).
- La terminaison synaptique qui contient les vésicules stockant les neurotransmetteurs. Plus l'influx nerveux est intense, plus les vésicules produiront et libéreront dans l'espace extracellulaire (la synapse) les neurotransmetteurs. Ces derniers vont activer ou inhiber le neurone post-synaptique dans le lequel le potentiel d'action généré va se répandre le long de l'axone, diffusant ainsi le stimulus d'origine.

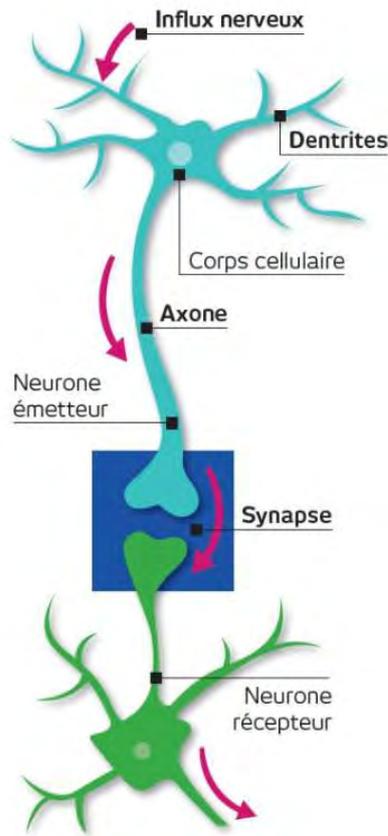


Figure 10 : Schéma de la transmission neuronale^[37].

En outre, plus les voies neuronales sont stimulées, plus le potentiel d'action va se diffuser rapidement et efficacement : c'est la plasticité neuronale.

Ainsi, les corps cellulaires des neurones dopaminergiques se localisent principalement dans l'Aire Tegmentaire Ventrale (ATV) elle-même située dans le mésencéphale. Leurs projections axonales se retrouvent, entre autres, dans le striatum ventral comprenant le noyau accumbens, le cortex préfrontal et l'amygdale. Ce sont les principales structures subissant des modifications dans les cas d'addictions.

L'ATV regroupe donc les neurones dopaminergiques du circuit de la récompense. Ce sont eux qui reçoivent le stimulus initial (d'abord traité au niveau du cortex) et qui libèrent la dopamine dans les espaces synaptiques de plusieurs voies cérébrales.

La voie mésolimbique relie l'ATV au noyau accumbens du striatum ventral. Le noyau accumbens contrôle à la fois la répétition des actions jugées intéressantes dans la survie de l'individu, les réponses conditionnées ainsi que les niveaux de bien-être



procurés par la ou les actions réalisées. C'est le point central du système de la récompense.

La voie mésocorticale relie l'ATV au cortex préfrontal qui planifie les actions et gère le contrôle des impulsions et les prises de décisions. Ces fonctions sont altérées dans l'addiction.

D'autres voies sont impliquées dans l'addiction comme celle reliant l'ATV à l'hippocampe contrôlant la mémoire et la voie entre l'ATV et l'amygdale. L'amygdale est située dans le lobe temporal et gère les émotions ainsi que le renforcement et la consolidation de la mémoire épisodique (les souvenirs liés à un contexte) lorsque des émotions sont impliquées.

Les neurones post-synaptiques de ces voies reçoivent donc des niveaux variables de dopamine sur leurs récepteurs.

Cinq sous-types des récepteurs dopaminergiques sont connus. Ils sont regroupés en deux catégories : les récepteurs de la famille D1 (comprenant D1 et D5) et ceux de la famille D2 (comprenant D2, D3, D4). Nous nous intéresserons ici qu'aux récepteurs D1 et D2, les plus exprimés dans les zones cérébrales citées précédemment et qui sont impliquées dans les processus d'addiction.

La dopamine a une affinité plus élevée pour les récepteurs dopaminergiques D2^[38] que pour les récepteurs dopaminergiques D1 et ils sont donc activés lors de faibles concentrations en dopamine dans la fente synaptique. C'est le cas lors de stimulations physiologiques normales de l'ATV (consommation de nourriture).

Les récepteurs D1 sont activés lors de la libération de fortes concentrations de dopamine comme c'est le cas avec la consommation de SPA surtout avec les psychostimulants tels la cocaïne et les amphétamines. Les récepteurs D1 stimulent à la fois la récompense (noyau accumbens et cortex préfrontal) ainsi que les mécanismes de la mémoire (hippocampe et amygdale) provoquant l'association automatique du stimulus avec la récompense générée. C'est le renforcement positif, conduisant à la recherche compulsive du stimulus induisant cet état de bien-être et menant à l'addiction.

Il existe au niveau de la terminaison du neurone pré-synaptique un transporteur spécifique de la dopamine, le DAT, qui est sollicité dans les phénomènes de recapture de la dopamine. Celui-ci est la cible de la cocaïne et des méthamphétamines, inhibant la recapture de dopamine puis entraînant une augmentation de la concentration en dopamine dans la synapse conduisant à l'effet stimulant.



Un autre système de régulation de la concentration dopaminergique synaptique implique la monoamine-oxydase de type A et celle de type B (MAO-A et MAO-B). Ce sont des enzymes impliquées dans la dégradation des neurotransmetteurs, notamment la dopamine. Dans le tabagisme, il a été évalué^[39] que l'activité de la MAO-B, en comparaison à celle des non-fumeurs, est diminuée de 30 à 40 % et l'activité de la MAO-A est diminuée de 20 à 30 %. Cette puissante inhibition de ces enzymes renforce le potentiel addictogène de la nicotine.

Les substances addictives interagissent donc avec les neurones dopaminergiques de ces différentes voies, soit directement sur ces derniers (cocaïne, amphétamines), soit indirectement par l'intermédiaire d'autres neuromédiateurs agissant sur des neurones associés aux voies dopaminergiques.

Par exemple, la nicotine va mimer l'action de l'acétylcholine en se liant à ses récepteurs cholinergiques présents au niveau des neurones dopaminergiques de l'ATV et mener à la libération de dopamine.

Dans le cas du cannabis, son composé principal, le THC, va mimer un cannabinoïde endogène : l'anandamide. Ce dernier stimule les récepteurs cannabinoïdes, principalement le CB1, et exerce une action inhibitrice sur les neurones GABAergiques associés aux neurones dopaminergiques. Les neurones GABAergiques ont une action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques, leur inhibition via les récepteurs cannabinoïdes entraînent donc une stimulation indirecte des neurones dopaminergiques et la libération de dopamine.

Le circuit de la récompense est lié au circuit du stress et la consommation chronique de SPA entraîne également une dérégulation de ce dernier. La corticolibérine est le principal neurotransmetteur impliqué dans le circuit du stress géré par l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Elle stimule la libération de l'hormone corticotrope (ACTH) par l'hypophyse menant à une augmentation des niveaux de concentration des glucocorticoïdes. Cette dérégulation explique les symptômes du sevrage lors duquel des niveaux élevés de CRF dans l'amygdale sont observés. Les phases d'abstinences sont ainsi associées à un état de stress aigu, c'est le renforcement négatif de l'addiction^[40].

En résumé, le renforcement positif de l'addiction s'explique par l'hyperactivation du circuit dopaminergique de la récompense et le renforcement négatif par l'axe corticotrope.



Après un certain temps de consommation répétée et continue, une plasticité neuronale se met en place et entraîne une hypoactivité du circuit de la récompense. Le sujet ressent moins de plaisir ce qui affecte son humeur (dépression) et ses émotions. La substance est alors utilisée pour retrouver un état normal avec un fonctionnement correct du circuit de récompense et non plus pour le bien-être ressenti. Le but de la consommation n'est plus la recherche du plaisir mais le rapprochement de l'état normal de l'individu avant la prise de la substance afin de vivre convenablement.

Dans le même temps se fait simultanément un ancrage dans sa mémoire des indices extérieurs associés à la consommation (seringue, geste de fumer), un dysfonctionnement de la régulation du stress et une perte de l'auto-régulation de son activité comportementale. Ces phénomènes entraînent une motivation à la consommation et donc des rechutes.

Les médicaments et autres thérapeutiques, notamment comportementales, ont pour objectif de favoriser le maintien de l'abstinence. Afin de limiter les rechutes à long terme, le but est de rétablir le fonctionnement normal du cerveau et de diminuer le craving à l'aide des médicaments de substitution ou des thérapies non médicamenteuses.

II. L'addiction aux opiacés

II.1. Les opiacés / Les opioïdes

Les termes « opiacés » et « opioïdes » trouvent leur origine dans les fleurs de pavot (*papaver somniferum*) desquelles est extrait le latex : l'opium. Les effets antalgiques, antitussifs, anti-diarrhéique et hypnotiques de l'opium sont connus depuis des milliers d'années.

Le terme « opiacés » désigne tous les alcaloïdes dérivés directement de l'opium telles que la morphine et la codéine.

Le terme « opioïdes » regroupe toutes les substances, qu'elles soient naturelles (endogènes ou dérivées de l'opium) ou synthétiques (produites par l'Homme), médicamenteuses ou non, capables de se lier aux récepteurs opioïdes présents dans le cerveau.

Tous les opiacés sont des opioïdes mais tous les opioïdes ne sont pas des opiacés.

Les opioïdes peuvent être regroupés en trois groupes en fonction de leur origine : opioïdes naturels, semi-synthétiques et synthétiques.



- Les opioïdes naturels :
 - La morphine, présente en abondance dans l'opium et indiquée dans le traitement de la douleur.
 - La codéine, présente en plus faible quantité dans l'opium que la morphine et indiquée comme antalgique et antitussif.
 - La thébaine, alcaloïde opiacé possédant une forte toxicité, non utilisée en thérapeutique mais de laquelle sont dérivés par transformation chimique des opioïdes semi-synthétiques utilisés en thérapeutique.

- Les opioïdes semi-synthétiques :
 - L'héroïne, substance illicite dérivée de la morphine.
 - L'hydromorphone, également dérivée de la morphine et indiquée dans la prise en charge de la douleur.
 - L'oxycodone, dérivé de la thébaine et également indiquée dans la prise en charge de la douleur.
 - La buprénorphine, dérivée également de la thébaine et utilisée comme traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes.

- Les opioïdes synthétiques :
 - La méthadone, synthétisée pour la première fois dans les années 30 et utilisée comme traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes.
 - Le fentanyl, synthétisé pour la première fois dans les années 50 et utilisé dans la prise en charge des douleurs intenses.

Les récepteurs opioïdes sont retrouvés à la fois au niveau cérébral, en périphérie et dans la moelle épinière^[41].

Leurs ligands naturels sont les opioïdes endogènes telles que les endorphines, les enképhalines et les dynorphines et sont produits lors de la transmission d'un message nociceptif (douleur d'origine périphérique).

Ils sont regroupés en trois types : les récepteurs Mu (μ), Kappa (κ) et Delta (δ).

Les récepteurs μ (ou OP3 / MOR) sont la cible principale des opioïdes utilisés dans la prise en charge de la douleur. Ces récepteurs sont présents au niveau cérébral, périphérique et dans la moelle épinière et sont responsables des effets analgésiques, euphoriques, sédatifs, de dépression respiratoire, de diminution de la motilité gastro-intestinale et de pharmacodépendance.



Les récepteurs κ (ou OP2 / KOR), présents au niveau cérébral et dans la moelle épinière, ont une fonction analgésique, sédative et dysphorique. Ils sont associés à un risque de dépression respiratoire et de pharmacodépendance.

Les récepteurs δ sont présents principalement au niveau cérébral et provoquent, lorsqu'ils sont stimulés, des effets analgésiques et antidépresseurs qui favorisent le risque de pharmacodépendance.

Les opioïdes ont une affinité et une efficacité variables sur ces récepteurs (Cf. *Annexe 4*) :

- Les opioïdes agonistes pleins :
Un agoniste plein possède à la fois une affinité et une efficacité élevées sur leur récepteur cible. La stimulation des récepteurs opioïdes dépend de la sensibilité du récepteur ciblé (μ , κ , δ) et du terrain génétique.
- Les opioïdes agonistes partiels :
Un agoniste partiel possède une haute affinité pour son récepteur mais n'engendre qu'un effet limité par ce dernier. C'est le cas de la buprénorphine qui a une forte affinité sur les récepteurs μ mais ne les stimulent que faiblement. Les opioïdes agonistes partiels possèdent des avantages dans la prise en charge de la douleur en comparaison aux agonistes pleins puisqu'ils génèrent l'effet analgésique recherché et diminuent également le risque de dépression respiratoire grâce à leur effet antagoniste.
- Les opioïdes antagonistes :
Un antagoniste va bloquer son récepteur cible. La naloxone et la naltrexone sont utilisés dans les cas d'overdose et de dépression respiratoire car ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs μ , κ , δ . Ils entrent en compétition avec les agonistes liés aux récepteurs μ et les remplacent.

Dans la prise en charge de la douleur, deux catégories d'opioïdes sont utilisées : les antalgiques opioïdes dits faibles et les antalgiques opioïdes dits forts.



Les antalgiques opioïdes faibles sont des médicaments de liste I et nécessitent une prescription médicale.

Les antalgiques opioïdes forts sont classés comme stupéfiants et nécessitent obligatoirement la présentation d'une ordonnance sécurisée pour être délivrés, tout comme la buprénorphine qui, bien qu'inscrite comme médicament de liste I, est affiliée aux stupéfiants et donc soumise partiellement à la réglementation des stupéfiants en raison des cas de mésusages et de trafic dont elle fait l'objet.

Ce sont tous des agonistes des récepteurs opioïdes μ impliqués dans les effets psychoactifs des opioïdes et ont tous un potentiel de dépendance, les opioïdes forts ayant un potentiel plus élevé de dépendance.

La classification de l'OMS classe les antalgiques par paliers au nombre de trois :

Palier I	Palier II	Palier III
Douleurs faibles à modérées	Douleurs modérées à intenses	Douleurs intenses à très intenses
Antalgiques non morphiniques : <ul style="list-style-type: none">- Paracétamol- Acide acétylsalicylique- Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Antalgiques opioïdes faibles : <ul style="list-style-type: none">- Codéine- Tramadol	Antalgiques opioïdes forts : <ul style="list-style-type: none">- Morphine- Fentanyl- Oxycodone

Figure 11 : Classification selon l'OMS des antalgiques.

Cette classification a été établie à l'origine pour la prise en charge des douleurs cancéreuses et est aujourd'hui répandue pour tous les types de douleurs.

L'instauration d'un traitement par antalgique opioïde, d'abord de palier I, est recommandée après l'échec par un traitement antalgique non opioïde. L'intensité de la douleur peut également déterminer directement du type d'antalgique opioïde prescrit.

En France, la mise à disposition et l'élargissement de l'utilisation des antalgiques opioïdes dans le traitement de la douleur ont permis l'amélioration de la prise en charge de la douleur.

Ces médicaments possèdent un fort potentiel d'abus, de mésusage et de risques addictifs. Ils sont à l'origine de la crise sanitaire actuelle aux Etats-Unis, qui a débuté par la prescription excessive et inappropriée des antalgiques opioïdes. Cette crise touche



toutes les tranches d'âges et classes socio-économiques de la société américaine. D'après les chiffres provisoires du National Center for Health Statistics publiés en novembre 2021, plus de 100 000 morts par overdoses ont été dénombrés aux Etats-Unis entre avril 2020 et avril 2021, un chiffre record dans l'histoire du pays, dont 75,673 décès provoqués par overdoses aux opioïdes contre 56,064 décès l'année précédente^[42]. Même si les modalités françaises entourant la prescription et la délivrance des antalgiques opioïdes ainsi que le cadre juridique restreignant la publicité des médicaments font espérer qu'une crise des opioïdes est peu probable en France, ces médicaments nécessitent néanmoins une surveillance stricte à l'échelle nationale.

C'est dans ce cadre que l'ANSM, en collaboration avec le réseau des CEIP-A et l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA) crée en 2017, a publié en février 2019 un rapport^[43] permettant de dresser un bilan de la situation en France sur les données de consommation des antalgiques opioïdes et leur usage problématique. Ainsi, les antalgiques non opioïdes (paracétamol, aspirine, AINS) sont les plus consommés en France et représentent 78% des consommations d'antalgiques en 2017 suivis des antalgiques opioïdes faibles (tramadol, codéine, opium) qui représentent eux 20% des consommations d'antalgiques soit 10 fois plus que la consommation d'antalgiques opioïdes forts (morphine, oxycodone, fentanyl) qui correspond à 2% des consommations d'antalgiques en France.

De plus, au moins une délivrance remboursée d'antalgiques opioïdes a concerné près de 10 millions de français (17,1%) en 2015. La consommation des antalgiques non opioïdes et opioïdes forts est en augmentation entre 2006 et 2017. Contrairement aux antalgiques opioïdes faibles, dont la consommation globale diminue depuis le retrait du marché du dextropropoxyphène/paracétamol car les patients ayant poursuivis un traitement médicamenteux se sont reportés majoritairement sur les antalgiques non opioïdes suivant ainsi les recommandations de l'ANSM.

Toutefois, la consommation de chacun des antalgiques opioïdes faibles restant commercialisés est en augmentation. Le tramadol est ainsi le plus consommé avec une augmentation de 68% en 12 ans. L'association codéine et paracétamol est la deuxième spécialité antalgique opioïde la plus consommée en France suivi de l'opium associé au paracétamol.

Les antalgiques opioïdes faibles sont, comme leur appellation le suggère, moins puissants que les opioïdes forts mais comportent eux aussi des risques équivalents d'abus, de mésusage, de surdosage, de troubles de l'usage et de dépression respiratoire.



Les consommations d'antalgiques opioïdes forts sont également en augmentation, de 18% pour la morphine qui est la molécule la plus consommée suivie de l'oxycodone et du fentanyl. La consommation d'oxycodone a connu la plus forte augmentation de tous les antalgiques soit une progression de 735% entre 2006 et 2017 et est presque autant utilisée que la morphine en ville comme à l'hôpital.

Concernant le profil des consommateurs, il ressort de ce rapport que ce sont les femmes qui consomment le plus d'antalgiques opioïdes.

Les opioïdes forts sont consommés par des patients en moyenne plus âgés que pour les opioïdes faibles et sont prescrits dans le cadre d'une affection longue durée. Ces patients consommateurs d'antalgiques opioïdes forts sont plus souvent hospitalisés et représentent une part plus importante des consommateurs chroniques.

Les primo-prescriptions d'antalgiques opioïdes ont été réalisées majoritairement par les médecins généralistes (59,1% des opioïdes faibles et 62,9% des opioïdes forts) suivis médecins hospitaliers (respectivement 20,1% et 21%).

Ainsi, les médecins généralistes ont prescrit, toutes prescriptions confondues (primo-prescriptions et renouvellements), le plus d'antalgiques opioïdes en 2017, et sont à l'origine de 86,3% des prescriptions d'opioïdes faibles et 88,7% des prescriptions d'opioïdes forts. Ils sont suivis par les dentistes (2,8% et 0,3%), les rhumatologues (2,2% et 1,7%) et les chirurgiens orthopédistes (1,9% et 1,3%).

Les antalgiques opioïdes faibles sont prescrits pour les motifs suivants :

- Douleur aiguë (71,1%) ;
- Douleur chronique (13,4%) ;
- Douleur dorsale (8,1%) ;
- Douleur arthrosique (2,6%).

Pour les antalgiques opioïdes forts :

- Douleur aiguë (50,1%) ;
- Douleur chronique (42,9%) ;
- Douleur dorsale (21,6%) ;
- Douleur arthrosique (7%).

Que ce soient les données de l'Assurance maladie ou bien les études de prévalence, toutes montrent une augmentation globale de la consommation d'antalgiques opioïdes entre 2006 et 2017.



II.2. Pharmacodépendance aux opioïdes, risques et détournements d'usage

La consommation d'opioïdes expose à deux risques principaux.

D'une part, les risques addictifs séparés en deux catégories :

- La pharmacodépendance associée au phénomène de tolérance et à l'apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation.
- L'addiction comme définit plus haut, maladie chronique dont l'installation est influencée par une multitude de facteurs.

D'autre part, les risques liés aux effets toxiques des opioïdes, comme les overdoses ou intoxication mais aussi les risques associés aux différents effets opioïdes comme la somnolence (accidents de la route).

La pharmacodépendance s'installe dans deux contextes différents :

- Le premier contexte s'effectue dans le cadre d'une consommation dont le but est la recherche des effets psychoactif de la molécule impliquée. Les doses initiales élevées et la voie d'administrations souvent détournée favorise l'apparition de la pharmacodépendance ;
- Le deuxième contexte d'installation d'une pharmacodépendance concerne les prescriptions initiales thérapeutiques dans la prise en charge des douleurs. L'installation d'une dépendance primaire peut conduire à un mésusage ou un abus soit par recherche des effets psychoactifs procurés par l'antalgique opioïdes soit pour soulager les symptômes du syndrome de sevrage.

Les effets psychoactifs recherchés lors des consommations problématiques des antalgiques opioïdes sont l'euphorie, l'effet tranquillisant et le bien-être. Mais chez les personnes n'ayant jamais été exposées à ces médicaments, des effets désagréables comme des effets dysphoriques, une somnolence (niveau d'alerte 2 pour la conduite pour tous les opioïdes), des céphalées, une constipation ou encore une sécheresse buccale peuvent apparaître.

De plus, en début de traitement, nausées et vomissements sont fréquents et n'incitent pas à l'usage récréatif. Ces effets disparaissent néanmoins avec le prolongement des prises.



Des syndromes de sevrage vont apparaître rapidement pour les molécules à durée d'action courte et plus tardivement pour les molécules à longue durée d'action. Le syndrome de sevrage n'est pas une urgence vitale mais une période difficile à supporter pour l'individu.

Il se manifeste par des troubles anxieux, des bâillements, une transpiration excessive, un larmoiement, une rhinorrhée, une mydriase, des tremblements, des douleurs musculaires, des frissons, de la fièvre, des nausées, de l'hypertension artérielle, de l'agitation, de l'insomnie, des vomissements et des diarrhées.

Lors d'une utilisation d'un antalgique opioïde, le risque de développer une pharmacodépendance à la molécule impliquée est élevé mais attendu et ne signe pas un diagnostic d'addiction.

Une overdose est caractérisée par trois effets principaux :

- Une dépression du système nerveux central (coma, somnolence)
- Une dépression respiratoire
- Une contraction de la pupille (myosis)

Un surdosage aux opioïdes peut entraîner la mort par les effets dépressifs du système respiratoire. Le traitement en cas d'overdose aux opioïdes est la naloxone. Cette dernière est un antagoniste des récepteurs μ aux opioïdes qui va bloquer et inverser temporairement les effets des autres opioïdes. Elle permet de rétablir une fréquence respiratoire normale rapidement.

Lors d'intoxications aux spécialités associant un opioïde faible à du paracétamol, l'antidote aux lésions hépatiques liés à l'intoxication au paracétamol est la N-acétylcystéine.

Les notifications de la banque nationale de pharmacovigilance concernant les intoxications involontaires aux antalgiques ont augmenté entre 2005 et 2016 de 44 pour 10 000 à 87 pour 10 000.

Ces notifications concernent autant les opioïdes forts et faibles (47% et 49% respectivement) et 78% sont considérées comme graves.

L'oxycodone, la poudre d'opium et le tramadol sont les trois molécules pour lesquelles une augmentation significative de cette notification a été observé avec une augmentation de +1229% pour l'oxycodone, +757% pour la poudre d'opium et +139% pour le tramadol. L'enquête annuelle DTA (Décès Toxiques par Antalgiques) du réseau d'addictovigilance mis en place depuis 2013 recueille les décès en lien avec les médicaments antalgiques. Elle révèle que les spécialités à base de tramadol, de morphine et d'oxycodone sont les plus impliquées dans ces décès.

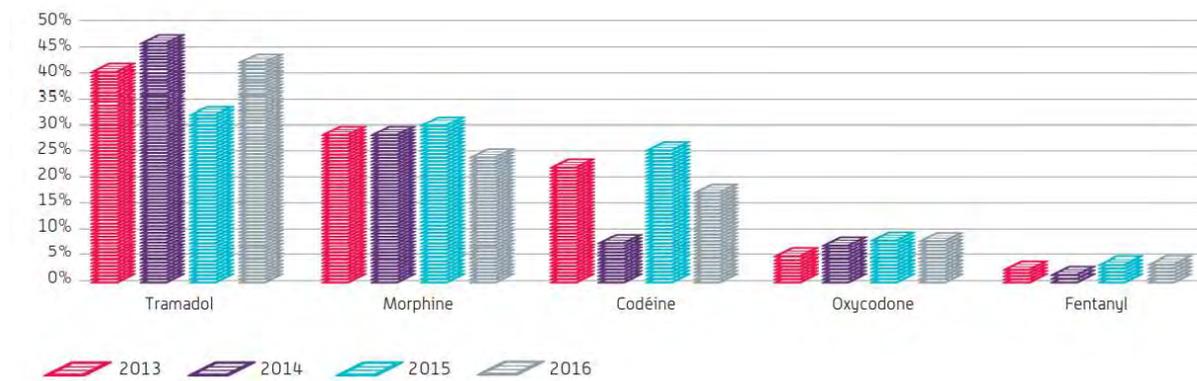


Figure 12 : Part en pourcentage des principaux antalgiques opioïdes impliqués dans les décès directs entre 2013 et 2016^[43].

Le rôle du pharmacien en cas de détection d'usages problématiques liés à la prise de ces antalgiques opioïdes consiste à informer le médecin prescripteur et à contacter un algologue (si la douleur n'est pas correctement prise en charge) ou un addictologue (abus).

En plus de fournir des données pharmaco-épidémiologiques sur les antalgiques opioïdes en France, le rapport de l'ANSM publié en 2019 souligne la nécessité de surveiller les risques d'abus et addictifs liés à la consommation des opioïdes faibles et forts, quelle que soit la durée de traitement et pour tous les patients, qu'ils aient déjà consommé ou non un opioïde dans le passé ou bien qu'ils aient ou non des antécédents de troubles de l'usage à une ou plusieurs substances.

L'OFMA met à disposition sur son site internet l'échelle ORT (Opioid Risk Tool) permettant d'évaluer le risque de mésusage avant une prescription d'antalgique opioïde (Cf. Annexe 5). Il s'agit d'un questionnaire rapide et validé qui attribue un nombre de points définis en fonction des réponses. Ce nombre de points varie en fonction du sexe. Les questions portent sur les antécédents familiaux et personnels d'abus du patient (alcool, drogues illicites, médicaments d'ordonnance), les antécédents éventuels de violences sexuelles dans l'enfance, son âge et la présence de troubles psychiatriques. Chez les femmes, les antécédents de violences sexuelles augmentent significativement ce risque de mésusage. Les antécédents personnels d'abus, surtout ceux concernant les médicaments sur ordonnance, influencent également significativement ce risque quel que soit le sexe du patient.



Le risque de mésusage est évalué en fonction du nombre de points obtenus à savoir :

- Entre 0 et 3 points : Risque faible ;
- Entre 4 et 7 points : Risque modéré ;
- Supérieur à 7 : Risque élevé.

L'OFMA précise qu'un risque évalué comme élevé ne donne pas lieu à une contre-indication de la prescription d'antalgiques opioïdes mais amène à une surveillance accrue pour les patients concernés et à une adaptation de la prescription en fractionnant par exemple la délivrance des antalgiques opioïdes prescrits.

Il existe également l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index) qui permet de dépister les mésusages aux médicaments opioïdes en cours de traitement afin de réévaluer la balance bénéfico-risque pour le patient (*Cf. Annexe 6*).

Les décès liés à l'abus des substances sont regroupés dans l'enquête annuelle DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). L'enquête la plus récente publiée en 2019 rapporte une diminution des décès impliquant les opioïdes licites hors médicaments de substitution aux opioïdes (MSO) passant de 14% des décès en 2016 et 2017 à un peu plus de 10% des décès en 2019, avec une diminution des décès liés à la consommation de tramadol et une augmentation de ceux liés à la consommation de morphine.

Les décès en lien avec les MSO sont en augmentation entre 2018 et 2019, la méthadone est majoritairement impliquée dans les décès par rapport à la buprénorphine (35% et 10% respectivement).

Enfin, les décès en lien avec l'héroïne sont en augmentation à l'inverse de ceux impliquant la cocaïne qui ont tendance à diminuer.

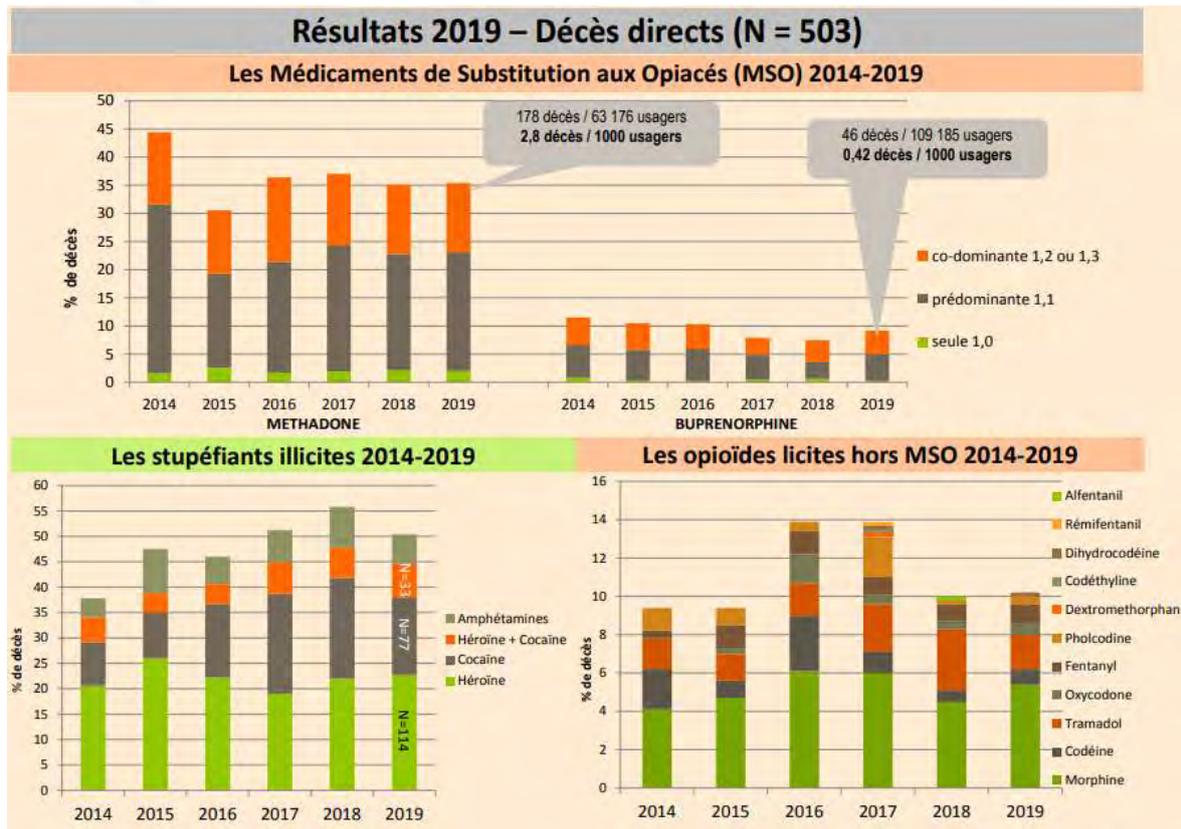


Figure 13 : Résultats de l'enquête DRAMES 2019 sur les décès directement liés à la consommation des opioïdes^[44].

Pour évaluer l'usage problématique des opioïdes, le dispositif OSIAP (Ordonnances Suspectes - Indicateurs d'Abus Possible) recueille les données auprès d'officines de villes sentinelles qui déclarent les ordonnances suspectes rencontrées (falsifications, rajout de médicaments, modifications de la posologie, durée de traitement...).

Le tramadol est l'opioïde le plus concerné par ces déclarations qui ne cessent d'augmenter passant de 9,7% à 12,3% des déclarations entre 2016 et 2017.

La codéine est le deuxième opioïde cité mais beaucoup de spécialités étaient encore sur ordonnance facultative lors de la période étudiée.

Les taux de déclarations de la morphine, l'oxycodone et le fentanyl diminuent et restent faibles, comme pour l'opium dont les déclarations sont stabilisées autour de 1%.

Globalement, les notifications d'usages problématiques des antalgiques opioïdes rapportées au réseau d'addictovigilance ont plus que doublé entre 2006 (presque 4%) et 2015 (9,2%).



Dans son rapport, l'ANSM dresse le constat que le tramadol est le premier antalgique consommé en France, le premier mis en cause dans les décès de l'enquête DTA et dans les déclarations d'ordonnances suspectes du dispositif OSIAP, témoignant ainsi de son implication dans les troubles de l'usage aux antalgiques opioïdes.

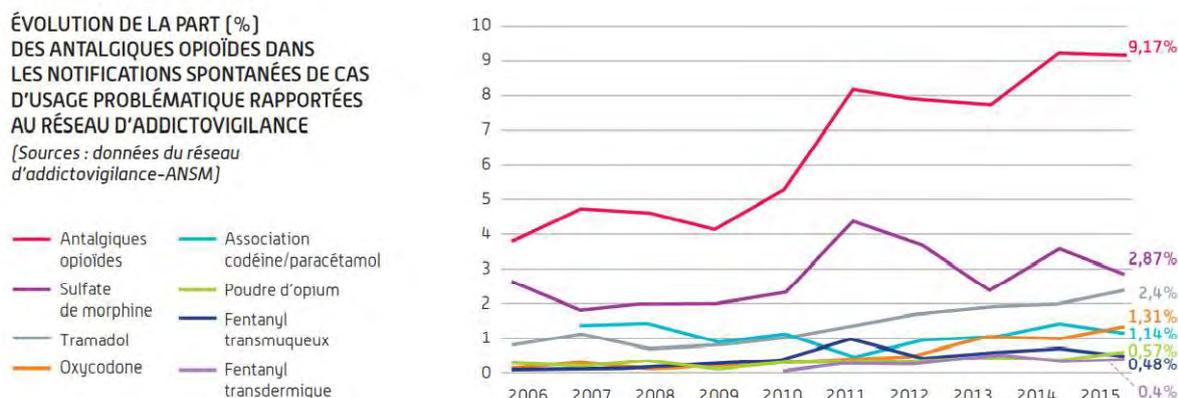


Figure 14 : Représentation en pourcentage de la proportion des notifications relatives aux antalgiques opioïdes rapportées au réseau d'addictovigilance sur la période 2006-2015^[43].

À la suite de ces constatations par l'ANSM en 2019, la prescription maximale des spécialités contenant du tramadol a été limitée à 12 semaines selon un arrêté du 13 janvier 2020.

Les enjeux pour les autorités sanitaires françaises sont d'améliorer la prise en charge de la douleur et des addictions tout en sécurisant l'emploi des antalgiques opioïdes. L'ANSM conclut en proposant plusieurs mesures afin d'améliorer le bon usage des médicaments opioïdes en France et de limiter le risque de survenue d'une crise des opioïdes :

- Le renforcement de la formation des professionnels de santé pour la prescription et la délivrance des médicaments opioïdes (formation initiale et continue).
- L'amélioration du parcours de soins en passant :
 - Par l'optimisation de la prise en charge de la douleur au niveau de sa composante psychique en privilégiant les thérapies non médicamenteuses (kinésithérapie, psychothérapie...).



- Par la détection avant et pendant le traitement du risque de mésusage, d'abus et de dépendance avec des réévaluation fréquentes du traitement.
 - Par les échanges interdisciplinaires entre les professionnels de santé
- L'amélioration de la diffusion de l'information auprès des professionnels de santé et de la population.
 - L'amélioration des connaissances par la promotion de la recherche pour diversifier l'arsenal thérapeutique des antalgiques, par la création de recommandations de bon usage des médicaments opioïdes faibles et par la prise en compte des risques de mésusage, de dépendance et d'abus lors de l'évaluation par la HAS du Service Médical Rendu (SMR) et de l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), conditionnant respectivement le taux de remboursement d'un médicament (SMR) et le prix de vente des médicaments (ASMR).
 - L'identification des populations à risques de mésusage et d'abus.
 - La mise à disposition de la naloxone auprès des patients traités pour des douleurs aiguës ou chroniques en plus des usagers de drogues.

II.3. Les médicaments de substitution aux opioïdes

Les traitements par MSO concernent deux populations différentes :

- Pour la première, les usagers de drogues ;
- Pour la seconde, les patients en cours de traitement par analgiques

opioïdes qui souffrent de douleurs chroniques ou qui pratiquent le nomadisme médical ou le chevauchement d'ordonnance. Pour ces derniers, la diminution progressive des doses jusqu'à l'arrêt complet de la consommation sera préférée en première intention. Toutefois, l'apparition de symptômes de sevrage, le craving et les douleurs intenses rendent ce sevrage difficile et engendrent des rechutes souvent suivies d'overdoses. Chez ces patients, l'instauration d'un traitement de substitution est réalisée en seconde intention.



La substitution aux opiacés a été créée à l'origine dans un but de réduction des risques liés à la consommation de SPA afin de diminuer les infections virales transmises par l'utilisation de seringues et par conséquent de réduire la morbidité et la mortalité infectieuse.

Certains objectifs ont été atteints comme :

- L'augmentation du nombre de personnes prises en charge ;
- La diminution de la morbidité et de la mortalité ;
- La réduction significative des décès par overdoses aux opiacés ;
- La réduction des usages problématiques de codéine (mésusage du néocodion répandu), de la consommation d'héroïne et des consommations par voie IV ;
- L'amélioration de l'insertion des personnes et la réduction des dommages socio-professionnels.

La substitution aux opiacés repose sur une prise en charge globale, d'une part médicamenteuse avec les MSO et d'autre part non médicamenteuse avec une prise en charge psychologique et sociale.

Cette prise en charge globale se fait à l'hôpital, en médecine de ville et dans les CSAPA (Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie).

Les médicaments de substitution aux opiacés :

- Visent la même cible pharmacologique (les récepteurs μ opioïdes) ;
- Possèdent une longue durée d'action afin d'éviter les périodes de manque au cours de la journée (une seule prise quotidienne) ;
- Ne génèrent pas d'effets euphorisants (ce qui n'empêche pas le détournement d'usage) ;
- Renforcent dans une moindre mesure le système de la récompense ;
- S'administrent par voie orale, plus attrayante que la voie IV ;



- Possèdent une AMM ;
- N'empêchent pas une activité professionnelle et une qualité de vie satisfaisante.

La lutte contre les addictions est une priorité gouvernementale en France. En décembre 2018, le premier ministre valide le plan de mobilisation national de lutte contre les addictions en continuité avec le plan de 2013-2017 portant sur une politique de lutte contre les pratiques addictives^[45].

Ce plan repose sur 6 axes permettant de renforcer cette politique de lutte :

- Protéger dès le plus jeune âge ;
- Mieux répondre aux conséquences des addictions pour les citoyens et la société ;
- Améliorer l'efficacité de la lutte contre le trafic ;
- Renforcer les connaissances et favoriser leur diffusion ;
- Renforcer la coopération internationale ;
- Créer les conditions de l'efficacité de l'action publique sur l'ensemble du territoire.



	Méthadone	Buprénorphine seule ou en association avec la naloxone
Formes galéniques	Sirop, gélules.	Comprimés sublinguaux.
Prescripteur	<p><u>Prescription initiale</u> : Tout médecin exerçant dans un CSAPA ou en établissement de santé.</p> <p><u>Relai en ville</u> : Prescription de sortie comportant le nom et l'adresse du médecin assurant la prise en charge en ville, en accord avec le patient.</p> <p>Tests urinaires obligatoires à l'initiation et pendant la durée du traitement.</p>	Tout prescripteur.
Délivrance	<p>Prescription médicale sécurisée obligatoire présentée pour délivrance dans les 3 jours du délai de carence.</p> <p>Mention du pharmacien en charge de la délivrance obligatoire pour la prise en charge par l'Assurance Maladie (Mention obligatoire pour toutes substances susceptibles de faire l'objet d'un mésusage).</p>	<p>Prescription médicale sécurisée obligatoire présentée pour délivrance dans un délai de 3 mois.</p> <p>Mention du pharmacien en charge de la délivrance obligatoire pour la prise en charge par l'Assurance Maladie (Mention obligatoire pour toutes substances susceptibles de faire l'objet d'un mésusage).</p>
Libellé	En toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité.	En toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité.
Durée de prescription maximale	<p><u>Forme sirop</u> : limitée à 14 jours.</p> <p><u>Forme gélule</u> : limitée à 28 jours.</p> <p>Renouvellement interdit.</p> <p>Chevauchement interdit sauf mention du prescripteur.</p>	<p>28 jours.</p> <p>Renouvellement interdit.</p> <p>Chevauchement interdit sauf mention du prescripteur.</p>
Délivrance	Fractionnée par périodes de 7 jours maximum sauf mention du prescripteur « en une seule fois ».	Fractionnée par périodes de 7 jours maximum sauf mention du prescripteur « en une seule fois »

Figure 15 : Conditions de prescription et de délivrance des MSO.



- **La méthadone :**

La méthadone est un agoniste opioïde plein synthétique avec une très bonne affinité pour le récepteur μ opioïde.

Elle est indiquée dans le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Elle est considérée comme un stupéfiant et soumise à la réglementation particulière des stupéfiants (*Cf. Figure 15 – voir plus loin*).

La méthadone est commercialisée en France depuis 1995 et existe sous forme de sirop, prescrite lors de l'instauration du traitement de substitution et sous forme gélules dont le passage ne peut se faire qu'à l'issue d'une période d'au moins un an de traitement stabilisé sous la forme sirop. En cas de mésusage de la forme gélule comme des tentatives d'injections, le médecin devra obligatoirement arrêter le traitement sous cette forme et retourner à la prescription de la forme sirop ou bien envisager un autre traitement.

L'initiation du traitement par méthadone est réalisée par des médecins exerçant dans les CSAPA ou dans les services hospitaliers spécialisés. Au préalable, il est obligatoire de présenter un test urinaire négatif à la méthadone pour éviter les doubles prescriptions. Ce test devra également confirmer la prise d'opioïdes par le patient car la prescription de méthadone à un patient naïf d'opioïdes comporte un risque accru de dépression respiratoire potentiellement mortelle. Alors qu'au contraire, un sujet qui a déjà pris des opioïdes ou qui en consomme de façon chronique présente moins de risque de dépression respiratoire.

Le relai du traitement en ville nécessite une ordonnance de délégation sur laquelle figure le nom et l'adresse du prescripteur relai en accord avec le patient qui devra présenter pour la première délivrance en officine de ville l'ordonnance de délégation et celle du prescripteur de ville. Selon l'article R 5132-35 du Code de la Santé Publique, une copie de toute ordonnance comportant la prescription d'un ou plusieurs médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants, doit être conservée pendant trois ans par le pharmacien.

Pour pouvoir amener sa méthadone à l'étranger, un patient qui voyage doit avoir l'original de son ordonnance ainsi qu'une attestation de transport de médicaments stupéfiants ou assimilés stupéfiants auprès de l'ARS (pour un pays de l'espace



Schengen) où est enregistré son prescripteur ou bien auprès de l'ANSM (pour les pays en dehors de l'espace Schengen).

L'instauration d'un traitement de substitution par méthadone se fait avec des doses progressives. Il n'existe pas de posologie maximale concernant la méthadone. La posologie varie généralement entre 60 à 160mg/jour.

Les effets indésirables de la méthadone sont ceux des opioïdes en général. Des cas de décès par dépression respiratoire ont été observés, particulièrement lors d'une utilisation en association^[46] avec des benzodiazépines, alcool ou autres opioïdes. La dépression respiratoire est plus risquée avec la méthadone qu'avec la buprénorphine puisque cette dernière est un agoniste plein des récepteurs μ opioïdes.

L'autre principal effet indésirable de la méthadone est l'allongement de l'espace QT de repolarisation avec risque de torsade de pointe entraînant le décès. Mais le risque est très faible si la posologie est respectée et si aucune interaction médicamenteuse avec d'autres substances n'existe. Avant l'initiation du traitement, un ECG est réalisé ainsi qu'un bilan électrolytique (dosage du potassium).

Pour les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle Q, la méthadone doit être administrée avec prudence, sous surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique. Les patients concernés par cette surveillance accrue sont ceux ayant :

- Des antécédents connus d'allongement du QT (congénital ou acquis) ;
- Des antécédents familiaux de mort subite ;
- Des posologies élevées de méthadone (supérieure à 120 mg/jour) ;
- Des pathologies cardiaques évoluées ;
- Des associations avec des médicaments connus soit pour :
 - Allonger l'intervalle QT ;
 - Provoquer une hypokaliémie ;
 - Entraîner une bradycardie ;
 - Inhiber significativement le métabolisme de la méthadone.

En 2019, les MSO ont été impliquées dans presque 45% des décès liés aux médicaments et aux substances. La méthadone a été responsable de plus de décès que



l'héroïne (35% pour la méthadone et environ 30% pour l'héroïne). Toutefois, le nombre de décès dû à la prise de méthadone n'a pas augmenté par rapport à l'année 2018 contrairement aux décès en lien avec la prise d'héroïne qui sont en augmentation.^[44]

- **La buprénorphine haut dosage (BHD) :**

La buprénorphine est un agoniste partiel synthétique des récepteurs μ opioïdes et est donc inscrite sur liste I mais elle est soumise à la réglementation des stupéfiants.

En cas d'administration concomitante avec un agoniste plein, une compétition se met en place entre les deux opioïdes et la buprénorphine va alors se comporter comme un antagoniste et engendrer soit un syndrome de sevrage soit une diminution de l'action de l'opioïde compétiteur. Son association à d'autres antalgiques opioïdes n'est donc pas recommandée.

Avant sa prise, il faut donc attendre qu'un patient ait éliminé les autres opioïdes de son organisme, c'est-à-dire lorsque les premiers symptômes de manque apparaissent. Il est recommandé d'attendre, en plus des premiers symptômes de manque, au moins 6h après la dernière consommation d'antalgiques opioïdes ou d'opioïdes illicites et 24h pour l'addiction à la méthadone.

Elle est métabolisée au niveau du foie par les cytochromes P450 dont le cytochrome P450 3A4, cibles de nombreux ligands inducteurs ou d'inhibiteurs caractérisant un risque élevé d'interactions médicamenteuses. Son métabolite actif après le passage hépatique est la norbuprénorphine, un agoniste opioïde présentant une faible activité intrinsèque.

La buprénorphine est disponible dès 1984 en traitement antalgique (Temgesic[®]) et à hautes doses depuis 1996 à la suite de la circulaire du 30 mars 1995 élargissant le cadre du traitement de la substitution aux opiacés reposant jusque-là sur l'utilisation de la méthadone. Son utilisation est une première avec des conditions préalables de prescriptions plus simplifiées que pour la méthadone puisqu'elle ne répond pas du statut stupéfiant. Elle peut être ordonnancée par tout prescripteur sans qu'un dosage urinaire préalable ne soit requis.

Son action d'agoniste partiel minore le risque de dépression respiratoire en cas de surdosage contrairement à la méthadone ce qui la rend plus sûre d'utilisation.

En revanche, l'accessibilité de la buprénorphine haut dosage favorise de façon importante les mésusages et détournements d'usages. Elle est la molécule responsable de l'apparition d'une proportion non négligeable de primo-consommateurs d'opioïdes, surtout chez les jeunes en situation précaire, ainsi que des diagnostics primo-dépendances.



De plus, son association avec d'autres SPA (qui vont potentialiser les effets de la buprénorphine) est fréquente notamment avec l'alcool et les benzodiazépines, exposant à un risque accru de surdoses.

Son détournement d'usage, par voie nasale (en sniff) et surtout par injection, est plus fréquent qu'avec la méthadone car cette dernière est soumise à des conditions plus strictes de prescriptions et de délivrance. L'injection des comprimés contenant la buprénorphine haut dosage ainsi que les excipients expose les usagers à des complications graves en plus du risque infectieux (VIH, VHC) telles que des thromboses veineuses, des abcès, des nécroses de la peau. La motivation principale influençant cette voie injectable est le besoin d'injecter le produit^[47].

Elle fait l'objet d'un important trafic au niveau européen qui trouve son origine, entre autres, en France. Facilement accessible car n'ayant pas le statut de stupéfiant, elle a par exemple détrôné l'héroïne sur le marché noir en Finlande. Ce trafic vers la Finlande s'approvisionne principalement en Lituanie, en France et en Norvège^[48].

L'arrêté du 1^{er} avril 2008 de la sécurité sociale a été rédigé pour lutter contre le mésusage et le détournement de trois médicaments : La buprénorphine haut dosage, la méthadone et le méthylphénidate.

La prise en charge par l'assurance maladie de ces médicaments est depuis conditionnée par la mention du nom du pharmacien ou de l'officine qui assurera la délivrance.

Le choix thérapeutique par l'une ou l'autre de ces deux molécules se fait au cas par cas en fonction des objectifs visés par le patient et le prescripteur, soit la réduction des risques liés à la consommation de SPA ou bien l'arrêt totale de la consommation.

La perception de ces traitements est différente chez les patients. La méthadone est généralement perçue comme un médicament plutôt qu'une drogue, contrairement à la buprénorphine. Les conditions plus strictes de dispensation de la méthadone, la nécessité d'une surveillance étroite pendant le traitement et la rareté des détournements d'usage par injection renforcent cette image thérapeutique alors que la BHS, plus facile et rapide d'accès tend à lui donner une réputation d'un traitement plus banal

La réussite d'un Traitement de Substitution aux Opioïdes (TSO) est influencée par l'observance des patients et par la façon dont ils vivent leur traitement. La méthadone, en tant qu'agoniste opioïde pur, serait plus indiquée pour les patients présentant des comorbidités psychiatriques associées, des poly-consommations, une grande précarité sociale, des difficultés à prendre le traitement ou à arrêter l'administration par injection.



		Méthadone		Buprénorphine
Mode d'action		Agoniste		Agoniste/antagoniste
Dangerosité	--	Risque de surdose mortelle Surdosage accidentel (enfant)	+	Moindre risque de surdose (sauf interaction)
Pharmacocinétique	-	Variations inter-individuelles importantes : dosage plasmatique si nécessaire	+	Peu de variations d'un sujet à l'autre
Satisfaction	+	Meilleure satisfaction ; moins d'anxiété	-	Moindre satisfaction (risque de consommations associées)
Interactions pharmacodynamiques	-	Les médicaments déprimeurs respiratoires et déprimeurs du SNC* peuvent favoriser une dépression respiratoire Agonistes-antagonistes morphiniques	--	Benzodiazépines (en particulier à forte posologie) et autres médicaments déprimeurs du SNC : risque de surdose mortelle
Interactions pharmacocinétiques	--	Induction enzymatique : anticonvulsivants (carbamazépine, phénitoïne, phénobarbital), rifabutine, rifampicine, griséofulvine, antirétroviraux (lopinavir, nelfinavir, ritonavir, efavirenz, névirapine) : risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone. Inhibition enzymatique : IRS** (fluvoxamine), cimétidine (≥ 800 mg/24 h) : risque de surdosage. Intérêt du dosage plasmatique pour évaluer les interactions par induction ou inhibition enzymatique en cas de réponse insuffisante ou excessive au traitement.	±	Inhibition enzymatique : surveillance renforcée en cas d'association à des antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole) et des inhibiteurs des protéases (nelfinavir, ritonavir et indinavir). Induction enzymatique : prudence en cas d'association à des anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne) ou à la rifampicine. Le risque d'interaction par inhibition ou induction enzymatique est moindre que pour la méthadone.
Forme pharmaceutique et présentations	- + - -	Gamme de dosages incomplète La forme sirop ne peut être injectée Excipients : sucre (diabétique) ; alcool (risque avec les médicaments à effet antabuse) Difficultés de stockage dans les pharmacies	+	Gamme complète de dosages ; présentation adaptée Possibilité de mauvaise utilisation : comprimé pouvant être injecté, sniffé ou fumé
Toxicité				Risque d'atteinte hépatique (voie IV surtout)
Autres				Explications nécessaires pour utilisation optimale de la voie sublinguale

+ : avantage ; - : inconvénient ; SNC : système nerveux central ; IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine

Figure 16 : Plusieurs points de comparaison entre méthadone et buprénorphine^[49].



- **L'association buprénorphine haut dosage et naloxone :**

Introduite en 2012 et disponible sous forme sublinguale, sa posologie maximale ne doit pas excéder 24mg/jour.

Elle fut présentée comme un moyen d'empêcher les détournements par injection comme ce fut observé avec la buprénorphine. En effet, la biodisponibilité de la naloxone aux doses prescrites dans les centres pharmaceutiques administrées par voie sublinguale est très faible. En cas d'injection IV, la naloxone va alors bloquer les récepteurs μ opioïdes cérébraux empêchant la buprénorphine de s'y lier et provoquer un syndrome de sevrage.

Cependant, la Commission de la transparence a rendu un avis le 16 avril 2008 nuançant les effets dissuasifs sur le détournement d'usage de la buprénorphine. Les données cliniques indiquent que l'administration IV reste possible. De plus, l'injection occasionnelle de cette association ne provoque pas de symptômes de sevrage chez les patients stabilisés par buprénorphine haut dosage.

De plus, une étude publiée en 2018 regroupant près de 3500 patients sur une période de 10 ans apporte des données cliniques qui diffèrent de l'affirmation théorique selon laquelle la naloxone n'est pas absorbée par voie orale ou sublinguale. En effet, le taux de mortalité est 1,5 fois plus élevé après l'arrêt du traitement chez les patients du groupe de l'association BHD/naloxone. L'hypothèse avancée pour expliquer cette différence serait que de faibles doses de naloxone sont absorbées par l'organisme par voie orale ou sublinguale (absorption d'environ 0,3mg de naloxone pour une ingestion de 3mg) aboutirait à terme à un risque accru de mortalité par overdose en cas de reprise de consommation après un arrêt de traitement. L'autre hypothèse avancée est le biais du recrutement dans le profil des patients^[50].

Cette association reste néanmoins une option thérapeutique utile selon l'ANSM pour tenter de dissuader les patients injecteurs de buprénorphine.

- **Limites des TSO^[47] :**

D'une part, il existe une proportion non négligeable des mésusages liés aux MSO, surtout avec le détournement de la voie d'administration de la buprénorphine (voie IV et nasale) et les associations dangereuses (alcool, benzodiazépines). Ces mésusages sont responsables de décès par surdose. La méthadone est également impliquée dans une forte proportion des cas d'overdoses aux opioïdes.



D'autre part, un marché parallèle illégal s'est développé pour la buprénorphine avec pour conséquences l'augmentation des primo-consommation et donc des primo-dépendances à la buprénorphine.

De plus, l'accès aux soins reste limité pour les patients les plus précaires et est inégalitaire entre les territoires.

Enfin, les TSO n'ont que faiblement impacté la prévalence du virus de l'hépatite C et n'ont pas modifié la perception négative des troubles de l'usage par la société et la stigmatisation des patients reste bien ancrée.



PARTIE II : LA BUPRÉNORPHINE

I. Les différentes formes galéniques de la buprénorphine

Dans le traitement des troubles de l'usage des opioïdes, la buprénorphine est donc un traitement d'entretien pour le maintien de l'abstinence au long cours ainsi qu'une alternative plus sûre d'utilisation que la méthadone. Sa caractéristique d'être agoniste partiel des récepteurs opioïdes prévient les surdosages et les risques d'intoxication à la buprénorphine elle-même et sa forte affinité pour les récepteurs opioïdes diminue aussi ce risque d'overdose en cas de consommation croisée avec des agonistes opioïdes pleins. Cependant, elle est sujette à des détournements d'usage (injection sniff) et à un trafic important.

Plusieurs formes galéniques sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique français possédant une AMM dans le traitement des pharmacodépendances.

I.1 Les spécialités disponibles en France

I.1.a. Subutex® et ses génériques - Forme sublinguale^[51]



Le Subutex®, dont la substance active est la buprénorphine seule, est prescrit dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, indication pour laquelle il a obtenu l'AMM le 31 juillet 1995. Il est commercialisé depuis le 19 février 1996 et se présente en plaquettes de 7 comprimés sublinguaux.



Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 15 ans ou plus ayant accepté d'être pris en charge pour des troubles de l'usage des opioïdes.

La voie sublinguale est privilégiée car la buprénorphine est bien assimilée par la muqueuse orale alors que sa biodisponibilité orale est très faible lors de son ingestion. Les patients doivent donc être informés que ces comprimés sublinguaux sont à placer sous la langue jusqu'à désintégration complète en 5 à 10 minutes et éviter l'ingestion de liquide autour de la période de désintégration, afin qu'ils soient bien assimilés par l'organisme.

Les formulations disponibles sont : 0,4 mg, 2 mg et 8 mg.

La dose en début de traitement varie entre 2 et 4 mg/jour et sera ajustée par paliers de 2 à 8 mg jusqu'à atteindre la dose efficace du patient traité, pour une posologie maximale de 24 mg/jour.

Son pic plasmatique de concentration est atteint en 90 minutes et sa biodisponibilité par voie orale est estimée entre 15 et 30%. Il a une demi-vie d'élimination qui varie de 2 à 5 heures.

Sa prescription se fait par tout prescripteur sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours et la délivrance est fractionnée sur 7 jours.

I.1.b. Orobupré® - Lyophilisat oral [52-53]



L'Orobupré® (buprénorphine seule) est également prescrit dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacé, indication pour laquelle il a obtenu l'AMM le 6 novembre 2017. Il est commercialisé depuis le 8 novembre 2018 en plaquettes de 7 lyophilisats oraux.

Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 15 ans ou plus ayant accepté d'être pris en charge pour des troubles de l'usage des opioïdes.



Il s'agit d'une spécialité hybride de son référent à savoir le Subutex®. Le terme hybride signifie qu'un médicament comporte des différences notables par rapport au médicament de référence suffisantes pour ne pas le catégoriser comme générique. Ces différences peuvent porter sur une ou plusieurs caractéristiques parmi les suivantes :

- La ou les substance(s) active(s) ;
- L'indication ;
- Le dosage ;
- La forme galénique ;
- La voie d'administration ;
- La biodisponibilité.

Le Subutex® et l'Orobupré® ne sont pas interchangeables car leur voie d'administration est différente et la biodisponibilité de l'Orobupré® est estimée à 30% de plus que celle du Subutex®. Les doses ne sont donc pas équivalentes d'une spécialité à l'autre. Lors d'un passage de la forme sublinguale aux lyophilisats oraux, une surveillance est nécessaire en cas d'apparition de signes de surdosage comme une sédation et la posologie doit être adaptée en fonction.

De plus, des témoignages ont été recueillis permettant de cibler la population des patients chez qui cette forme aura la meilleure balance bénéfices / risques. Il s'agit des patients rencontrant des difficultés avec les conditions de prises par la voie sublinguale ou peu enclin à débiter son traitement par cette voie ou ceux pour qui le Subutex® est associé à une drogue plutôt qu'un médicament.

Le passage du Subutex® ou ses génériques à l'Orobupré® présente l'avantage de réévaluer le traitement global du patient, notamment sur son dosage. Un dosage élevé sous forme sublinguale doit faire questionner la bonne absorption de la buprénorphine et considérer le passage aux lyophilisats oraux.

Enfin, cette spécialité est à éviter chez :

- Les patients injecteurs car son injection est douloureuse, provoquant sensations de brûlures probablement liées au menthol ;
- Les patients détournant la buprénorphine par voie nasale qui veulent continuer dans cette voie d'administration car les lyophilisats sont difficilement transformables en poudre ;
- Les patients n'ayant pas de complémentaire santé du fait du taux de remboursement fixé à 30% ;



➤ Les patients stabilisés sous le Subutex® et ses génériques et qui ont une bonne observance de leur traitement.

Cette spécialité, disponible en 2 et 8 mg, se présente sous forme lyophilisat oral qui se place sur la langue jusqu'à désintégration complète sous environ 15 secondes. La déglutition est à éviter pendant 2 minutes et l'ingestion d'aliments et de liquides pendant 5 minutes après la prise. Sa désintégration rapide en rapport au Subutex® présente un avantage au niveau du confort de prise pour les patients. Cependant, l'absence de données actuelles ne permet pas de prévoir son impact sur le mésusage lié à la buprénorphine.

Les formulations disponibles sont : 2 mg et 8 mg. Il n'existe pas de formulations en dessous de 2 mg comme pour le Subutex®, son utilisation chez des patients stabilisés pour des doses inférieures à 2 mg de Subutex® est par conséquent impossible.

La dose en début de traitement est de 2 mg et sera ajustée par paliers de 2 à 6 mg jusqu'à atteindre la dose efficace du patient traité, sans dépasser une posologie maximale de 24 mg/jour.

Comme pour le Subutex®, sa prescription se fait par tout prescripteur sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours et la délivrance est fractionnée par période de 7 jours.

I.1.c. Suboxone® et ses génériques - Association buprénorphine/naloxone^[54]



Cette spécialité associant la buprénorphine haut dosage et la naloxone et prescrite comme traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Elle a obtenu l'AMM pour cette indication le 26 septembre 2006 et commercialisée depuis le 2 janvier 2012, conditionnée en plaquettes de 7 comprimés sublinguaux.



Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 15 ans ou plus ayant accepté d'être pris en charge pour des troubles de l'usage des opioïdes.

Les formulations disponibles sont les comprimés sublinguaux dosés à 2 mg de buprénorphine associés à 0,5 mg de naloxone et ceux dosés à 8mg/2mg. La dose habituelle en début de traitement est de 1 ou 2 comprimés sublinguaux puis est augmentée par paliers de 2 à 8mg de BHD sans dépasser la posologie maximale de 24mg/jour.

Un bilan hépatique est recommandé avant l'instauration du traitement ainsi qu'une surveillance pendant la durée du traitement en raison du risque important de survenue d'une insuffisance hépatique grave.

La prescription est réalisée sur ordonnance sécurisée et est limitée à 28 jours par un prescripteur spécialisé dans la prise en charge des troubles de l'usage aux opiacés. La délivrance est fractionnée par période de 7 jours sauf mention expresse du prescripteur.

La naloxone associée sert de dissuasion au mésusage par injection de la buprénorphine seule.

La patientèle ciblée est donc principalement les patients injecteurs dans un cadre de primo-prescription désirant cette approche thérapeutique et comprenant ses particularités et limites.

La Suboxone[®] reste peu utilisée en France (*Cf. Figure 17*) en comparaison avec le Subutex[®] qui reste la spécialité privilégiée lors d'un TSO.

En 2017, sur environ 160 000 bénéficiaires d'un MSO en ville, la BHD hors Suboxone[®] a été la molécule la plus remboursée (61% des bénéficiaires) suivi de la méthadone (38%). Seulement 5% des bénéficiaires ont reçu la Suboxone[®] soit environ 7500 bénéficiaires. Ces chiffres ne prennent pas en compte les remboursements concernant l'Orobupré[®] puisqu'elle n'était pas encore inscrite sur la liste des spécialités remboursables.

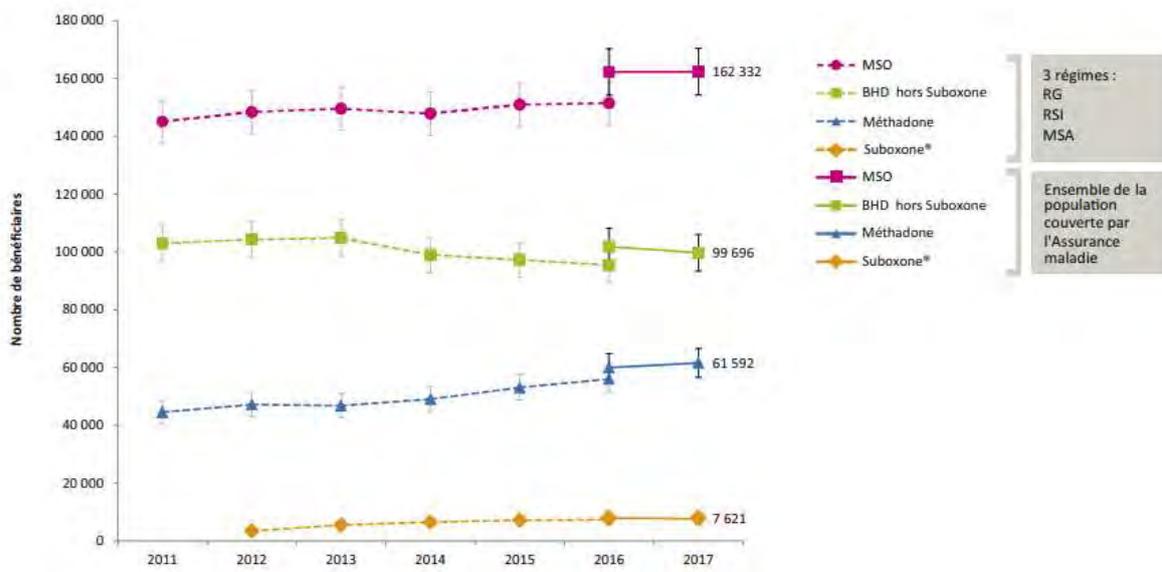
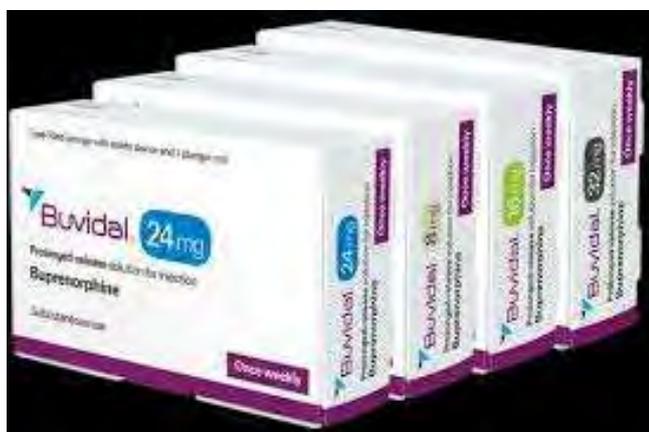


Figure 17 : Évolution du nombre estimé de bénéficiaires ayant eu au moins un remboursement de MSO en ville entre 2011 et 2017 en fonction du type de MSO^[46].

I.1.d. Buvidal® - Solution injectable à libération prolongée^[55]



Le Buvidal® en solution injectable à libération prolongée est une spécialité à base de buprénorphine seule sous forme de dépôt sous-cutané et récemment mise sur le marché français comme traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes chez les adultes et adolescents âgés de 16 ans ou plus ayant accepté d'être pris en charge pour des troubles de l'usage des opioïdes. Elle peut être utilisée chez des patients naïfs de traitement préalable par buprénorphine.

Elle dispose d'une AMM pour cette indication depuis le 22 novembre 2018 et a été inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers



services publics dans l'arrêté du 5 mai 2021 publié au Journal Officiel. Sa déclaration de commercialisation date du 13 juillet 2021.

Sa prescription et son administration est réservée aux médecins exerçant dans les CSAPA ou dans les services hospitaliers. L'administration consiste en l'injection en sous-cutanée lentement et intégralement dans différentes régions du corps riches en tissus sous-cutanés (abdomen, cuisse, fesse, bras). Il est recommandé de varier les sites d'injection et de respecter le délai de 8 semaines pour la réinjection hebdomadaire au même site. Il n'y a pas de délai d'attente recommandé pour la réinjection avec l'administration mensuelle.

Il s'agit d'une spécialité hybride du Subutex® qui diffère de ce dernier par sa forme galénique différente et ses dosages différents :

- Formulations pour une posologie hebdomadaire : 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg.
- Formulations pour une posologie mensuelle : 64 mg, 96 mg et 128 mg.

Elle possède une biodisponibilité absolue complète. Sa durée d'élimination est longue, variant de 3 à 5 jours lors des injections hebdomadaires et de 19 à 25 jours pour l'administration mensuelle. Son injection en sous-cutanée évite le passage hépatique et limite sa métabolisation en norbuprénorphine dont les concentrations plasmatiques retrouvées sont significativement plus basse qu'avec la buprénorphine sublinguale.

Buvidal® est stocké et conservé à température ambiante.

L'administration de 4 mg buprénorphine sublinguale suivie d'une surveillance durant l'heure qui suit chez des patients n'ayant jamais consommés de buprénorphine est nécessaire afin de s'assurer de leur bonne tolérance à la BHD.

Lors de la première semaine de traitement, la dose initiale recommandée est de 16 mg jusqu'à atteindre progressivement une dose cible de 24 ou 32 mg. L'augmentation de la dose se réalise avec l'administration d'une ou deux doses supplémentaires de 8 mg en fonction des besoins du patient à un jour d'intervalle.

La dose recommandée la seconde semaine de traitement correspond à la dose totale administrée durant la première semaine.

Le passage à une administration mensuelle peut débuter une fois les patients stabilisés avec le traitement hebdomadaire, en général au bout de 4 semaines, parfois plus. L'équivalence des doses entre l'administration quotidienne sublinguale, hebdomadaire et mensuelle est représentée dans le tableau suivant :



Tableau 2. Conversion de dose recommandée lors du passage d'une posologie hebdomadaire à mensuelle, ou d'une posologie mensuelle à hebdomadaire	
Dose de Buvidal hebdomadaire	Dose de Buvidal mensuelle
16 mg	64 mg
24 mg	96 mg
32 mg	128 mg

Figure 18 : Conversion de dose recommandée de Buvidal[®] lors du passage d'une posologie hebdomadaire à mensuelle ou inversement^[55].

Chez les patients déjà traités par buprénorphine sublinguale, le passage à une posologie hebdomadaire ou mensuelle peut se faire dès le lendemain de la dernière prise de buprénorphine sublinguale, sous surveillance étroite pendant cette période de changement et en accord avec la conversion des doses décrite ci-dessous :

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

Figure 19 : Conversion de doses entre les doses de buprénorphine sublinguale quotidienne, les doses de Buvidal[®] hebdomadaires et les doses de Buvidal[®] mensuelles^[55].

Ces deux posologies sont interchangeable en fonction des besoins des patients et de l'avis du prescripteur.

Une dose supplémentaire entre les doses reçues habituellement est possible mais ne doit pas excéder 8 mg.

La dose maximale est de 32 mg pour la posologie hebdomadaire et 128 mg pour la posologie mensuelle avec possibilité d'administration en plus de la dose supplémentaire de 8 mg.

L'administration peut se faire dans un délai de 2 jours maximum avant ou après la date prévue d'administration pour les patients traités par Buvidal[®] hebdomadaire et dans un délai d'une semaine maximum avant ou après la date prévue d'administration mensuelle.

La Commission de la Transparence a estimé en mars 2021, dans le cadre de la demande d'inscription du Buvidal[®] sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, que les données cliniques de l'apport thérapeutique dépendent du profil de



consommation du patient en comparaison avec les spécialités sublinguales associant buprénorphine/naloxone.

Elle prévoit une réévaluation dans un délai de 3 ans à partir de la date d'inscription des spécialités de Buvidal® au Journal Officiel (5 mai 2021) en fonction des nouvelles données de pharmacovigilance, des rapports et enquêtes nationaux s'intéressant aux TSO.

D'autres spécialités à base de buprénorphine injectable ont obtenu une AMM :

➤ En Europe :

Sixmo® se présente sous forme d'implant sous-cutané remplacé tous les six mois et contenant chacun 74,2 mg de buprénorphine.

Cette spécialité développée par le laboratoire Titan Pharmaceuticals a obtenu son AMM européenne le 19 juin 2019 mais n'est actuellement pas commercialisée.

Cette dernière est indiquée dans le traitement substitutif des troubles de l'usage des opioïdes, chez les adultes cliniquement stabilisés (l'absence de consommation d'opioïdes illicites pendant les trente derniers jours) par un traitement préalable sous buprénorphine n'excédant pas une posologie de 8 mg/jour.

La Commission de la Transparence n'a pas encore évalué cette spécialité puisque le laboratoire Titan Pharmaceuticals n'a pas fait la demande d'un remboursement auprès des autorités sanitaires françaises.

➤ Aux Etats-Unis :

- Probuphine®, implant sous-cutané de buprénorphine développé et commercialisé par Titan Pharmaceuticals (*Cf. 1.2.b. Implant de buprénorphine - Probuphine®*).

- Sublocade, dépôt sous-cutané développé et commercialisé par Indivior (*Cf. 1.2.c. Les buprénorphine « dépôts »*).



I.2 Les spécialités nouvelles dans le monde

I.2.a. Zubsolv® - Association buprénorphine/naloxone [56-57]



Il s'agit d'un médicament de liste I sur prescription sécurisée médicale obligatoire et rédigée en toutes lettres et limitée à 28 jours. Sa délivrance est fractionnée par période de 7 jours.

C'est un médicament hybride de la Suboxone®, et ces deux spécialités ne sont donc pas interchangeables. Elle se présente sous forme de comprimés sublinguaux (plaquettes de 28 comprimés) et est disponible dans les dosages suivants :

- | | |
|-----------------|-----------------|
| ➤ 0,7 / 0,18 mg | ➤ 5,7 / 1,4 mg |
| ➤ 1,4 / 0,36 mg | ➤ 8,6 / 2,1 mg |
| ➤ 2,9 / 0,71 mg | ➤ 11,4 / 2,9 mg |

La demande initiale du lancement de la procédure visant à obtenir une AMM dans le traitement substitutif des pharmacodépendances aux opiacés date du 10 novembre 2017.

Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de 15 ans ou plus ayant accepté d'être pris en charge pour des troubles de l'usage des opioïdes.

La Commission de la transparence a rendu un avis favorable à son inscription sur la liste des spécialités remboursables le 5 décembre 2018. Son intérêt repose sur un



meilleur confort de prise en raison de sa vitesse de désintégration plus rapide et une gamme posologique plus large que pour la Suboxone®. Elle possède également une meilleure biodisponibilité et un meilleur goût que son médicament de référence. Cependant, les données cliniques sont inexistantes rendant difficile l'évaluation des conséquences de ces avantages au niveau de l'observance du traitement ou de la qualité de vie des patients traités.

Enfin, la Commission a demandé la mise à disposition de conditionnement en boîtes de 7 comprimés afin de faciliter la délivrance fractionnée par période de 7 jours en accord avec les règles de délivrance des spécialités à base de BHD.

Une nouvelle réunion de la Commission de la Transparence a conclu favorablement le 30 juin 2021 à la mise à dispositions de ce nouveau conditionnement permettant un complément de gammes.

Malgré cet avis favorable, Zubsolv® ne peut pas être, à ce jour, ni prescrit ni remboursé en France tant que son inscription sur la liste des spécialités remboursables n'est pas publiée au journal officiel.

La dose d'initiation varie entre 1,4 / 0,36 mg et 2,9 / 0,71 mg et sera ajustée par paliers 1,4 à 5,7 mg de buprénorphine jusqu'à atteindre la dose efficace du patient traité, sans dépasser une posologie maximale de 17,2 mg/jour de BHD.

I.2.b. Sixmo® - Implants de buprénorphine^[58]



La spécialité Sixmo® est développée par le laboratoire Titan Pharmaceuticals. Elle est commercialisée aux Etats-Unis sous le nom de spécialité Probuphine®.

Elle possède une AMM européenne dans le traitement substitutif de la dépendance aux opioïdes chez les adultes cliniquement stabilisés à un traitement préalable par



buprénorphine n'excédant pas une posologie de 8 mg/jour. Elle n'est pas commercialisée en France pour le moment. L'AMM européenne ne permet pas le renouvellement de ce traitement au bout de douze mois à la suite desquelles un retour à un traitement sublingual ou oral sera entamé.

Sixmo[®] a été développé afin de fournir l'option thérapeutique d'une formulation à base de buprénorphine à libération prolongée. Son développement s'est réalisé dans l'optique d'atteindre trois critères :

- Une libération continue de buprénorphine pendant la totalité de la durée du traitement ;
- Des concentrations stables sans pic de concentrations plasmatiques ;
- Une période de traitement allongée (administration tous les six mois)

Elle est présentée sous la forme d'un implant sous-cutané (SC) qui contient 74,2 mg de buprénorphine et dont l'implantation et le retrait doivent être réalisés par un médecin expérimenté dans ce type d'intervention chirurgicale. Une dose est composée de quatre implants insérés sur la face interne du haut du bras, qui resteront en place pour une durée totale de six mois.

Des doses supplémentaires de buprénorphine sublinguale peuvent être administrées en fonction des besoins du patient pour contrôler les symptômes de sevrage et/ou le craving, notamment en période de stress.

Son insertion nécessite une surveillance commençant une semaine après l'implantation et régulièrement pendant les six mois de traitement afin de détecter les signes d'infection ou des problèmes de cicatrisation.

Le patient doit être averti qu'une somnolence est fréquemment constatée la semaine suivant l'implantation et doit prendre les précautions nécessaires pour éviter tout accident lié à cet effet indésirable.

Il est recommandé d'organiser une consultation de suivi au moins une fois par mois afin d'accompagner et de soutenir le patient dans son traitement.

La non-infériorité de Sixmo[®] par rapport à la buprénorphine sublinguale a été démontrée par une étude^[59] randomisée en double insu comparative, incluant des patients déjà traités par buprénorphine sublinguale pour une posologie maximale de 8 mg/jour.



Le groupe témoin était composé de patients traités par buprénorphine sublinguale. Après six mois de traitement, 96,4 % des participants du groupe Sixmo[®] ont été considérés comme répondant au traitement contre 87,6 % dans le groupe buprénorphine sublinguale.

Deux autres études^[60-61] randomisées, en double aveugle, contrôlées contre buprénorphine sublinguale^[60] placebo^[61], ont apportées des données supplémentaire sur l'efficacité de Sixmo[®]. Le critère de jugement principal était l'analyse d'urine négative à la fin de la période de traitement de ces deux essais cliniques.

Concernant le premier essai clinique^[60] s'étendant sur une période de 24 semaines, une différence statistiquement significative dans les pourcentages d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites a été observée en faveur du groupe recevant Sixmo[®] versus placebo (31,21% contre 13,41%).

De plus, la similarité dans les pourcentages entre le groupe Sixmo[®] et celui sous buprénorphine sublinguale (31% contre 33%) démontre la non-infériorité de Sixmo[®] par rapport à la buprénorphine sublinguale.

Le second essai clinique^[61], s'étendant sur une période de 16 semaines, a mis en évidence une différence statistiquement significative en faveur du groupe recevant Sixmo[®] dans les pourcentages d'échantillons urinaires négatifs aux opioïdes illicites (40,4% pour le groupe Sixmo[®] contre 28,3% pour le groupe placebo).

En plus des effets indésirables attendus et liés à la prise de buprénorphine, les effets indésirables spécifiques du mode d'administration de Sixmo[®] ont été mineurs mais avec une fréquence d'apparition non négligeable (douleurs au site d'implantation, des démangeaisons ou des saignements).

Sixmo[®] propose donc une possibilité de traitement sur une longue période, à savoir des cycles de six mois, susceptible d'améliorer la qualité de vie des patients. C'est une option thérapeutique pouvant être attractive pour certains mais qui peut être rebutante pour d'autres. De plus, les contraintes en lien avec l'implantation et le retrait des implants peut décourager beaucoup de praticiens et de patients.

Son risque de mésusage et de détournement est très faible

Cependant, l'autorisation de seulement deux cycles de traitements (douze mois au total) avant l'obligation de retourner à la buprénorphine sublinguale est contraignante en pratique courante.



De plus, les études mettent en lumière plusieurs risques :

- Détérioration ou de migration des implants ;
- Infectieux, à la fois lors de l'implantation et du retrait ;
- Allergique.

I.2.c. Sublocade® - Injection à libération prolongée de dépôt sous-cutané^[62]



Sublocade® est développé par le laboratoire Indivior et commercialisé aux Etats-Unis et en Australie.

Il est administré par injection sous-cutanée, dans la zone abdominale uniquement, une fois par mois par un professionnel de santé. Il est indiqué aux Etats-Unis chez les patients adultes dépendants aux opioïdes déjà traités et stabilisés sous buprénorphine sublinguale depuis au minimum 7 jours.

Il est disponible dans deux dosages : 100 mg/0,5 mL et 300 mg/1,5 mL. Deux doses à 300 mg mensuelles d'initiation sont recommandées et suivies de 100 mg d'injections mensuelles de maintenance du traitement. Le dosage de maintenance peut être augmenté à 300 mg par mois chez certains patients qui y trouveraient une balance bénéfices/risques favorable. Le délai minimal entre les injections doit être de 26 jours.

Il doit être conservé à une température comprise entre +2° et +8°C. Sa conservation est au maximum de 7 jours lorsqu'il est stocké entre 15 et 30°C.

Selon le même principe que pour Buvidal®, son mode d'action repose sur la formation d'un gel après son injection en sous-cutanée, libérant graduellement des doses stables de buprénorphine sur une période d'un mois (Cf. Figure 20).



En raison de risque mortel important lors de son injection par voie intraveineuse, il n'est pas disponible librement dans les pharmacies américaines. Il est restreint à une distribution réservée dans le cadre des programmes « Sublocade REMS » pour Risk and Mitigation Strategy Program, qui s'assurent de sa sécurité d'utilisation^[63].

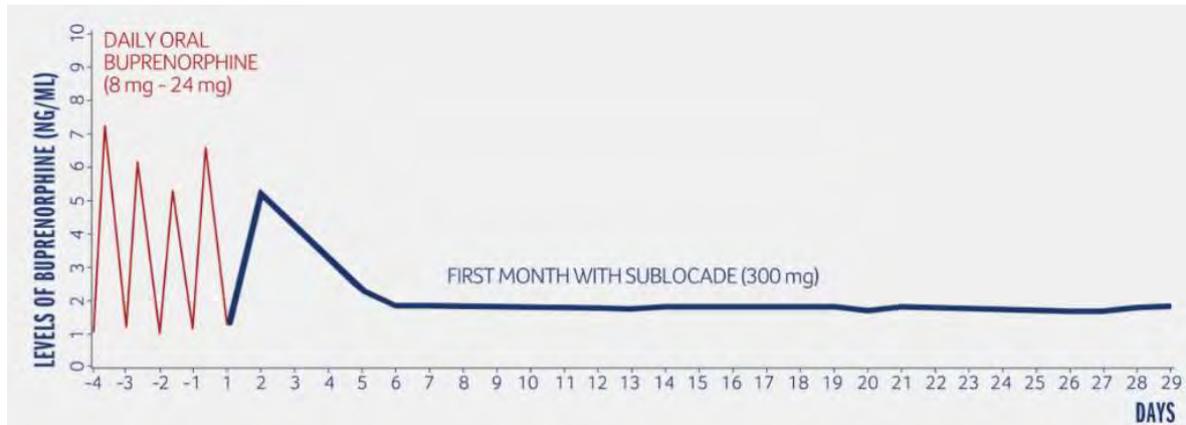


Figure 20 : Niveaux de concentration sanguine de buprénorphine mesurés lors des périodes sous traitement quotidien en sublingual (8 à 24 mg) et mensuel par Sublocade® (300 mg)^[63].

L'essai clinique de phase III, randomisé, multicentrique, en double aveugle et contrôlé versus placebo a été réalisé au Etats-Unis et a étudié l'efficacité et la tolérance de cette formulation^[64].

Cet essai a regroupé 504 participants âgés de 18 à 65 ans, en recherche d'un traitement pour des troubles de l'usage des opioïdes modérés à sévères. Les participants ont été randomisés en trois groupes :

- Un groupe placebo ;
- Un groupe Sublocade® recevant des doses mensuelles de 300 mg sur 6 mois ;
- Un groupe Sublocade® traités par doses mensuelles de 300 mg les deux premiers mois puis par doses mensuelles de 100 mg les quatre mois suivants.

Les données concernant l'efficacité du Sublocade® par rapport au placebo ont été mesurées en fonction du pourcentage de dosages urinaires négatifs aux opioïdes et des consommations d'opioïdes auto-déclarées de la 5^{ème} semaine à la 24^{ème}.

Les taux d'abstinence des patients traités par Sublocade® (42,7% pour le groupe 300 mg/300 mg et 41,3% pour le groupe 300 mg/100 mg) étaient significativement plus élevés que chez les patients du groupe placebo (5%).



Parmi les effets indésirables possibles, on peut citer les douleurs au point d'injection qui sont les plus fréquemment rapportées mais aussi des nausées, de la constipation, des céphalées dans des proportions similaires retrouvées chez les patients traités par des traitements standards par buprénorphine.

L'absence de données cliniques évaluant l'efficacité par rapport à la buprénorphine seule ou en association en sublinguale explique pourquoi il n'a pas encore d'AMM européenne contrairement à son concurrent direct Buvidal®.

Alors que Sublocade® nécessite l'initiation d'un traitement préalable par buprénorphine par voie orale pendant au moins sept jours jusqu'à la stabilisation de la dose, Buvidal® peut lui être administré chez des patients naïfs de traitements précédents de buprénorphine sublinguale.

De plus, Sublocade® n'est disponible qu'en injections mensuelles à des dosages limités à 100 mg et 300 mg, là où Buvidal® offre, en plus d'une posologie mensuelle, la possibilité d'une posologie hebdomadaire. Le choix des dosages est également plus large avec Buvidal (posologie hebdomadaire : 8 mg, 16 mg, 24 mg, 32 mg et posologie mensuelle : 64 mg, 94 mg et 128 mg).

Enfin, Sublocade® est injectable uniquement dans la région abdominale et doit se conserver au frais, entre +2° et +8°C, alors que Buvidal® présente plus de choix pour le lieu d'injection (cuisse, fesse, bras, abdomen) et n'est pas soumis à des conditions de conservation particulières.

II. Efficacité, tolérance et limites du Buvidal®

Buvidal® est développé par les laboratoires Camurus et Braeburn Pharmaceuticals et repose sur la technologie appelée FluidCrystal®.

Lors de l'injection sous-cutanée de Buvidal®, l'interaction entre la solution liquide de Buvidal® et les liquides présents dans le tissu sous-cutané va conduire à la formation d'un gel hautement visqueux. La libération prolongée de la buprénorphine commence dès la formation de cette matrice et est diffusée dans l'organisme de façon stable^[65].

Elle a été conçue en théorie pour éviter les fluctuations de concentrations plasmatiques rencontrées dans les prises quotidiennes de buprénorphine, les contraintes liées à la prise journalières, les oublis de prises et améliorer l'observance des patients à leur TSO. La patientèle ciblée seraient donc les patients qui ne veulent pas ou n'arrivent pas à gérer un MSO à prise quotidienne.



Trois études ont été fournies lors de la demande d'inscription pour permettre à la Commission de la Transparence de rendre son avis.

Ainsi, la non-infériorité du Buvidal® par rapport à l'association sublinguale buprénorphine/naloxone a été évaluée dans une étude^[66] de phase III randomisée en double aveugle et multicentrique sur 428 patients.

Le profil type des participants inclus dans cette étude est le suivant :

- Adulte entre 18 et 65 ans ;
- Diagnostiqué d'un trouble de l'usage aux opioïde et souhaitant recevoir un traitement ;
- Considéré comme un bon candidat à un traitement par buprénorphine en se basant sur les antécédents médicaux et psychosociaux.

Les critères d'exclusion des candidats comprenaient notamment la prise d'un traitement contre les troubles de l'usage des opioïdes dans les 60 jours précédents ou de drogues le mois précédent, le syndrome d'immunodéficience acquise, les douleurs chroniques nécessitant un traitement par antalgique opioïde, la grossesse ou un projet de grossesse, l'allaitement, l'hypersensibilité ou l'allergie à la buprénorphine, la prise d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, un comportement suicidaire récent, un risque de torsades de pointes, une hypokaliémie ou historique familial d'allongement de l'intervalle QT...

Les participants inclus ont reçu une dose préalable de 4 mg de buprénorphine et 1 mg de naloxone sublinguale pour s'assurer de leur tolérance à la buprénorphine et ont été réparti en deux groupes :

- « Groupe SL BPN-NX » : 215 participants randomisés dans le groupe buprénorphine/naloxone sublinguale recevant en parallèle des injections placebo.
- « Groupe SC-BPN » : 213 participants randomisés dans le groupe buprénorphine SC recevant en parallèle des comprimés sublinguaux placebos de l'association buprénorphine/naloxone.

L'essai clinique s'est déroulé en deux phases.

La phase 1 se déroulant les douze premières semaines avec un suivi hebdomadaire et la phase 2 s'étendant sur les douze dernières semaines avec des visites mensuelles.



Le groupe SL BPN-NX a reçu :

- En phase 1 : 8 à 24 mg/ jour de buprénorphine/naloxone sublinguale et une injection hebdomadaire de placebo de Buvidal®.
- En phase 2 : 8 à 32 mg/jour et une injection mensuelle de placebo de Buvidal®.

Le groupe SC-BPN a reçu :

- En phase 1 : 16 à 32 mg en injection hebdomadaire et prise quotidienne d'un placebo de buprénorphine/naloxone sublinguale.
- En phase 2 : 64 à 160mg en injection mensuelle et prise quotidienne d'un placebo de buprénorphine/naloxone sublinguale.

Ces dosages ont été flexibles en fonction des besoins des participants et de l'appréciation de l'équipe médicale en charge.

L'arrêt de ces posologies s'est effectué la 24^{ème} semaine de l'essai et un suivi des participants a été réalisé pendant un mois avec un passage vers un traitement standard. Au total, les participants ont eu 12 visites en phase 1 et 6 en phase 2 (3 visites mensuelles et 3 visites aléatoires de dosage urinaire). Des mesures de l'efficacité et de la tolérance du traitement ont été effectuées à chacune de ces visites.

Les symptômes de sevrage et le craving ont été soulagés dès la première journée de traitement pour les deux groupes de patients.

69% des participants du groupe Buvidal® et 72,6% des participants du groupe buprénorphine/naloxone sublinguale sont parvenus au bout des 24 semaines de l'essai clinique.

La non-infériorité de Buvidal® par rapport à la buprénorphine/naloxone sublinguale selon le critère de tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites de l'EMA a été démontrée avec une différence de 6,7% en faveur du Buvidal®. Elle est aussi démontrée selon le critère de jugement principal de la FDA, à savoir le taux de répondeurs (participants avec des tests urinaires négatifs aux opioïdes illicites et déclarant ne pas en avoir consommé durant les phases 1 et 2) pour lequel la différence est de 3% (Cf. *Figure 21*).



Outcome	SL BPN/NX Group (n=215)	SC-BPN Group (n=213)	Treatment Difference (95% CI) ^a	Favors SL-BPN/NX Group	Favors SC-BPN Group	P Value
Primary outcomes						
Opioid-negative urine samples (wk 1-24)	28.4 (2.5)	35.1 (2.5)	6.7 (-0.1 to 13.6)	+	-	<.001 (NI) ^b .06
No. (%) of responders ^c	31.0 (14.4)	37.0 (17.4)	3.0 (-4.0 to 9.9)	+	-	<.001 (NI) ^d

Figure 21 : Résultats cliniques des analyses de non-infériorité du Buvidal[®] en comparaison à l'association buprénorphine/naloxone sublinguale.

Le profil de sécurité du Buvidal[®] ressort comparable à celui de la buprénorphine/naloxone sublinguale mis à part des réactions légères à modérées au point d'injection, majoritairement des douleurs passagères. Il n'y a pas eu de cas d'overdoses pendant la durée de l'essai clinique.

Cette étude met également en lumière la différence dans les résultats entre les usagers injecteurs ou non et les molécules opioïdes consommées avant l'instauration du traitement.

En effet, les résultats tendent à montrer que le Buvidal[®] aurait une supériorité chez les usagers injecteurs. En revanche, aucune différence significative n'a été relevée chez les patients non-injecteurs.

De même, Buvidal[®] présente une supériorité chez les usagers d'héroïne et, à l'inverse, une infériorité chez les consommateurs d'opioïdes antalgiques prescrits^[55].

La seconde étude^[55] a été réalisée afin de démontrer la supériorité de Buvidal[®] sur la satisfaction globale de patients ambulatoires par rapport à un traitement de substitution standard par buprénorphine (BHD ou BHD/naloxone). Conduite en Australie, cette étude de phase III est multicentrique, randomisée en ouvert et s'est déroulée du 17 octobre 2018 au 27 septembre 2019 sur des participants âgés de 18 ans et plus, diagnostiqués d'un trouble de l'usage des opioïdes modéré à sévère.

Deux groupes de 60 patients chacun ont été comparés.

Le groupe buprénorphine SC a été traité de façon hebdomadaire (posologie maximale de 32 mg) ou mensuelle (posologie maximale de 160 mg) sur une période de 24 semaines. 73,3% d'entre eux était consommateurs d'héroïne et 68,3% pratiquait la voie injectable.

Le groupe BHD ou BHD/naloxone a été traité quotidiennement par voie sublinguale (posologie maximale de 32 mg/jour) pendant 24 semaines. 54,2% d'entre eux était consommateurs d'héroïne et 60% pratiquait la voie injectable.

Le critère de jugement principal de l'étude est basé sur le sous-score de satisfaction globale issu du questionnaire de satisfaction TSQM33 à la semaine 24,



rempli par le patient (d'un sous-score de 0 révélant une mauvaise satisfaction vis-à-vis du traitement reçu à un sous-score de 100 reflétant une parfaite satisfaction). Ce questionnaire est séparé en quatre catégories : efficacité, effets indésirables, commodité et satisfaction globale.

Dans le groupe buprénorphine SC, 15% des participants ont arrêté le traitement et 12% pour le groupe buprénorphine seule ou en association.

Contrairement à l'étude précédente, l'observance au traitement a été mesurée pour les deux groupes. Elle a été estimée à 91,7% dans le groupe buprénorphine SC et de 90,5% dans le groupe buprénorphine seule ou en association.

Une différence en faveur du Buvidal® a été observée à la 24^{ème} semaine entre les deux groupes d'après les résultats de l'analyse du sous-score de satisfaction globale issu du TSQM.

Comme pour l'étude précédente, Il n'y pas eu de délivrance fractionnée de 7 jours ce qui limite la transposition des résultats au modèle français.

La Commission de la Transparence estime également que les résultats d'efficacité reposant sur un des sous scores de ce questionnaire est de faible niveau de preuve.

La troisième étude^[67] a été réalisée afin d'évaluer la tolérance de Buvidal® à doses flexibles hebdomadaires et mensuelles sur une période de traitement de 48 semaines précédant un mois de suivi. Il s'agit d'une étude observationnelle non comparative réalisée dans des centres situés aux Etats-Unis et en Australie.

227 patients souffrant d'un trouble de l'usage des opioïdes modéré à sévère ont été inclus dans l'étude, dont 190 d'entre eux sont passés d'un traitement par buprénorphine sublinguale seule ou en association au Buvidal® et 30 participants étaient naïfs de tout traitement à base de buprénorphine à leur inclusion.

Au total, 68,7% (156) des participants sont parvenus au bout des 48 semaines de traitement.

L'analyse des urines aux opioïdes illicites est revenue négative pour 78,8% des patients ayant transitionné de la forme sublinguale vers la voie SC en début d'essai et de 84% au bout des 48 semaines de traitement. Pour les patients débutant naïfs de traitement par buprénorphine, le pourcentage des tests urinaires négatifs a évolué de 0% à 63% à la fin des 48 semaines.

Le traitement a été bien toléré par les patients pendant ces 48 semaines et aucune observation d'effets indésirables inattendus et inconnus n'a été constatée. Le groupe des patients transitionnant de la buprénorphine sublinguale ont le plus signalé l'apparition



d'effets indésirables dont les plus fréquemment cités étaient les douleurs légères à modérées, un œdème et un érythème.

Environ 20% des participants ont présentés au moins un effet indésirable, majoritairement d'intensité légère à modérée et peu de ces participants ont arrêté le traitement à cause de ces effets.

Les limites de ces études résident dans l'absence de données concernant l'observance des participants traités avec l'association buprénorphine/naloxone sublinguale prise quotidiennement, ce qui vient nuancer l'interprétation des résultats.

L'échantillon des participants reste faible en comparaison à la forte prévalence dans la population française des troubles de l'usage des opioïdes.

De plus, malgré le fait que les participants aux études disponibles sont comparativement proches de la population française, à savoir des usagers présentant des antécédents de consommation de TSO et une représentation majoritaire des usagers d'héroïne et poly-consommateurs de SPA, les conditions de réalisation de l'essai clinique ne sont pas une reproduction fidèle de la pratique clinique française avec notamment la rémunération des participants pour les encourager à se présenter aux visites pouvant favoriser un taux de rétention élevé. Les pays dans lesquels a été réalisé l'essai clinique (Australie et Etats-Unis) diffèrent également, à la fois sur la prise en charge française des troubles de l'usage des opioïdes et sur les conditions de dispensations des TSO. Lors de la phase 2 mensuelle, les comprimés de buprénorphine/naloxone sublinguaux ont été donnés pour un mois de traitement, contrairement à la pratique française de fractionnement des doses limitées à 7 jours au maximum.

Enfin, les spécialités présentant l'association buprénorphine et naloxone ne sont que très peu prescrites en France dans le traitement des troubles de l'usage. Une comparaison d'efficacité et de tolérance avec la méthadone serait pertinente car cette dernière est fréquemment prescrite dans les CSAPA et les milieux hospitaliers.

- *Discussion sur les populations potentiellement concernées :*

Cette formulation peut bénéficier aux patients n'adhérant pas aux traitements substitutifs quotidiens ou bien voulant cesser la consommation d'héroïne, à ceux ne trouvant pas d'officine pour leur délivrance, présentant un risque de mésusage avéré de leur TSO ou encore les patients dont le lieu de vie n'est pas sécurisé (vol de TSO).

Il semblerait que l'utilisation de Buvidal® soit plus pertinente chez une population d'injecteurs d'opioïdes et les consommateurs d'héroïne.



Néanmoins chez d'autres usagers, les formes galéniques à prise quotidienne de méthadone et de buprénorphine apportent des bénéfices aux patients dont le style de vie est chaotique en leur fournissant une structure et une gestion quotidienne de leur consommation.

- *Discussion sur les données disponibles d'efficacité et de tolérance par rapport aux TSO standards :*

L'efficacité a été évalué chez des participants majoritairement consommateurs d'héroïne, or le MSO préféré pour la prise en charge de ces consommateurs est la méthadone, par son effet d'agoniste plein des récepteurs opioïdes. Elle est également davantage prescrite dans les mêmes structures de soins (CSAPA, milieu hospitalier et pénitentiaire). Aucune étude clinique à ce jour n'évalue l'efficacité et la tolérance de Buvidal® versus méthadone.

De plus, les résultats ne sont pas forcément applicables dans les traitements des troubles de l'usage à d'autres opioïdes que l'héroïne.

Les données cliniques sur le profil de sécurité de ce médicament au long cours sont rares et l'étude réalisée sur le laps de temps le plus long était de 48 semaines. Le dépôt sous-cutané ne peut pas être retiré. Se pose alors la question de la difficulté de la prise en charge des surdosages de cette formulation du fait de la combinaison de la longue durée d'action de la buprénorphine et de la longue durée d'élimination de Buvidal® (3 à 5 jours pour la posologie hebdomadaire, 19 à 25 jours pour la posologie mensuelle). Une surveillance étroite, pouvant être perçue comme contraignante par le patient, doit être réalisée chez les patients en cours de stabilisation, après chaque administration et lors de l'augmentation de la posologie pour diminuer le risque de surdosage.

Le Buvidal® apporte une option thérapeutique supplémentaire dans la prise des troubles de l'usage des opioïdes et vient élargir la gamme thérapeutique des TSO bien que ses applications cliniques restent pour le moment très limitées par la faible littérature scientifique disponible.



III. Etat des lieux et discussions^[68-69-70]

La diffusion de ces nouvelles formes galéniques à libération prolongée de buprénorphine (Buvidal[®] ainsi que Sixmo[®] et Sublocade[®] à condition qu'elles soient commercialisées en France) dépendra de leur réception et perception par la population et par les professionnels de santé.

La formulation de Sixmo[®] présente plusieurs contraintes. D'abord, une formation initiale et ensuite continue des médecins réalisant l'insertion et le retrait de ces implants sous-cutanés sont nécessaires. Ces formations et l'intervention chirurgicale d'implantation ou de retrait prennent du temps en pratique clinique pour les professionnels de santé. Le risque infectieux est avéré à l'insertion et après le retrait de l'implant et la procédure peut susciter des craintes chez certains patients.

Ensuite, seuls les patients cliniquement stabilisés à des doses inférieures ou égales à 8 mg/jour de buprénorphine peuvent être éligibles à recevoir cette spécialité, limitant la population cible potentielle de ce traitement. Seuls deux sites d'implantation sont possibles, sur la face interne des bras. Les patients doivent être disponibles pour le retrait des implants au bout de six mois de traitement.

Enfin, peu de médecins ont l'expertise ou le temps nécessaire d'expliquer les bénéfices et les risques de ces nouvelles formulations.

Concernant les formulations de dépôt sous-cutané, les bénéfices recherchés pour les patients sont de supprimer la quotidienneté des prises permettant de dégager du temps pour d'autres activités ou de voyager sans contraintes sur des périodes allant de 1 semaine à 6 mois, d'éviter les stigmatisations rencontrées dans leur vie en société.

Toutefois, avec ces formulations à longues durées d'action, une isolation du patient est à redouter du fait de la diminution des fréquences de consultations de l'équipe de soin.

Ces nouvelles formules galéniques ont pour objectif de limiter les mésusages et les détournements d'usage dont est victime la buprénorphine. Les nouveaux traitements de substitution à longue durée d'action posent des problématiques lors des périodes de reprise d'opioïdes illicites. Aucun arrêt temporaire de ces traitements n'est possible pendant ces périodes sans consultation médicale préalable.

De même, la question du choix de développement de nouvelles formes de buprénorphine questionne. Son effet agoniste partiel expose à un risque plus faible d'overdoses qu'avec la méthone mais est aussi responsable du blocage des récepteurs opioïdes aux autres



opioïdes, dont les antalgiques opioïdes prescrits dans la prise en charge de la douleur pour de nombreux patients sous TSO.

Ces nouvelles formulations développées par des laboratoires américains, à l'exception de l'origine européenne du Buvidal[®], témoignent de la nécessité aux Etats-Unis de trouver des solutions pour limiter les conséquences tragiques de la crise des opioïdes. Cette crise n'est justement pas applicable aux enjeux sanitaires français, notamment dans le profil des consommateurs. En France, le profil des consommateurs problématiques est différent des Etats-Unis. L'héroïne est l'opioïde le plus impliqués dans les overdoses à la différence des Etats-Unis où ce sont les opioïdes de synthèse les plus impliqués.

Ainsi, ces formes galéniques peuvent avoir une pertinence chez des usagers stabilisés ayant arrêté leur consommation d'opioïdes illicites, cependant ils ne représentent qu'une petite partie des usagers problématiques d'opioïdes. Des données cliniques supplémentaires sont nécessaires pour savoir si ces traitements apportent un avantage réel pouvant motiver un changement thérapeutique dans cette population cible, déjà sous traitement et bien stabilisée.

En France, le profil des consommateurs encourage la politique de responsabilisation des usagers et de la réduction des risques associés aux pratiques de consommation d'opioïdes sans en punir l'usage. La lutte contre le mésusage peut ironiquement conduire les usagers vers le marché parallèle illégal.

Ce sont les patients qui ont le dernier mot dans le choix de leur TSO en accord avec les médecins qui leur fournissent toutes les explications nécessaires sur toutes les thérapies disponibles ainsi que leurs particularités. La réception de Buvidal par le public conditionnera son échec ou son succès dans la thérapeutique française des troubles de l'usage des opioïdes.

L'enquête française AMBRE^[71] est une enquête à l'échelle nationale réalisée entre février et juillet 2019 auprès des patients souffrant d'un trouble de l'usage des opioïdes pris en charge par des médecins généralistes, exerçant dans les CSAPA ou dans le milieu pénitentiaire, avec pour objectif d'évaluer la perception et la réception potentielles de Buvidal[®] par les patients.

La première contrainte rapportée par les patients interrogés, très certainement en lien avec la délivrance fractionnée limitée à 7 jours, est l'obligation de se rendre fréquemment à la pharmacie ou au centre pour récupérer leur traitement. La posologie mensuelle plus que la posologie hebdomadaire de Buvidal[®] apparaît avantageuse chez ces patients pour pallier cette contrainte.



La seconde contrainte la plus fréquemment rapportées est le besoin de penser à la prise du TSO tous les jours.

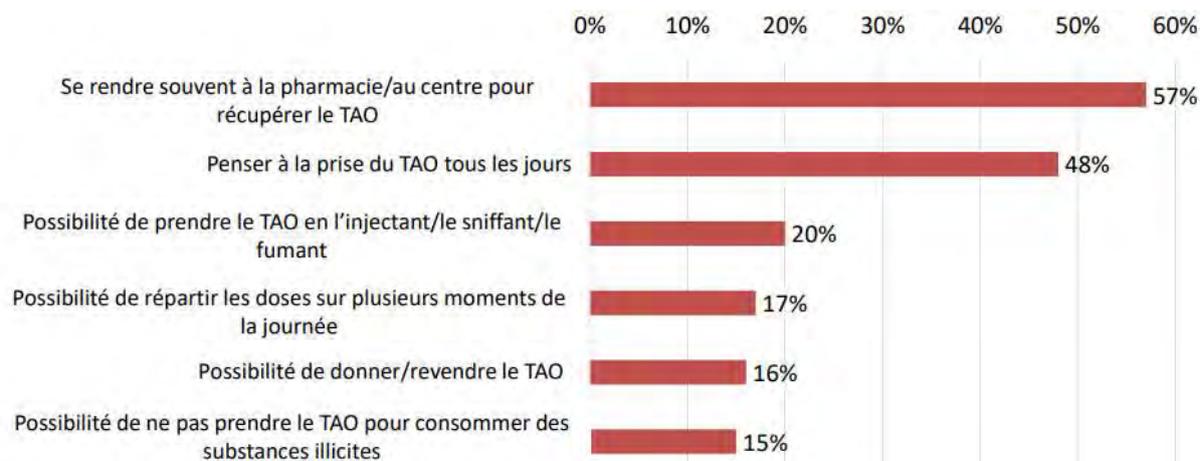


Figure 22 : Principales contraintes perçues par les patients liées aux TSO disponibles au moment de l'enquête.

40 % des patients interrogés déclarent rencontrer souvent des difficultés de prise de leur TSO, notamment à cause des conditions difficiles et peu pratiques des prises et 21% déclarent oublier souvent de prendre leur traitement.

61 % des patients incarcérés interrogés se déclarent prêts à changer leur TSO actuel en faveur de Buvidal®, 46% d'entre eux pensent que ce changement se fera facilement. Seulement 15% des patients déclarent s'opposer au changement vers cette nouvelle formulation.

Sur les forums internet, les usagers de drogues s'échangent les informations et avis qu'ils ont sur les nouvelles formulations développées dans le monde. Certains usagers ne voient pas d'intérêt dans ces formes galéniques car elles ne permettent pas de traiter leur addiction au geste lié à leur consommation. Les plus stabilisés et insérés dans la société d'entre eux y voient une opportunité de se libérer des contraintes liées à la quotidienneté des prises, de voyager plus facilement, d'être plus stable d'un point de vue thérapeutique (éviter les pics de concentrations observées par voie sublinguale), d'éviter les symptômes de sevrage en cas d'oubli de prise ou du non-respect de la voie d'administration.

Ces opinions rejoignent les études qualitatives sur les profils des patients ciblés par ces formulations.



CONCLUSION

En France, les objectifs de la prise en charge des troubles de l'usage des opioïdes par l'utilisation de traitement de substitution et sont multiples. Ils sont définis en accord avec les patients pour une prise en charge individuelle et adaptée.

Cette prise en charge est importante pour la réduction des consommations d'opioïdes et des autres substances psychoactives et de leurs risques associés comme la transmission de maladies virales et les overdoses. Elle vise également la rentrée de ces patients dans le système de soin, l'atteinte à terme de l'abstinence, l'amélioration de la qualité de vie des patients et la réduction des comportements criminels.

Deux molécules sont indiquées dans la prise en charge des troubles de l'usage des opioïdes : La méthadone et la buprénorphine.

La buprénorphine a d'abord été disponible en ville par voie sublinguale. Son effet d'agoniste partiel sur les récepteurs opioïdes la rend plus sûre d'utilisation en pratique clinique par rapport à la méthadone, notamment sur le risque d'overdose et de dépression respiratoire. Néanmoins, cet effet partiel expose à un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage aux opioïdes et elle est l'objet de détournement d'usage important (injection, voie nasale), de mésusage (prise par voie orale des comprimés destinés à la voie sublinguale) et de trafic. Sa voie d'administration sublinguale impose des contraintes aux patients car la prise est quotidienne, le temps de désintégration est long. Les abandons de traitement sont fréquents, surtout en cas d'hospitalisations ou d'emprisonnement qui, en l'absence d'une liaison ville – hôpital, aboutissent à une interruption de traitement. Cette interruption motive la reprise de l'usage d'opioïdes illicites ou la recherche sur le marché noir de TSO et augmentent les risques d'overdoses. Dans ce contexte, de nouvelles formes galéniques de buprénorphine ont été et continuent d'être développées. En ville, les lyophilisats oraux permettent d'augmenter la biodisponibilité de buprénorphine et de retirer la contrainte de la durée de prise par rapport à la voie sublinguale et l'association BHD/naloxone sublinguale a pour but de dissuader les pratiques d'usages détournées par injection. A l'hôpital, l'injection en sous-cutanée de dépôt de buprénorphine à libération prolongée est disponible depuis 2021. D'autres formulations sont susceptibles de s'ajouter à la gamme thérapeutique française des traitements de l'addiction aux opioïdes comme le Sublocade® et Sixmo®.



Ces nouvelles formulations devraient être pertinentes auprès des patients à risque de mésusage de leur traitement, auprès de ceux désirant une souplesse dans la fréquence des prises, auprès des patients vivant dans les territoires offrant un accès aux soins insuffisants ou encore chez les patients injecteurs.

Beaucoup d'inconnues les entourent du fait de leur développement récent. Par exemple, la gestion en pratique de douleurs aiguës ou chroniques par les patients traités avec ces formulations risque de donner lieu à des problématiques.

En outre, un suivi de pharmacovigilance étoffant le profil de sécurité d'utilisation de ces formulations sur le long terme est programmé.

De même, ces formulations nouvelles devront faire l'objet d'une surveillance par le réseau des centres régionaux d'addictovigilance chargé de recueillir les déclarations des cas d'abus et ce, même si le risque de mésusage estimé est très faible.



BIBLIOGRAPHIE

1. EMCDDA [Internet]. European Drug Report 2021 : Trends and Developments ; 2021 [cité le 8 oct 2021].
Disponible : <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/TDAT21001ENN.pdf>
2. Dictionnaire de l'Académie de Médecine - Version 2021 [Internet]. Addictions ; 2021 [cité le 16 jan 2021].
Disponible : <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=addiction>
3. Rozaire C, Guillou Landreat M, Grall-Bronnec M, Rocher B, Vénisse JL. Qu'est-ce que l'addiction ?. Archives de politique criminelle. 2009;31(1):9.
4. Goodman A. Addiction: definition and implications. Br J Addict. 1990;85:1403-8.
5. Ahmed SH. Une brève histoire des modèles animaux de l'addiction. Biofutur. 2012;31(338):36-8.
6. McLellan AT. Substance misuse and substance use disorders: Why do they matter in healthcare?. Trans Am Clin Climatol Assoc. 2017;128:112-130.
7. Carter J, Story DA. Veterinary and human anaesthesia: an overview of some parallels and contrasts. Anaesth Intensive Care. 2013 Nov;41(6):710-8.
8. Kalsi SS, Wood DM, Dargan PI. The epidemiology and patterns of acute and chronic toxicity associated with recreational ketamine use. Emerg Health Threats J. 2011 Apr;15;4:7107.
9. Djezzar S, Marillier M, Chevallier C, Batisse A, Réseau des CEIP-A. Données françaises sur le potentiel d'abus et de dépendance du méthylphénidate (2015). Courier des Addictions. 2015;17(3):24-7.
10. Clemow DB. Misuse of Methylphenidate. Curr Top Behav Neurosci. 2017;34:99-124.
11. CEIP, Addictovigilance de Paris. ANSM [Internet]. Soumission chimique : Résultats de l'enquête nationale ; 2007 [cité le 21 jan 2021].
Disponible :
https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9e5a4955f3462697342a561b06fb8292.pdf
12. Rivotril® buvable : coloration bleue afin de limiter son utilisation criminelle Rev Prescrire 2013;33(354):266.



13. Dictionnaire de l'Académie de Médecine - Version 2021 [Internet]. Mésusage ; 2021 [cité le 21 jan 2021].
Disponible : <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=mésusage>
14. Frauger et al. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des substances psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau français d'addictovigilance. *Thérapie*. 2017 Sep;72(4):491-501.
15. George O, Koob GF. Control of craving by the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:4165–4166.
16. Karila L. Addictions, dites-leur adieu ! Terrier C, illustrateur. France: Mango; 2019. 126 p.
17. Pr Thibaut F. Collège national universitaire des enseignants d'addictologie (CUNEA) [Internet]. Connaître les principaux déterminants personnels et environnementaux des conduites addictives - Module 1 ; 2021 [cité le 5 fév 2021].
Disponible : <https://www.cunea.fr/module-1-apprehender-l-importance-de-la-problematique-des-conduites-addictives>
18. Swendsen J, Le Moal M. Individual vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci*. 2011 Jan;1216:73-85.
19. Salas-Wright CP, Vaughn MG, Clark TT, Terzis LD, Córdova D. Substance use disorders among first- and second- generation immigrant adults in the United States: evidence of an immigrant paradox? *J Stud Alcohol Drugs*. 2014 Nov;75(6):958-67.
20. Bernheim A, Halfon O, Boutrel B. Controversies about the enhanced vulnerability of the adolescent brain to develop addiction. *Front Pharmacol*. 2013 Nov 28;4:118.
21. Obradovic I. Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies [Internet]. Représentations, motivations et trajectoires d'usage de drogues à l'adolescence ; 2017 [cité le 5 fév 2021].
Disponible : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxiy1.pdf>
22. Merikangas KR, He JP, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, Benjet C, Georgiades K, Swendsen J. Lifetime prevalence of mental disorders in U.S. adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication--Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Oct;49(10):980-9.
23. Pitkänen T, Lyyra AL, Pulkkinen L. Age of onset of drinking and the use of alcohol in adulthood: a follow-up study from age 8-42 for females and males. *Addiction*. 2005 May;100(5):652-61.
24. François Beck, Stéphane Legleye, Florence Maillochon, Gaël de Peretti. La question du genre dans l'analyse des pratiques addictives à travers le Baromètre santé, France, 2005. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire - BEH, Saint-Maurice (Val de Marne) : Institut de veille sanitaire, 2009, pp.90-93.*



25. Beck F, Legleye S, Maillachon F, de Peretti G. Le rôle du milieu social dans les usages de substances psychoactives des hommes et des femmes - Regards sur la parité - Edition 2008 [Internet]. INSEE ; 2008 [cité le 20 fév 2021]. 240 p.
Disponible : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1372335?sommaire=1372340>
26. Ozten M, Erol A, Karayilan S, Kapudan H, Orsel ES, Kumsar NA. Impulsivity in bipolar and substance use disorders. *Compr Psychiatry*. 2015 May;59:28-32.
27. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, Goodwin FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2511-8.
28. Demontis D, Rajagopal VM, et al. Genome-wide association study implicates CHRNA2 in cannabis use disorder. *Nat Neurosci*. 2019 Jul;22(7):1066-1074.
29. Browne CJ, Godino A, Salery M, Nestler EJ. Epigenetic Mechanisms of Opioid Addiction. *Biol Psychiatry*. 2020 Jan 1;87(1):22-33.
30. Centre canadien sur les dépendances et l'usage de substances. Adultérants, contaminants et substances cooccurrentes dans les drogues obtenues illégalement au Canada [Internet] ; 2020 [cité le 5 fév 2021]. Bulletin du RCCET.
Disponible : <https://www.ccsa.ca/sites/default/files/2020-05/CCSA-CCENDU-Adulterants-Contaminants-Co-occurring-Substances-in-Drugs-Canada-2020-Bulletin-fr.pdf>
31. O'Brien C. Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 2011;106(5):866-7.
32. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 31;5(5):CD000146.
33. Commission globale de politique en matière de drogues. La classification des substances psychoactives. Lorsque la science n'est pas écoutée [Internet] ; 2019 [cité le 5 fév 2021].
Disponible : https://www.globalcommissionondrugs.org/wp-content/uploads/2019/06/2019Report_FR_web.pdf
34. Giacoppo S, Bramanti P, Mazzon E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: An overview of the last decade of clinical evaluation. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Oct;17:22-31.
35. Nutt D, King LA, Saulsbury W, Blakemore C. Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet*. 2007 Mar 24;369(9566):1047-53.
36. Venniro M, Zhang M, Caprioli D, Hoots JK, Golden SA, Heins C, Morales M, Epstein DH, Shaham Y. Volitional social interaction prevents drug addiction in rat models. *Nat Neurosci*. 2018 Nov;21(11):1520-1529.



37. Mildeca. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives [Internet]. Que nous dit la science des addictions ? ; 2015 [cité le 17 mars 2021].
Disponible : <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/que-nous-dit-la-science-des-addictions>
38. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011 Mar;63(1):182-217.
39. Berlin I, Anthenelli RM. Monoamine oxidases and tobacco smoking. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2001 Mar;4(1):33-42.
40. Uhl GR, Koob GF, Cable J. The neurobiology of addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2019 Sep;1451(1):5-28.
41. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* 2008 Mar;11(2 Suppl):S133-53.
42. National Center for Health Statistics, CDC. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Drug Overdose Deaths in the U.S. Top 100,000 Annually ; 17 nov 2021 [cité le 5 déc 2021].
Disponible : https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2021/20211117.htm
43. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. [France] : ANSM ; février 2019. 51 p. Rapport de l'ANSM.
44. Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances - Principaux résultats enquête DRAMES 2019. [France] : ANSM, CEIP-A Grenoble ; avril 2021. 2 p. Enquête DRAMES 2019.
45. Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. Alcool, Tabac, Drogues, Ecrans. Paris : Mildeca ; déc 2018. 129 p. Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022.
46. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes ». [France] : Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) ; septembre 2020. 21 p.
47. Substitution aux opiacés en France, synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France. [Paris] : OFDT ; 2003. 80 p.
48. EMCDDA. Finland, Country Drug Report 2019 [Internet]. Lisbon : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction ; 2019 [cité le 27 déc 2021].
Disponible : https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11336/finland-cdr-2019_0.pdf
49. Haute Autorité de Santé. Conférence de Consensus - Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Lyon : HAS ; juin 2004. 40 p. Textes des recommandations (version longue).



50. Kelty E, Cumming C, Troeung L, Hulse G. Buprenorphine alone or with naloxone: Which is safer? *J Psychopharmacol.* 2018 Mar;32(3):344-352.
51. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet] ; 3 août 2018 [cité le 5 novembre 2021]. Disponible : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0324416.htm>
52. Haute Autorité de Santé. Orobupré® - Commission de la transparence Avis 25 juillet 2018. [France] : HAS ; juil 2018. 23 p.
53. RVH - Réseau Ville Hôpital. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! Saison 2 : Orobupré© [Internet] ; 5 mars 2019 [cité le 15 déc 2021]. Disponible : https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/Bupreland_acte_2__Orobupre.pdf
54. Haute Autorité de Santé. Suboxone® - Commission de la transparence Avis 18 mars 2015. [France] : HAS ; mars 2015. 31 p. Avis de la commission de la transparence.
55. Haute Autorité de Santé. Buvidal® - Commission de la transparence Avis 10 mars 2021. [France] : HAS ; mars 2021. 37 p. Avis de la commission de la transparence.
56. Haute Autorité de Santé. Zubsolv® - Commission de la transparence Avis 5 décembre 2018. [France] : HAS ; déc 2018. 24 p. Avis de la commission de la transparence.
57. Haute Autorité de Santé. Zubsolv® - Commission de la transparence Avis 30 juin 2021. [France] : HAS ; juin 2021. 5 p. Avis de la commission de la transparence.
58. European Medicines Agency [Internet]. Sixmo - European Medicines Agency ; 2 juil 2019 [cité le 7 déc 2021]. Disponible : https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sixmo-epar-product-information_fr.pdf
59. Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, Chen M, Beebe KL, Vocci FJ; PRO-814 Study Group. Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016 Jul 19;316(3):282-90.
60. Rosenthal RN, Ling W, Casadonte P, Vocci F, Bailey GL, Kampman K, Patkar A, Chavoustie S, Blasey C, Sigmon S, Beebe KL. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: randomized comparison to placebo and sublingual buprenorphine/naloxone. *Addiction.* 2013 Dec;108(12):2141-9.
61. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, Rosenthal RN, Beebe KL. Buprenorphine implants for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Oct 13;304(14):1576-83.



62. Sublocade [Internet]. Full Prescribing Information ; mars 2021 [cité le 16 déc 2021].
Disponible : <https://www.sublocade.com/Content/pdf/prescribing-information.pdf>
63. Patient Information for SUBLOCADE® (buprenorphine extended-release) injection, for subcutaneous use (CIII) [Internet]. How Does SUBLOCADE® (buprenorphine extended-release) injection, for subcutaneous use (CIII) Work? ; [cité le 16 déc 2021].
Disponible : <https://www.sublocade.com/how-sublocade-works>
64. Haight BR, Learned SM, Laffont CM, et al. Efficacy and safety of a monthly buprenorphine depot injection for opioid use disorder: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393(10173):778–790.
65. Camurus [Internet]. FluidCrystal® injection depot ; [cité le 3 jan 2022].
Disponible : <https://www.camurus.com/technologies/#injectiondepot>
66. Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, Bailey GL, Sigmon SC, Kampman KM, Frost M, Tiberg F, Linden M, Sheldon B, Oosman S, Peterson S, Chen M, Kim S. Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Jun 1;178(6):764-773.
67. Frost M, Bailey GL, Lintzeris N, Strang J, Dunlop A, Nunes EV, Jansen JB, Frey LC, Weber B, Haber P, Oosman S, Kim S, Tiberg F. Long-term safety of a weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot (CAM2038) in the treatment of adult out-patients with opioid use disorder. *Addiction*. 2019 Aug;114(8):1416-1426.
68. Ling W, Shoptaw S, Goodman-Meza D. Depot Buprenorphine Injection In The Management Of Opioid Use Disorder: From Development To Implementation. *Subst Abuse Rehabil*. 2019 Nov 29;10:69-78.
69. RVH - Réseau Ville Hôpital. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! [Internet] ; fev 2018 [cité le 15 déc 2021].
Disponible : <https://www.rvh-synergie.org/images/stories/pdf/bupreland.pdf>
70. Chappuy M, Trojak B, Nubukpo P, Bachellier J, Bendimerad P, Brousse G, Rolland B. Buprénorphine d'action prolongée : quelles perspectives pour la pratique clinique ? [Prolonged-release buprenorphine formulations: Perspectives for clinical practice]. *Thérapie*. 2020 May 19;S0040-5957(20)30098-6. French.
71. Congrès de L'ALBATROS [Internet]. Enquête AMBRE : Acceptation patients et recevabilité d'une nouvelle formulation de buprénorphine à action prolongée – Résultats chez les patients suivis en unités sanitaires en milieu pénitentiaire ;2021 [cité le 15 déc 2021].
Disponible : <https://congresalbatros.org/wp-content/uploads/2021/03/KOSIM-Margaux.pdf>



ANNEXES

Annexe 1 : Critères de diagnostic de l'addiction d'Aviel Goodman (1990)

A/ Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.

B/ Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.

C/ Plaisir ou soulagement pendant sa durée.

D/ Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.

E/ Présence d'au moins 5 des 9 critères suivants :

1 - Préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation.

2 - Intensité et durée des épisodes plus importantes que souhaitées à l'origine.

3 - Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.

4 - Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre, ou à s'en remettre.

5 - Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales.

6 - Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement.

7 - Perpétuation du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique.

8 - Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.

9 - Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement.

F/ Certains éléments du syndrome ont duré plus d'un mois ou se sont répétés pendant une période plus longue.



Annexe 2 : Addiction Severity Index, adaptation française

Laboratoire de Psychiatrie
Université Victor Segalen - Bordeaux 2

1

Version Octobre 2004

ADDICTION SEVERITY INDEX - TSR

Adaptation française

INSTRUCTIONS

1) Ne laissez aucun blanc et utilisez les codes appropriés

- X pas de réponse
- N non concerné

Utilisez un caractère par case

2) Les items entourés sont à poser en base et au suivi. Ces items sont à reformuler si précédés de *.

3) De l'espace libre est réservé après chaque section pour les commentaires

EVALUATION DE LA SEVERITE

L'évaluation de la sévérité est établie à travers un entretien qui permet d'estimer les besoins pour le patient d'un traitement supplémentaire dans chaque domaine. Les échelles s'étendent de 0 (pas du tout) à 9 (traitement absolument nécessaire, pronostic vital en jeu). Chaque évaluation est basée sur l'histoire symptomatologique du patient, les conditions actuelles et une évaluation subjective de son besoin d'être traité dans chaque domaine concerné.

Pour plus de renseignements se reporter au manuel.

Remarque cette échelle de sévérité est optionnelle.

RAPPEL DE L'ECHELLE D'AUTO-EVALUATION

- 0 non pas du tout
- 1 légèrement
- 2 modérément
- 3 considérablement
- 4 extrêmement

INFORMATIONS GENERALES

N° DOSSIER

Date de l'entrevue jour mois année

Heure début

Heure fin

Catégorie
1 - Base
2 - Suivi

Code contact
1 - en personne
2 - téléphone

SEXE
1 - Masculin
2 - Féminin

Code interviewer

SPECIAL
1 - Patient sorti
2 - Refus du patient
3 - Patient incapable de répondre

NOM

ADRESSE

CODE POSTAL

1- Depuis combien de temps vivez-vous à cette adresse ans mois

2- Est-ce que vous êtes propriétaire vous ou votre famille
0 - Non
1 - Oui

3- Date de naissance jour mois année

6 - Au cours des 30 derniers jours, avez-vous été en environnement contrôlé
1 - NON
2 - Prison, garde à vue
4 - Traitement alcool ou drogue
5 - Traitement médical
6 - Traitement psychiatrique
7 - Autre

7 - Combien de jours

Profil de sévérité

9									
8									
7									
6									
5									
4									
3									
2									
1									
0									
PROBLEMES	Médical	Emploi / Ressources	Alcool	Substances	Tabac	Aut. Add. Sans subst	Situation légale	Fam. / Soc.	Psychologique



ETAT MEDICAL

* 1 - Combien de fois dans votre vie avez-vous été hospitalisé pour des problèmes médicaux (Y compris surdosage et delirium tremens excepté désintoxication)

2 - Combien de temps s'est écoulé depuis votre dernière hospitalisation pour un problème physique ans mois

3 - Avez-vous un problème médical chronique qui continue de perturber votre vie (Sérologie hépatite et VIH) 0 - Non 1 - Oui Précisez

4 - Prenez-vous régulièrement un médicament prescrit pour un problème physique 0 - Non 1 - Oui

5 - Recevez-vous une pension pour une incapacité physique (hors d'une incapacité psychiatrique) 0 - Non 1 - Oui Précisez

6 - Au cours des 30 derniers jours, combien de journées avez-vous éprouvé des problèmes médicaux

7 - Dans quelle mesure avez-vous été perturbé ou préoccupé par ces problèmes médicaux pendant les 30 derniers jours

8 - Dans quelle mesure est-il important pour vous maintenant de recevoir un traitement pour ces problèmes médicaux

9 - Comment évaluez-vous son besoin d'un traitement médical

10 - volontairement par le patient 0 - Non 1 - Oui

11 - par son incapacité à comprendre 0 - Non 1 - Oui

Question 7 et 8 demandez au patient d'utiliser l'échelle d'évaluation subjective

Évaluation de sévérité par l'interviewer

Évaluation de confiance

Les renseignements ci-dessus sont-ils considérablement déformés

COMMENTAIRES

3 - Sérologie hépatite et VIH

TSR - PROBLEMES DE SANTE

* Combien de fois	dans cet organisme	ailleurs
4. Avez-vous vu un médecin pour obtenir des soins <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
5. Avez-vous vu une infirmière ou un professionnel de la santé pour obtenir des soins <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
6. Avez-vous eu un échange significatif (important) au sujet de vos problèmes de santé <input type="checkbox"/>		
• En consultation individuelle <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
• En session de groupe <input type="checkbox"/>	__ __	__ __



EMPLOI / RESSOURCES

* 1 - Nombre d'années d'études (BAC = 12 ans) ans mois

* 2 - Formation ou études techniques ans mois

3 - Avez-vous un métier, une profession, une compétence?
 0 - Non
 1 - Oui (préciser)

4 - Avez-vous un permis de conduire valide?
 0 - Non 1 - Oui

5 - Pouvez-vous disposer d'une automobile? (sans permis de conduire valide répondez Non)
 0 - Non 1 - Oui

6 - Quelle a été la durée de votre plus long emploi plein temps? mois ans

7 - Occupation actuelle (ou dernière occupation) Précisez

8 - Quelqu'un contribue-t-il à vous supporter financièrement d'une manière ou d'une autre?
 0 - Non 1 - Oui

9 - (Si oui à la question 8) Cela constitue-t-il la partie principale de vos ressources financières?
 0 - Non 1 - Oui

10 - Type d'emploi habituel au cours des trois dernières années
 1 - Temps plein (32 heures/semaine)
 2 - Temps partiel (heures régulières)
 3 - Temps partiel (heures irrégulières, travail à la journée)
 4 - Etudiant
 5 - Service militaire
 6 - Retraité / Invalidité
 7 - Sans emploi
 8 - Environnement contrôlé

11 - Combien de journées de travail avez-vous été payé au cours des 30 derniers jours (y compris travail au noir)?

Combien d'argent avez-vous reçu des sources suivantes au cours des 30 derniers jours?

12 - Emploi (revenu net)

13 - Chômage

14 - Aide sociale

15 - Pension

16 - Conjoint, famille, amis ou gains

17 - Illégal

18 - Combien de personnes dépendent de vous pour la plus grande partie de leurs besoins? (nécessaire, logement, etc.)

19 - Combien de journées avez-vous éprouvé des problèmes d'emploi au cours des 30 derniers jours?

Question 20 et 21 demandez au patient d'utiliser l'échelle d'évaluation subjective

20 - Dans quelle mesure avez-vous été perturbé ou préoccupé par ces problèmes d'emploi au cours des 30 derniers jours?

21 - Dans quelle mesure est-il important pour vous maintenant de recevoir un traitement pour ces problèmes d'emploi?

Évaluation de sévérité par l'interviewer

22 - Comment évaluez-vous son besoin en conseil professionnel?

Évaluation de confiance

Les renseignements ci-dessus sont-ils considérablement déformés?

23 - volontairement par le patient
 0 - Non 1 - Oui

24 - par son incapacité à comprendre
 0 - Non 1 - Oui

COMMENTAIRES



TSR – PROBLEMES D'EMPLOI ET DE RESSOURCES FINANCIERES

* Combien de fois	dans cet organisme	ailleurs
3. Avez-vous fait des démarches pour un emploi, des études ou une formation <input type="checkbox"/>		
• Directement auprès d'une ANPE <input type="checkbox"/>	-- _	-- _
• Par l'intermédiaire d'une autre personne <input type="checkbox"/>	-- _	-- _
4. Avez-vous fait des démarches auprès de l'assurance-chômage, de l'aide sociale, ou d'un autre organisme de ce type <input type="checkbox"/>		
• Directement auprès de cet organisme <input type="checkbox"/>	-- _	-- _
• Par l'intermédiaire d'un intervenant ou d'un thérapeute <input type="checkbox"/>	-- _	-- _
5. Avez-vous eu un échange significatif (important) quant à vos problèmes d'emploi ou de ressources financières <input type="checkbox"/>		
• En consultation individuelle <input type="checkbox"/>	-- _	-- _
• En session de groupe <input type="checkbox"/>	-- _	-- _



Les items soulignés sont les items à poser en base et en suivi. Ces items sont à reformuler si précédés de *.

SUBSTANCES / ALCOOL/TABAC / AUTRES ADDICTIONS SANS SUBSTANCE

	30 derniers jours	Nb de prises par jour	Prescription 30 der jours	Toute la vie années	Voie
* <u>1</u> - alcool toute utilisation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>2</u> - alcool intoxic	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>3</u> - héroïne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>4a</u> - méthadone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>4b</u> - buprénorphine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>5</u> - autres opiacés/ analgésiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>6</u> - barbituriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>7</u> - autres sédatifs/ hyp/tranq	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>8</u> - cocaïne	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>9</u> - amphétamines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>10</u> - cannabis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>11</u> - hallucinogènes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
* <u>12</u> - inhalants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* 13- plus d'une substance par jour

* 12b- tabac

* 12c- Autre addiction sans substance posant problème (précisez)

0= non 1= oui

Si oui, 30 derniers jours

Toute la vie (en années)

Voie d'administration: 1 = orale, 2 = nasale, 3 = fumée, 4 = inj. non IV, 5 = IV
 Prescription 0 = non 1 = oui

14- Quelle(s) substance(s) pose(nt) le problème principal

(Veuillez coder comme précédemment ou 15-polysubstances; 17-tabac 19-autre addiction sans substance)

Si O4, précisez si cette substance est M= Méthadone, B= Buprénorphine

Si plusieurs substances, veuillez entourer les substances déclarées comme problématiques

1	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	12b	12c
---	---	---	----	----	---	---	---	---	---	----	----	----	-----	-----

15- Quelle a été la durée de votre dernière période d'abstinence volontaire de cette (ces) substance(s) principale(s) ou d'une autre addiction sans substance - en mois - (00=jamais abstinent)

16- Depuis combien de mois, cette abstinence a-t-elle cessé (00= encore abstinent)



- *17-** Combien de fois avez-vous eu
- un delirium tremens (alcool)
- une overdose (drogue)

- *18-** Combien de fois dans votre vie avez-vous été traité pour

- problème d'alcool
- problème de substance (hors alcool et tabac)
- problème de tabac
- autre addiction sans substance

- *19-** Parmi ces traitements, combien étaient des cures de sevrage (désintoxication) seulement pour:

- problème d'alcool
- problème de substance (hors alcool et tabac)
- problème de tabac
- autre addiction sans substance

- 20-** Au cours des 30 derniers jours, combien d'argent estimez-vous avoir dépensé pour

- alcool
- substances (hors alcool et tabac)
- tabac
- autre addiction sans substance

- 21-** Combien de journées avez-vous été traité en externe pour des problèmes d'alcool, de substances, de tabac ou pour une autre addiction sans substance au cours des 30 derniers jours
(y compris AA, NA)

--	--

- 22-** Au cours des 30 derniers jours, combien de journées avez-vous éprouvé des

- problèmes d'alcool
- problèmes de substances (hors alcool et tabac)
- problèmes de tabac
- autre addiction sans substance

Question 23 et 24 demander au bénéficiaire d'utiliser l'échelle d'évaluation subjective

- 23-** Au cours des 30 derniers jours, dans quelle mesure avez-vous été perturbé ou préoccupé par des

- problèmes d'alcool
- problèmes de substances (hors alcool et tabac)
- problèmes de tabac
- autre addiction sans substance



24- Dans quelle mesure est-il important pour vous maintenant de recevoir un traitement pour ces:

- problèmes d'alcool
- problèmes de substances (hors alcool et tabac)
- problèmes de tabac
- autre addiction sans substance

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

Evaluation de sévérité par l'interviewer

25b- Selon vous, quelle(s) substance(s) pose(nt) le problème principal? (Entourez le(s) numéro(s) correspondant)

1	2	3	4a	4b	5	6	7	8	9	10	11	12	12b	12c
---	---	---	----	----	---	---	---	---	---	----	----	----	-----	-----

25- Comment évaluez-vous son besoin de traitement pour?

- problème d'alcool
- problème de substances (hors alcool et tabac)
- problème de tabac
- autre addiction sans substance

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

Evaluation de confiance

Les renseignements ci-dessus sont-ils considérablement déformés?

26- Volontairement par le patient

- 0- Non
- 1- Oui

27- Par son incapacité à comprendre

- 0- Non
- 1- Oui

**TSR – PROBLEMES LIES AUX DROGUES**

* Combien de fois	dans cet organisme	ailleurs
7. Avez-vous participé à une séance d'information ou d'éducation sur les drogues <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
8. Avez-vous participé à une réunion de type NA ou CA <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
9. Avez-vous participé à une séance de prévention de la rechute <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
10. Avez-vous eu un échange significatif (important) au sujet de vos problèmes liés à la drogue <input type="checkbox"/>		
• En consultation individuelle <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
• En session de groupe <input type="checkbox"/>	__ __	__ __

TSR – PROBLEMES LIES A L'ALCOOL

* Combien de fois	dans cet organisme	ailleurs
7. Avez-vous participé à une séance d'information ou d'éducation sur l'alcool <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
8. Avez-vous participé à une réunion de type AA ou Programme 12 étapes <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
9. Avez-vous participé à une séance de prévention de la rechute <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
10. Avez-vous eu un échange significatif (important) au sujet de vos problèmes liés à l'alcool <input type="checkbox"/>		
• En consultation individuelle <input type="checkbox"/>	__ __	__ __
• En session de groupe <input type="checkbox"/>	__ __	__ __

**HISTOIRE DE LA FAMILLE**

Certaines personnes de votre famille, ont-elles ou ont-elles eu des difficultés que vous qualifieriez d'alcoolisme, de toxicomanie ou psychologiques, qui ont ou auraient dû nécessiter un traitement ?

	Côté Maternel			Côté Paternel			Fratrie			
	Alc	Drog	Psych	Alc	Drog	Psych	Alc	Drog	Psych	
Gd Mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gd Mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Frère 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gd Père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Gd Père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Frère 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Père	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sœur 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Sœur 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oncle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Oncle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				

Consigne : Noter « 0 » dans la catégorie familiale quand la réponse est clairement négative pour toute les personnes de cette catégorie ; « 1 » quand la réponse est clairement oui pour un membre de la catégorie familiale ; « 2 » lorsque la réponse est incertaine ou « Je ne sais pas » et « 3 » lorsque le patient n'a jamais eu personne de ce degré de parenté. Coder le parent le plus gravement atteint en cas de plusieurs individus pour une catégorie

TSR – PROBLEMES FAMILIAUX

* Combien de fois	dans cet organisme	ailleurs
3. Avez-vous eu un échange significatif (important) au sujet de vos problèmes familiaux en présence de votre famille ?		
• Avec un thérapeute familial	— —	— —
• Avec un intervenant ou un autre thérapeute	— —	— —
4. Avez-vous eu un échange significatif (important) au sujet de vos problèmes familiaux en l'absence de votre famille ?		
• Avec un thérapeute familial	— —	— —
• Avec un intervenant ou un autre thérapeute	— —	— —



RELATIONS FAMILIALES ET SOCIALES

- * 1 - Etat civil
 1 - Marié 4 - Séparé
 2 - Remarié 5 - Divorcé
 3 - Veuf 6 - Célibataire
- 2 - Depuis combien de temps avez-vous cet état civil ?
(Depuis l'âge de 18 ans si vous n'avez jamais été marié)
ans mois
- 3 - Etes-vous satisfait de cette situation
 0 - Non
 1 - Indifférent
 2 - Oui
- * 4 - Conditions de vie habituelles des 3 ans
 1 - avec conjoint et enfants
 2 - avec conjoint seulement
 3 - avec enfants seulement
 4 - avec parents
 5 - avec famille
 6 - avec amis
 7 - seul
 8 - environnement contrôlé
 9 - pas de conditions de vie stables
- 5 - Depuis combien de temps vivez-vous dans ces conditions
(Depuis l'âge de 18 ans si vous vivez avec vos parents ou votre famille)
ans mois
- 6 - Etes-vous satisfait de ces conditions de vie
 0 - Non 1 - Oui
- Est-ce que vous vivez avec quelqu'un qui a couramment des
 0 - Non 1 - Oui
- 6 A problèmes d'alcool
 6 B problèmes de substances non prescrites
- 7 - Avec qui passez-vous la plupart de votre temps libre
 1 - famille
 2 - amis
 3 - seul(e)
- 8 - Êtes-vous satisfait de cette façon de passer votre temps libre
 0 - Non
 1 - Indifférent
 2 - Oui
- 9 - Combien d'amis intimes avez-vous

Consignes pour 9A à 18
 Noter dans la case correspondante quand la réponse est clairement négative pour toutes les personnes de cette catégorie quand la réponse est clairement Oui pour un membre de la catégorie familiale lorsque la réponse est incertaine ou «Je ne sais pas» et lorsque le patient n'a jamais eu personne de ce degré de parenté.

9A Pourriez-vous dire que, dans votre vie, vous avez eu des relations étroites durant de longues périodes avec des personnes de votre entourage proche
 0 - Non 1 - Oui

- Mère
- Père
- Frère/sœur
- Epouse/partenaire sexuel(le)
- Enfants
- Amis

Avez-vous eu des périodes importantes pendant lesquelles vous avez éprouvé de graves problèmes avec
 0 - Non 1 - Oui

- 10 - Mère
- 11 - Père
- 12 - Frère/sœur
- 13 - Epouse/partenaire sexuel(le)
- 14 - Enfants
- 15 - Autre parent important à vos yeux
- 16 - Amis intimes
- 17 - Voisins
- 18 - Camarades de travail

Est-ce que certaines de ces personnes (10-18) ont abusé de vous
 0 - Non 1 - Oui

- 18 A - Emotionnellement (en vous mettant à bout avec des mots très durs)
- 18 B - Physiquement (en vous causant des préjudices corporels)
- 18 C - Sexuellement (en vous forçant à subir des avances ou des actes sexuels)

19 - Au cours de 30 derniers jours, combien de journées avez-vous été en conflit grave
 Avec votre famille

Avec d'autres personnes (famille exclue)

Question 20 et 23 demandez au patient d'utiliser l'échelle d'évaluation subjective

Dans quelle mesure avez-vous été perturbé ou préoccupé au cours des 30 derniers jours par ces

- 20 - Problèmes familiaux
- 21 - Problèmes sociaux

Dans quelle mesure est-il important pour vous maintenant de recevoir un traitement ou de l'aide pour ces

- 22 - Problèmes familiaux
- 23 - Problèmes sociaux

Évaluation de sévérité par l'interviewer

24 - Comment évaluez-vous son besoin en conseil familial ou aide sociale

Évaluation de confiance

Les renseignements ci-dessus sont-ils considérablement déformés

25 - volontairement par le patient
 0 - Non 1 - Oui

26 - par son incapacité à comprendre
 0 - Non 1 - Oui

COMMENTAIRES



ETAT PSYCHOLOGIQUE

1- Combien de fois avez-vous été traité pour des problèmes psychologiques ou émotionnels?

Dans un hôpital

En externe ou dans le privé

2- Recevez-vous une pension pour une incapacité psychiatrique?

0 - Non 1 - Oui

Avez-vous eu une période importante (ne résultant pas de la consommation de substances) au cours de laquelle vous avez?

0 - Non 1 - Oui

3- Eu une dépression grave

4- Souffert d'une anxiété ou d'une tension grave

5- Connus des hallucinations

6- Eu des difficultés à comprendre, à vous concentrer ou à vous souvenir

7- Epruvé des difficultés à réprimer un comportement violent

8- Eu des sérieuses idées de suicide

9- Tenté de vous suicider

10- Un médicament prescrit pour un problème psychologique ou émotionnel

11- Au cours des 30 derniers jours, combien de journées avez-vous éprouvé ces problèmes psychologiques ou émotionnels?

Question 12 et 13 demandez au patient d'utiliser l'échelle d'évaluation subjective

12- Au cours des 30 derniers jours dans quelle mesure avez-vous été perturbé ou préoccupé par ces problèmes psychologiques ou émotionnels?

13- Dans quelle mesure est-il important pour vous maintenant de recevoir un traitement ou de l'aide pour ces problèmes psychologiques ou émotionnels?

Les items suivants sont à compléter par l'interviewer

Au moment de l'entretien, le patient est?

0 - Non 1 - Oui

14- Manifestement déprimé/enfermé

15- Manifestement hostile

16- Manifestement anxieux/nerveux

17- Le patient a des difficultés à évaluer objectivement la situation, il a des troubles de l'idéation, déni

18- Il a des difficultés à comprendre, à se concentrer, à se souvenir

19- Il a des pensées suicidaires

20- Comment évaluez-vous son besoin d'un traitement psychiatrique/psychologique?

Évaluation de sévérité par l'interviewer

Évaluation de confiance

Les renseignements ci-dessus sont-ils considérablement déformés?

21- volontairement par le patient

0 - Non 1 - Oui

22- par son incapacité à comprendre

0 - Non 1 - Oui

COMMENTAIRES

TSR - PROBLEMES EMOTIONNELS OU PSYCHOLOGIQUES

* Combien de fois	dans cet organisme	ailleurs
5. Avez-vous en consultation, pratiqué un forme de relaxation de biofeedback ou de méditation?		
• En présence d'un professionnel spécialisé dans ce domaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• En présence d'un intervenant ou d'un thérapeute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Avez-vous en consultation pris part à un jeu de rôles à un psychodrame, à un sociodrame ou à toute autre méthode de modification du comportement?		
• En présence d'un professionnel spécialisé dans ce domaine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• En présence d'un intervenant ou d'un thérapeute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Avez-vous eu un échange significatif (important) au sujet de vos problèmes psychologiques ou émotionnels?		
• Avec un psychothérapeute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Avec un intervenant ou un autre thérapeute	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Annexe 3 : Echelle ECAB de mesure de l'attachement aux benzodiazépines.



Échelle ECAB

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.



Annexe 4 : Effets agonistes et antagonistes des principaux opioïdes (endogènes, naturels, synthétiques) sur les différents types de récepteurs opioïdes^[40].

	Mu (μ)	Delta (δ)	Kappa (κ)
	<ul style="list-style-type: none"> • Mu 1 – Analgesia • Mu 2 – Sedation, vomiting, respiratory depression, pruritus, euphoria, anorexia, urinary retention, physical dependence 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia, spinal analgesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Analgesia, sedation, dyspnea, psychomimetic effects, miosis, respiratory depression, euphoria, dysphoria, dyspnea
Endogenous Peptides			
Enkephalins	Agonist	Agonist	
β -Endorphin	Agonist	Agonist	
Dynorphin A	Agonist		Agonist
Agonists			
Morphine	Agonist		Weak agonist
Codeine	Weak agonist	Weak agonist	
Fentanyl	Agonist		
Meperidine	Agonist	Agonist	
Methadone	Agonist		
Antagonists			
Naloxone	Antagonist	Weak Antagonist	Antagonist
Naltrexone	Antagonist	Weak Antagonist	Antagonist



Annexe 5 : Echelle ORT permettant l'évaluation du risque de mésusage avant prescription d'un antalgique opioïde - OFMA.



ECHELLE ORT : EVALUATION DU RISQUE DE MÉSUSAGE AVANT PRESCRIPTION D'UN ANTALGIQUE OPIOÏDE

Antécédent familial d'abus d'une substance :			Antécédent personnel d'abus d'une substance :		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Alcool	1	3	Alcool	3	3
Drogues illicites	2	3	Drogues illicites	4	4
Autre	4	4	Médicaments d'ordonnance	5	5
Âge (sujet de 16 ans à 45 ans)	1	1	TROUBLE PSYCHOLOGIQUE		
	Femme	Homme		Femme	Homme
Antécédent de violence sexuelle pendant l'enfance	3	0	Trouble de l'attention, trouble bipolaire, trouble obsessionnel compulsif, schizophrénie	2	2
			Dépression	1	1
Score :	<input type="text"/>		Score :	<input type="text"/>	

Faire la somme des points pour les 5 questions selon le genre du patient. Si le score est compris entre 0 et 3, le risque est faible ; si le score est compris entre 4 et 7, le risque est modéré ; si le score est > 7, le risque est élevé.
Un score modéré à élevé n'est pas une contre-indication à la prescription d'un antalgique opioïde si celui-ci est indiqué dans cette douleur modérée à sévère. En revanche, une surveillance régulière à chaque consultation est recommandée avec par exemple l'échelle POMS.

Référence : Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. Pain Medicine. 2005;6:432-42.



Annexe 6 : Echelle POMI permettant le dépistage du mésusage au cours d'un traitement par antalgique opioïdes - OFMA.



ECHELLE POMI : DÉPISTAGE DU MÉSUSAGE DES ANTALGIQUES OPIOÏDES

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

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

Reference : Krisely JS et coll. 2008. Prescription Opioid Misuse Index: A Brief Questionnaire to Assess Misuse. Journal of Substance Abuse Treatment 35 (4): 380-386.



ENGLISH ABSTRACT

Author : Johanna HEINRICH

Title : BUPRENORPHINE IN THE OPIOID USE DISORDERS THERAPY :
EVOLUTION OF THE PHARMACEUTICAL FORMS

Thesis directed by : Professor Anne ROUSSIN

Date and place of the public defense of the thesis : Pharmacy faculty of the
University Paul Sabatier of Toulouse

ENGLISH ABSTRACT :

Buprenorphine's wide and rapid distribution, due to its less restrictive prescription and delivery conditions than for methadone, has enabled the inclusion of many opioid users in the healthcare system. However, practices of misuse and divert were quickly observed. Buprenorphine also fuels illegal markets.

It is in this context that new galenic formulations based on buprenorphine are put on the French market to prevent these problematic practices.

We will focus here on the specificities of these new galenic formulations, their advantages and limits for patients and clinicians.

Administrative discipline : Doctor of Pharmacy

Keywords : Opioid use disorder, opioid substitution therapy, buprenorphine, extended-release formulation

Department name and address :

*Faculté de Pharmacie – Université Paul Sabatier
35 Chemin des Maraîchers
31062 TOULOUSE Cedex*



RÉSUMÉ FRANÇAIS

Auteur : Johanna HEINRICH

Titre : LA BUPRÉNORPHINE DANS LE TRAITEMENT DE L'ADDICTION AUX OPIOIDES : ÉVOLUTION DES FORMES GALÉNIQUES

Directeur de thèse : Professeur Anne ROUSSIN

Lieu et date de la soutenance : Faculté de Pharmacie de l'Université Paul Sabatier de Toulouse

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

La diffusion large et rapide de la buprénorphine dès sa commercialisation due à sa prescription et sa délivrance moins contraignantes que pour la méthadone, a permis l'inclusion de nombreux usagers d'opioïdes dans le système de soin. Cependant, des pratiques de mésusages et d'usages détournées ont été rapidement observés. Elle alimente aussi les marchés parallèles illégaux.

C'est dans ce contexte que sont mises sur le marché français, de nouvelles formulations galéniques à base de buprénorphine afin de limiter ces pratiques problématiques.

Nous nous intéresserons ici aux spécificités de ces nouvelles formes galéniques, à leurs avantages et à leurs limites pour les patients et les cliniciens.

Discipline administrative : Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Mots-clés : Troubles de l'usage des opioïdes, traitements de substitution aux opioïdes, buprénorphine, formulation à libération prolongée

Intitulé et adresse de l'UFR :

Faculté de Pharmacie – Université Paul Sabatier

35 Chemin des Maraîchers

31062 TOULOUSE Cedex
