



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 25 mai 2016

par

Mlle CLOZEL Shirley

Née le 27/06/1988

A Givors (69)

**LA SUBOXONE DANS LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION : ETUDE AU SEIN DU CSAPA DE
LA CROIX-ROUSSE**

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. LACK Philippe, Praticien Hospitalier, Docteur en Médecine
Mme PERDRIX Claire, Pharmacien Officinal, Docteur en Pharmacie
M. BAYARD Philippe, Pharmacien Officinal, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Présidence du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président de la Commission Recherche	M. Fabrice VALLEE
Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Jérôme ETIENNE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Mme Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : M. Denis BOURGEOIS
Institut des Techniques de Réadaptation	Directeur : Yves MATILLON
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL)	Directeur : M. Pascal FOURNIER
I.U.T LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

ISPB – Faculté de Pharmacie Lyon
LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr – PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU – HDR)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE – COSMETOLOGIE**

Madame Marie – Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU – PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY – DEGOBERT (MCU – HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Damien SALMON (AHU)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH – HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU – PH)
Monsieur Cyril PAILLER – MATTEI (MCU – HDR)
Madame Elise LE VIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU – HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU – HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU – HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)

Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER – MONTEBAULT (MCU)

Monsieur Vincent GROS (MCU – PAST)

Madame Audrey JANOLY – DUMENIL (MCU – PH)

Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL – DANJEAN (MCU – PH)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU – HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)

Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)

Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU – HDR)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU – HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU – HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)

Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU – HDR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU – HDR)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)

Madame Marie-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)

Madame Magali BOLON – LARGER (MCU – PH)

Madame Christelle CHAUDRAY – MOUCHOUX (MCU – PH)

Madame Céline PRUNET – SPANO (MCU)

Madame Catherine RIOUFOL (MCU – PH – HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU – PH)

- PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Monsieur Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU – HDR)

- PHARMACOLOGIE

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU – PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU – HDR)

- COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES

Monsieur Olivier CATALA (Pr – PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU – PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU – PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- IMMUNOLOGIE

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU – PH)
Madame Cécile BALTER – VEYSSEYRE (MCU – HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU – PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU – PH)
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Monsieur Frédéric LAURENT (PU – PH – HDR)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU – PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU – PH)
Madame Emilie FROBERT (MCU – PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ – NAVA (MCU – HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ – MAACHE (MCU – HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU – PH)
Madame Emilie BLOND (MCU – PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU – PH)
Madame Carole FERRARO – PEYRET (MCU – PH – HDR)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Hubert LINCET (MCU – HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Madame Caroline MOYRET – LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT – GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU – HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie – Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie – Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Valérie VOIRON (MCU – PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**
Madame Florence RANCHON

- **Attachés temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**
Madame Charlotte BOUARD (86^{ème} section)
Madame Laure-Estelle CASSAGNES (85^{ème} section)
Monsieur Karim MILADI (85^{ème} section)
Madame Laurence PAGES (87^{ème} section)

Pr : Professeur

PU – PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU – PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

I. Table des matières

Table des figures.....	12
Table des abréviations.....	14
Remerciements	17
I. L’histoire des opiacés	22
1. Aspect botanique	22
2. Aspect historique.....	24
a. Les premières traces.....	24
b. La Grèce : un pays de légendes et de savoirs.....	25
c. La Thériaque	25
d. L’exportation mondiale	26
e. Les prémices du monde médical moderne	27
f. L’opium comme analgésique.....	28
g. Les premiers dérivés de l’opium	30
II. L’histoire des TSO (Traitements de Substitution aux Opiacés)	32
1. Les Etats-Unis	32
a. L’émergence des opiacés	32
b. Harrison Narcotics Tax Act	32
c. L’arrivée de la Méthadone	33
d. Le Controlled Substances Act	36
e. Le Subutex et la Suboxone	37
f. La guerre économique des laboratoires.....	39
2. La France.....	43
a. La loi de 1970.....	43
b. Le rapport Pelletier.....	45
c. Le rôle de Médecins du Monde.....	47
d. La buprénorphine	49
e. L’émergence des associations	50
f. Le rapport Trautmann	51
g. Le virage des années 90	51
h. Le rapport Henrion de 1994	53
i. La circulaire du 31 mars 1995.....	54

j.	L'arrivée du Subutex.....	56
k.	La MILDT.....	56
l.	Un mésusage qui se développe.....	57
m.	La conférence de juin 2004	61
n.	La commission addiction	63
o.	La discorde des laboratoires.....	65
p.	Le lancement de la Suboxone.....	66
q.	Le plan gouvernemental 2013 – 2017	67
3.	La Suisse	70
III.	L'addiction	73
1.	Les structures cérébrales.....	73
a.	Le Cortex préfrontal	74
b.	L'Hippocampe.....	74
c.	L'Amygdale	75
d.	Le Thalamus.....	75
e.	Le Striatum, Pallidum et Noyau Accumbens	75
f.	Les neurones	76
2.	Physiologie de l'addiction.....	77
a.	Le système de récompense	77
b.	La dépendance d'un point de vue biologique	80
c.	Le mécanisme d'addiction selon les types de substances	82
3.	Addiction et psychologie	83
a.	Le concept de dépendance	83
b.	Les origines	85
c.	Le rôle de Goodman	86
d.	Le QMICA.....	87
e.	L'échelle de recherche de sensation de Zuckerman	89
f.	Le modèle de Cloninger.....	90
4.	Les facteurs de risque de l'addiction.....	92
5.	Les phases de l'addiction.....	93
a.	La phase d'initiation (dite « lune de miel »).....	93
b.	La phase d'entretien.....	95
IV.	Pharmacologie.....	96

1. Les récepteurs opioïdes.....	96
a. Le récepteur μ	100
b. Le récepteur κ	101
c. Le récepteur δ	102
2. Les peptides endogènes	102
a. La β -endorphine	103
b. Les enképhalines	104
c. Les dynorphines.....	105
3. Agonisme et antagonisme.....	106
4. La naloxone.....	111
a. Présentation pharmacologique	111
b. Les contre-indications	112
c. Les effets indésirables	113
d. Les interactions médicamenteuses	113
e. Grossesse et allaitement	113
f. Spécialités disponibles.....	114
g. Conditions d'utilisation.....	117
h. Posologies.....	117
5. La Buprénorphine Haut Dosage (BHD)	118
a. Présentation pharmacologique	118
b. Les contre-indications	121
c. Les effets indésirables	122
d. Les interactions médicamenteuses	123
e. Grossesse et allaitement	124
f. Spécialités disponibles.....	125
g. Conditions d'utilisation.....	126
h. Posologies.....	127
i. Les problèmes rencontrés	127
6. La Suboxone	134
a. Présentation pharmacologique	134
b. Les contre-indications	134
c. Les effets indésirables	135
d. Les interactions médicamenteuses	136

e.	Grossesse et allaitement	137
f.	Spécialités disponibles.....	137
g.	Posologies.....	143
7.	La Méthadone	143
a.	Présentation pharmacologique	143
b.	Contre-indications	145
c.	Effets indésirables	145
d.	Les interactions médicamenteuses	146
e.	Grossesse et allaitement	146
f.	Spécialités disponibles.....	147
g.	Conditions d'utilisation.....	148
h.	Posologies.....	148
V.	Histoire des CSAPA	149
1.	LES CSST : Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes	149
2.	Les CSAPA : les Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie	152
3.	Les CAARUD	153
4.	Le CSAPA de la Croix-Rousse	154
5.	Le principe d'un TSO.....	157
a.	Le but.....	157
b.	La mise en place	158
c.	La prise en charge par la Buprénorphine	166
d.	La prise en charge par la Suboxone.....	168
e.	La prise en charge par la Méthadone.....	169
VI.	Etude au CSAPA de la Croix-Rousse	171
1.	Matériel et méthode	171
2.	Résultat.....	173
3.	Discussion	216
a.	Les limites de l'étude.....	216
b.	Le patient sous Suboxone.....	217
VII.	Conclusion	222
VIII.	Bibliographie.....	225

Table des figures

Figure 1 – Incisions dans la capsule [1]

Figure 2 – Récolte de l’opium [2]

Figure 3 – Mrs Winslow’s soothing syrup [5]

Figure 4 – Publicité pour le laboratoire Bayer et modèle d’un flacon d’Héroïne commercialisé [7]

Figure 5 – Répartition des traitements de substitution aux USA de 2003 à 2013 [18]

Figure 6 - Le système de récompense et les structures cérébrales [48]

Figure 7 - Schéma d’un récepteur couplé à la Protéine G [66]

Figure 8 - Courbes effet-dose d’un agoniste entier, partiel et d’un antagoniste seul

Figure 9 - Courbes effet-dose d’un agoniste et d’un agoniste + antagoniste compétitif

Figure 10 - Courbes effet-dose d’un agoniste et d’un agoniste + antagoniste non compétitif

Figure 11 - Structure de la Naloxone [81]

Figure 12 - Spécialité Evzio [83]

Figure 13 - Mode d’emploi d’Evzio [84]

Figure 14 - Instillation nasale de la naloxone [86]

Figure 15 - Similitudes structurales entre la Morphine et l’Oripavine [87]

Figure 16 - Similitudes structurales entre l’Oripavine et la Buprénorphine [87]

Figure 17 - Comprimés de Subutex aux dosages 8mg, 2mg et 0,4 mg [93]

Figure 18 - Patch de Buprénorphine Butrans aux divers dosages [94]

Figure 19 - Nécrose digitale après injection intra artérielle de buprénorphine [99]

Figure 20 - Lymphoedème des mains et des avant-bras [101]

Figure 21 - Comprimés de Suboxone dosés à 2 et 8 mg [105]

Figure 22 - Films sublinguaux de Suboxone [106]

Figure 23 - Comparaison entre les différents dosages de films sublinguaux de Suboxone [107]

Figure 24 - Ouverture des pochettes de film sublingual de Suboxone [109]

Figure 25 - Placement du film sublingual de Suboxone sous la langue [110]

Figure 26 - Placement de deux films sublinguaux Suboxone sous la langue [111]

Figure 27 - Comparaison des tailles entre les comprimés de Zubsolv, de Suboxone et du film sublingual [112]

Figure 28 - Mode d'administration du film buccal Bunavail [112]

Figure 29 - Modèle transthéorique du changement, par Prochaska et Di Clemente [123]

Figure 30 - Les différentes phases de traitement par méthadone, d'après Moolchan et Hoffman [128]

Table des abréviations

- **LSD** : Lysergsäurediethylamid (diéthylamide de l'acide lysergique)
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine
- **CSAPA** : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
- **TSO** : Traitement de Substitution aux Opiacés
- **CDA** : Committee on Drug Addiction
- **CDAN** : Committee on Drug Addiction and Narcotics
- **ARC** : Addiction Research Center
- **SAODAP** : Special Action Office for Drug Abuse Prevention
- **CSA** : Controlled Substances Act
- **NIDA** : National Institute on Drug Abuse
- **MDD** : Medications Development Division
- **DATA 2000** : Drug Addiction Treatment Act of 2000
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **DEA** : Drug Enforcement Agency
- **RB** : Reckitt Benckiser
- **DDASS** : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales
- **MILDT** : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie
- **VHB** : Virus de l'Hépatite B
- **VHC** : Virus de l'Hépatite C
- **MdM** : Médecins du Monde
- **SIDA** : Syndrome de l'ImmunoDéficience Acquise
- **PES** : Programmes d'Echange de Seringues
- **DGS** : Direction Générale de la Santé
- **ASUD** : Auto-Support des Usagers de Drogues
- **CSST** : Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes
- **AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
- **IV** : Intra-Veineuse
- **OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies
- **CPAM** : Caisse Primaire d'Assurance Maladie
- **CMU** : Couverture Maladie Universelle
- **AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché
- **EGUS** : Etats Généraux des Usagers de la Substitution aux Opiacés
- **ILS** : Infractions à la Législation des Stupéfiants
- **MSO** : Médicament de Substitution aux Opiacés
- **ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

- **ZIPP – AIDS** : Zurich Intervention Pilot Project – Acquired Immune Deficiency Syndrome
- **HAT** : Heroin-Assisted Therapy
- **SVP** : Schweizerische Volkspartei
- **NAcc** : Noyau Accumbens
- **GABA** : l'acide γ-aminobutyrique
- **DA** : Dopamine
- **ATV** : Aire Tegmentaire Ventrale
- **DSM-IV** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème edition
- **AUDIT** : Alcohol Use Disorders Identification Test
- **QMICA** : Questionnaire de Mesure de l'Intensité des Conduites Addictives
- **SSS** : Sensation Seeker Scale
- **RCPG** : Récepteur Couplé à la Protéine G
- **AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique
- **GDP** : Guanosine diphosphate
- **GTP** : Guanosine triphosphate
- **GRK** : G protein-coupled Receptor Kinase
- **POMC** : Proopiomélanocortine
- **ACTH** : Hormone adrénocorticotrophine
- **IM** : Intra-musculaire
- **MAD** : Mucosal Atomization Device
- **SC** : Sous-cutané
- **BHD** : Buprénorphine Haut Dosage
- **BEH** : Barrière Hémato-Encéphalique
- **CRAT** : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
- **EDDP** : 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine
- **CYP3A4** : Cytochrome P450 3A4
- **ATR** : Appartements Thérapeutiques Relais
- **CCAA** : Centre de Cure Ambulatoire pour l'Alcool
- **MILDECA** : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives
- **CAARUD** : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
- **CDI** : Contrat à Durée Indéterminée
- **IVG** : Interruption Volontaire de Grossesse
- **TS** : Tentative de Suicide
- **AVC** : Accident Vasculo-Cérébral

- **MDMA** : 3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine ou ecstasy
- **HTA** : Hypertension Artérielle
- **IDE** : Infirmière Diplômée d'Etat
- **SDF** : Sans Domicile Fixe
- **CAP** : Certificat d'Aptitude Professionnelle
- **CDD** : Contrat à Durée Déterminée
- **TCL** : Transport en Commun Lyonnais
- **BEP** : Brevet d'Etudes Professionnelles
- **BAFA** : Brevet d'Aptitude aux Fonctions d'Animateur en accueils collectifs de mineurs
- **STAR*D** : Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression
- **NIH** : National Institute of Mental Health
- **NESARC** : National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions
- **BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

Remerciements

- **A mon jury :**

Monsieur ZIMMER Luc

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Vous m'avez apporté de précieux conseils au moment opportun.

Monsieur LACK Philippe

Merci de me faire l'honneur d'être mon maître de thèse. J'ai beaucoup appris lors de mon stage dans votre service et vos conseils pour ce travail ont été d'une grande aide.

Madame PERDRIX Claire

Merci de me faire l'honneur de votre présence au sein de mon jury. J'ai énormément appris à vos côtés. Vous êtes le modèle de pharmacienne que je veux devenir, et je suis heureuse d'avoir trouvé en vous une amie pour la vie. Et je n'oublie pas Xavier, Louis et Julien !!

Monsieur BAYARD Philippe

Merci de me faire l'honneur de votre présence au sein de mon jury. Merci pour votre gentillesse, votre humour et votre professionnalisme.

- **A l'équipe médicale du CSAPA de la Croix-Rousse**

Frédéric, Claudine et Catherine pour leur accueil, leur pédagogie et leur gentillesse. J'ai passé un excellent stage et j'ai appris beaucoup de choses à leurs côtés.

Tous les médecins et internes du service pour leur gentillesse et pour leur accueil lors des entretiens

- **A Monsieur DELEUZE**

Mes stages et mes heures de travail ont été un véritable plaisir au sein de votre officine. Vous m'avez beaucoup appris, autant au niveau humain qu'au niveau pédagogique.

- **A Madame GAZZANO et Romain**

Vous m'avez donné mon premier travail et vous avez eu la patience de m'enseigner tout ce dont j'avais besoin pour devenir une bonne pharmacienne. Merci pour tout !

- **A ma mère**

La personne qui compte le plus au monde. Je ne serais rien sans toi, tu me soutiens depuis le début et tu es toujours là pour moi. Tu es la meilleure maman du monde. Je t'aime très fort !

- **A l'homme de ma vie, Vincent**

On est ensemble depuis quelques années déjà, et pourtant je t'aime un peu plus chaque jour. Que serait mon quotidien sans ton humour, ta joie de vivre et ton soutien infaillible... On a encore beaucoup de choses à faire tous les deux !!

- **A ma sœur Ingrid, mon frère Brian et ma belle-sœur Aurélie**

Merci d'être tout le temps là pour moi. Vous êtes mes piliers ! Vous m'avez toujours soutenu et on a passé des supers moments ensemble. Je vous aime fort !

- **A mes deux petits chéris : Léane et Victor**

C'est un bonheur d'être auprès de vous, je vous aime à l'infini et je serai toujours là pour vous. Même si vous grandissez (trop vite !), vous serez toujours mes deux bébés !

- **A mes grands-parents Diego et Raymonde**

Mes meilleurs souvenirs d'enfance sont avec vous, merci de votre soutien et votre aide pour devenir celle que je suis aujourd'hui. Je vous aime très fort !

- **A ma belle-famille**

Brigitte, Jean, Sophie, Philippe, Thomas et Olivier : merci de m'avoir accueillie dans votre famille dans laquelle je me sens si bien.

- **A Noémie, Ludivine, Clémentine, Valérie et Charlotte**

Que de folles années à la fac passées avec vous. On a traversé toutes les difficultés ensemble, on a surmonté ces 6 années d'examens et de TPs. Et les heures de discussion à la cafèt... Merci les filles, je vous adore !!!!

- **Aux amis de Sainté**

JR, Amand' et Lulu : que de souvenirs tous les 4, et les meilleurs sont à venir... Merci d'être toujours là pour Vincent et moi, vous comptez énormément pour nous, vous êtes de la famille

Céline et Max, Luc et Fanny, Jérôme et Julie, Eline et Roxane, Fred et Frédy, Antho et Anissa, Jean-Marc : merci pour tous les fous rires au stade, les soirées en votre compagnie et votre précieuse amitié

- **Aux filles de la pharmacie des Brotteaux**

Cynthia, Juju, Karine, Claire, Perrine et Céline : Cette année passée avec vous a été très agréable et je suis contente d'avoir trouvé des vraies copines ! On a bien rigolé, vous avez égayé les longues semaines !

L'addiction concerne toutes les nationalités, tous les sexes, toutes les tranches d'âge, toutes les catégories socio-professionnelles et tous les milieux. C'est un phénomène de société qui ne se limite pas aux drogues illicites, il concerne aussi des produits légaux tels que l'alcool et le tabac, substances psychoactives les plus consommées en France et véritables fléaux de la Santé Publique. On assiste peu à peu à l'émergence des addictions sans produit comme les jeux vidéo ou les achats en ligne. Les estimations du Baromètre santé Inpes 2014 (étude d'un échantillon de 13 039 français de 18-64 ans, sur la période de décembre 2013 à mai 2014) sont édifiantes : 42% ont expérimenté le cannabis et 11% sont des usagers réguliers, 5,6% ont expérimenté la cocaïne, 4,3% ont expérimenté l'ecstasy, 2,3% ont testé le LSD (diéthylamide de l'acide lysergique ou ecstasy) et 1,5% l'héroïne. [1]

L'émergence des grandes épidémies virales (Virus de l'Immunodéficience Humaine, hépatites C et B) a poussé la politique de santé française, historiquement très répressive et stricte, à évoluer petit à petit dans le sens d'une politique de prévention et de prise en charge des addictions. Le toxicomane a changé de statut au fil du temps : au départ considéré comme un délinquant et mis à l'écart de la société, il est désormais traité comme un malade et comme un acteur de sa prise en charge.

Nous nous intéresserons tout d'abord à l'histoire des opiacés, d'un point de vue botanique et historique. L'utilisation des opiacés remonte à l'âge de pierre et ponctue tout au long des siècles l'histoire de la médecine. Puis nous étudierons l'histoire des traitements de substitution à travers l'exemple de trois pays : les Etats-

Unis, la France et la Suisse. L'histoire de chacun permet d'expliquer pourquoi les prises en charges sont aujourd'hui différentes les unes des autres.

Il est essentiel de comprendre comment fonctionne l'addiction pour pouvoir la traiter. Nous analyserons donc les mécanismes de l'addiction à travers les diverses structures cérébrales, les systèmes physiologiques et les concepts psychologiques.

Par la suite, nous passerons à la partie pharmacologique de la thèse : les récepteurs opioïdes, leurs substrats endogènes/exogènes et les modes de liaison entre eux, une présentation des molécules clés de la substitution (Buprénorphine, Suboxone et Méthadone).

Enfin, la dernière partie traitera du sujet qui a motivé la thèse : la place de la Suboxone dans la prise en charge des addictions. Mon intérêt à propos de cette spécialité s'est développé lors de mon stage en juin 2012 au sein de l'Hôpital Croix-Rousse à Lyon. J'ai eu l'occasion de passer quatre mois au CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), pendant lesquels j'ai pu assister à des consultations médicales et des délivrances de médicaments de substitution. Alors que la Suboxone venait d'être mise sur le marché en France, je me suis intéressée à sa place dans les prescriptions. Nous présenterons tout d'abord les diverses structures de prise en charge, puis le CSAPA de la Croix-Rousse et une prise en charge type de patient. Ensuite, nous analyserons le contenu du tableau que j'ai pu construire lors de cette étude, et nous établirons le profil type du patient mis sous Suboxone.

I. L'histoire des opiacés

Le terme « opiacé » regroupe, à l'origine, les produits qui dérivent de l'opium (dont la Morphine). Maintenant, le terme s'est généralisé et il contient tous les dérivés synthétiques et semi-synthétiques.

1. Aspect botanique

Depuis de nombreux siècles, l'Homme utilise les plantes pour se soigner, dont le pavot à opium. De nom latin *Papaverum somniferum*, cette plante trouve son origine en Europe du sud et en Asie mineure (Egypte, Grèce, Perse, Espagne, Mésopotamie). Elle appartient à la famille des Papavéracées et peut atteindre jusqu'à 1,5 mètres. Il existe de nombreuses espèces que l'on différencie selon la couleur des fleurs (rouges, roses, blanches), la forme des capsules (nom que l'on donne à l'ovaire une fois sa maturation achevée) et surtout la concentration en molécules actives. Mais seules trois espèces peuvent être qualifiées de pavot à opium : *Papaverum somniferum*, *Papaverum setigerum* et *Papaverum glabrum*. L'espèce la plus connue reste *Papaverum somniferum* qui regroupe deux variétés :

- la variété album avec des fleurs blanches, des fruits indéhiscents (terme caractérisant un fruit qui ne s'ouvre pas spontanément) renfermant des graines jaunâtres et contenant une forte concentration en molécules actives, soit 8 à 20% de morphine dans le latex,

- la variété *nigrum* avec des fleurs tirant sur le rouge violacé, des fruits déhiscent (le fruit s'ouvre seul à maturité) avec des graines bleues.

Les substances actives sont contenues dans un latex blanc très abondant dans la capsule de la fleur. Afin de recueillir le latex, il est nécessaire de faire des incisions superficielles le long de la capsule : à sa sortie, il est blanc mais il s'oxyde rapidement en brun. C'est cette pâte brune, amère et collante que l'on appelle opium. Elle peut alors être consommée de différentes manières : directement mangée, mélangée à autre chose, diluée, fumée... Les autres parties de la plante peuvent être utilisées pour obtenir de l'huile de pavot (par écrasement des graines) ou du mékonion (par écrasement des tiges).



Fig 1 – Incisions dans la capsule [1]



Fig 2 – Récolte de l'opium [2]

2. Aspect historique

a. Les premières traces

Les indices les plus anciens remontent à l'âge de pierre, dans les villes situées au bord du lac de Neuchâtel en Suisse où des traces de graines et de capsules sont datées de plus de 4000 ans avant JC et à Cueva De Los Murcielagos en Espagne où l'on a trouvé des capsules de plus de 3100 ans avant JC.

Le premier écrit date de 2100 avant JC : des tablettes en argile de Nippour fournissent un descriptif précis de la cueillette du latex. D'après Dougherty (1877-1933), les Sumériens possédaient même un idéogramme spécifique de l'opium : *hul-gil* (*Hul* pour la joie et *Gil* pour la plante). Cette théorie, qui laisse cependant plusieurs scientifiques dubitatifs, a été reprise de très nombreuses fois. Les Sumériens étant des précurseurs dans les domaines de la navigation et de l'agriculture, ils seraient responsables de la diffusion de l'opium jusqu'en Inde et en Egypte.

Les Egyptiens se servaient beaucoup de l'opium, notamment dans leurs échanges commerciaux. La ville de Thèbes en est la preuve, puisqu'un des alcaloïdes du latex en a tiré son nom, la Thébaine. La présence de nombreux écrits concernant l'opium montrent que les Egyptiens, et plus particulièrement les pharaons, l'utilisaient pour ses vertus analgésiques et sédatives.

b. La Grèce : un pays de légendes et de savoirs

La médecine grecque a beaucoup apporté à notre médecine contemporaine. Etymologiquement, nous avons hérité de nombreux termes scientifiques. Ainsi, *pavot* dérive du grec *mekon* et *opium* du mot *opos* signifiant *suc*. La littérature grecque révèle les divers usages en vogue à l'époque : Homère, poète du VIII^{ème} siècle avant JC et auteur présumé de l'Iliade et de l'Odyssée, écrit que l'opium est une plante « *qui endort douleur et colère en apportant l'oubli de toutes les souffrances* » [4]. Elle est retrouvée sur le dieu Nyx (la Nuit) et sur ses fils Hypnos (le Sommeil) et Thanatos (la Mort) sous la forme de couronnes de pavot, mais aussi sur Déméter, la déesse de la fécondité, qui porte dans ses mains du pavot et du blé.

L'illustre Hippocrate, médecin du V^{ème} siècle avant JC est le premier à attribuer à l'opium des propriétés narcotiques et un effet constipant, sans pour autant décrire son action analgésique. Son successeur, Dioscoride, ajoute au « Corpus Hippocratique » près de 900 substances médicinales. Il étudie précisément le pavot, ce qui lui permet d'admettre que ses propriétés proviennent du latex seul. Il est à l'origine du diacode, le premier sirop calmant à base d'opium.

c. La Thériaque

Mentionnons maintenant un autre peuple dont nous tirons beaucoup de notions scientifiques : les Romains. Aulus Cornelius Celsus (I^{er} siècle avant JC) est surnommé

l'Hippocrate latin. Il reprend le « Corpus Hippocratique » en le simplifiant et il est l'auteur de l'encyclopédie médicale «De Re Medicina », où l'on peut trouver la description de l'usage local du pavot (mélange ou décoction) en tant qu'antalgique. Puis il est essentiel de citer Galien (III^{ème} siècle après JC), à l'origine d'une multitude de préparations magistrales qui ont perduré durant de nombreux siècles, et qui perdurent encore pour certaines. Il est à l'origine du développement de la Thériaque (du grec *theriakos* signifiant « bon contre les bêtes sauvages »), remède qualifié d'universel car il avait la caractéristique de pouvoir tout guérir. Sa composition, telle que décrite par Galien, comportait une soixantaine de plantes avec entre autres de la scille, de la vipère et du pavot (avec parfois des variations, mais ces trois plantes formaient la base de la Thériaque). Lorsque l'opium contenu appartenait à l'espèce *Somniferum*, la Thériaque était utilisée comme antalgique ou anti-migraineux. C'est ainsi grâce à cette Thériaque que le pavot a pu se développer en Europe.

d. L'exportation mondiale

Les écrits montrant l'usage de l'opium viennent surtout du monde arabe, notamment d'Avicenne (980 – 1037), médecin et alchimiste persan. Il est l'auteur d'une pharmacopée qui s'est exportée dans toute l'Europe grâce à sa traduction en latin et dont l'opium (qualifié de « remède engourdissant ») est un des éléments principaux. La vaste étendue du commerce arabe permet la dispersion de l'opium en Chine et en Inde.

En Chine, c'est vers 973 que l'on retrouve une trace du rôle médicinal du pavot (*ying su*). Il n'est mentionné dans le « Traité de botanique » (Su Sung, 1057) que le rôle antalgique et sédatif. En 1578, le médecin Li Shi Chang s'intéresse plus précisément au pavot : il raconte l'évolution de son utilisation, les différentes parties de la plante et ses champs d'action. Il décrit la plante comme un remède contre la dysenterie, les diarrhées rebelles, les rhumatismes et les douleurs en général.

C'est ensuite grâce aux « routes de l'opium » que le pavot réussit à se répandre dans le monde. La Hollande et l'Angleterre entrent en conflit pour importer le pavot en Chine. Cette dernière se montre récalcitrante car elle essaie de son côté de lutter contre l'implantation de cette plante, considérée comme un véritable problème sanitaire. Cette lutte sera vaine puisque la Chine devient un des plus gros pays producteur, diffuseur et consommateur d'opium dans le monde. Le peuple chinois adopte aussi une nouvelle pratique : l'opium est mélangé au tabac puis fumé. Cet événement marque le début du développement de la toxicomanie.

e. Les prémices du monde médical moderne

Au fil du temps, le corps médical gagne son indépendance vis-à-vis de l'église et se scinde en deux parties, les médecins et les apothicaires. C'est en 1455 que l'on assiste à un tournant : l'arrivée de l'imprimerie. Tous les écrits des savants des siècles précédents se propagent en Europe et l'opium acquiert ses lettres de noblesse grâce aux nombreuses préparations médicinales qu'il compose.

Paracelse (1493 – 1541), précurseur de la chimie moderne, prône la théorie selon laquelle « *toute maladie d'origine inconnue provient d'un dérangement de la condition chimique du corps* ». Il est célèbre entre autres pour son « Spécific Anodin », préparation à base d'opium, de corail pulvérisé ou encore de poudre d'or. De nombreux autres savants vont se succéder dans l'invention de remèdes miraculeux, essentiellement toujours à base d'opium. Mais c'est le médecin anglais Thomas Sydenham (1624 – 1689) qui va transformer le « Spécific Anodin » pour donner le Laudanum. Il s'agit d'une teinture alcoolique d'opium avec du safran, cannelle et girofle et dont la fabrication s'industrialise. Cette préparation perd son statut de médication sacrée, elle se répand à grande vitesse jusqu'à s'ajouter aux boissons apéritives et aux laits infantiles. L'opium est devenu un produit de consommation courante, et toute la population devient intoxiquée. En 1868, l'Angleterre se montre beaucoup plus stricte concernant le Laudanum : il est désormais considéré comme un poison et il ne peut être préparé que par des pharmaciens.

f. L'opium comme analgésique

De nombreux médecins se mettent à donner de l'opium aux soldats blessés ou lors d'interventions chirurgicales. Le monde médical s'aperçoit de sa force contre les douleurs et une multitude de préparations arrivent sur le marché. Elles possèdent un éventail d'indications (douleur, diarrhée, poussées dentaires, goutte...) et de formes galéniques (gouttes, sirop, poudre...).

On peut citer le célèbre « *Mrs Winslow's soothing syrup* » venu des Etats-Unis qui servait à calmer les douleurs dentaires des enfants et des nourrissons. Il s'est finalement révélé fatal pour bon nombre d'entre eux.

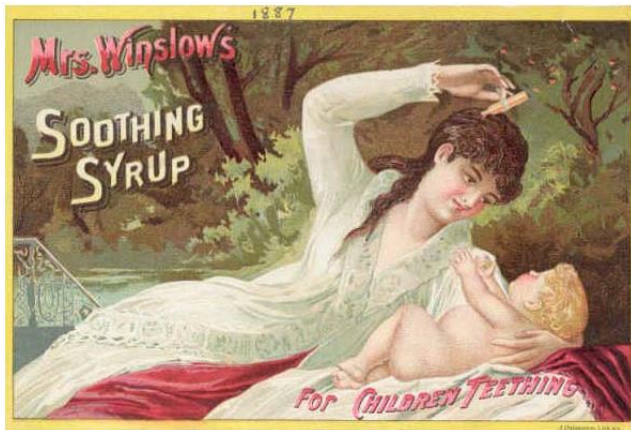


Fig 3 – Mrs Winslow's soothing syrup [5]

Face aux innombrables préparations à base d'opium qui envahissent le marché et à la catastrophe sanitaire engendrée, la France va introduire un cadre législatif. Le 19 juillet 1845, une loi classe l'opium comme poison ce qui permet de contrôler la vente et d'encadrer la délivrance (par une ordonnance datée et signée par le médecin). Le 30 octobre 1908, l'opium ne peut plus circuler librement. L'inquiétude s'étend mondialement et certains pays se regroupent pour mener une lutte contre l'opiomanie. Au début du XXème siècle, la législation encadre la circulation, la vente et la consommation à des fins uniquement médicales.

g. Les premiers dérivés de l'opium

Au début du XIXème siècle, le pharmacien allemand Sertürner réussit à isoler le premier alcaloïde de l'opium : la morphine. Cette découverte ne prend de l'ampleur que lorsqu'arrive la seringue hypodermique dans les années 1840. C'est à partir de ce moment que la morphine se répand dans le monde médical, jusqu'à inquiéter les médecins du fait de son fort potentiel addictif.

C'est dans cet esprit, en 1874, que le chimiste anglais Charles Romley Alder Wright entreprend des recherches qui aboutissent à la synthèse de l'héroïne. Face aux effets dévastateurs sur les animaux lors des tests, il décide d'abandonner son étude. Mais Heinrich Dreser, chimiste au laboratoire Bayer, reprend les recherches et donne finalement à l'héroïne un rôle d'antitussif miraculeux, tout en la classant comme produit de substitution à la morphine. En 1898, il expose sa nouvelle molécule au Congress of German Naturalists, et la présente comme étant plus effective que la codéine et la morphine, sans leurs effets indésirables et leur potentiel addictif. Face aux épidémies de tuberculose et de pneumonie, l'héroïne semble être la solution idéale. Dreser poursuit sa commercialisation en envoyant des échantillons à de nombreux médecins européens et américains. Et le monde médical se montre enthousiaste : l'héroïne est exportée par la suite dans une vingtaine de pays. Mais au fil de son utilisation, certains professionnels de santé notent un potentiel addictif important et ils voient une tolérance apparaître chez quelques patients. Son nouveau remède atteignant ses limites, Dreser décide alors de s'intéresser à une autre

substance qu'il avait laissée de côté au profit de l'héroïne : l'Aspirine. Mais le mérite revient à deux hommes travaillant chez Bayer : le chimiste Felix Hoffmann et le chercheur Arthur Eichengrün, qui, dès sa synthèse, n'ont jamais cessé de croire en cette nouvelle molécule. Dreser lance la commercialisation sans mentionner le rôle crucial des deux hommes, qui ne recevront aucune compensation.

En 1913, face à la fulgurante ascension de la toxicomanie (on estime à 250 000 le nombre d'héroïnomanes aux Etats-Unis en 1898), la commercialisation de l'héroïne s'arrête et sa consommation sans prescription devient interdite. [6]



Fig 4 – Publicité pour le laboratoire Bayer et modèle d'un flacon d'Héroïne commercialisé [7]

II. L'histoire des TSO (Traitements de Substitution aux Opiacés)

1. Les Etats-Unis

a. L'émergence des opiacés

La guerre civile (Civil War 1861 – 1865) se révèle déterminante dans la montée de la toxicomanie aux Etats-Unis. Les médecins ont besoin de substances antalgiques efficaces sur les champs de bataille, et les opiacés répondent parfaitement à la demande. Les soldats américains sortent de cette guerre complètement dépendants. Avec la synthèse de l'héroïne en 1874, le laboratoire Bayer l'élargit à la population entière. Son indication d'antitussif miracle encourage les malades à en prendre et la population la plus touchée devient les femmes d'âge moyen et de classe moyenne.

[8]

b. Harrison Narcotics Tax Act

C'est au début des années 1900 que les Etats-Unis décident de mener une guerre anti-drogue. Le *Harrison Narcotics Tax Act* (Loi Harrison de taxation des narcotiques) est approuvée en 1914 : elle concerne la vente et la consommation d'opiacés tels que l'héroïne. Le cadre légal devient plus strict, ne permettant désormais que l'usage médical. Le congrès américain introduit une réglementation et une taxe spéciale pour la fabrication, la vente et l'importation d'héroïne.

Des immigrants arrivent aux Etats-Unis par vagues successives et deviennent les premiers touchés par les problèmes de dépendance.

Dans les années 1920, la politique de santé publique se concentre sur un problème majeur : l'opium (appelé « the Opium problem »). Face au manque de recherche des laboratoires et à une pharmacologie sous-développée, les autorités créent un comité en 1921 : le CDA (Committee on Drug Addiction). Il doit focaliser son travail sur la recherche de nouvelles molécules sans accoutumance pour remplacer l'opium. Durant ses dix premières années, il y aura production et évaluation d'une centaine de molécules, mais sans réelle avancée. Parallèlement, le comité décide de s'attaquer au problème à la racine en contrôlant les prescriptions des médecins, beaucoup trop axées sur l'opium.

En 1929, le congrès autorise la création de « narcotic farms », fermes utilisées pour traiter et réhabiliter les toxicomanes. La première est ouverte à Lexington, Kentucky en 1935, avec plus de 1500 lits. [9]

c. L'arrivée de la Méthadone

En 1937, des chercheurs allemands de la firme Hoechst découvrent tout d'abord la péthidine (1-méthyl-4-phényl-4-carbaéthoxypiperidine) et la commercialisent sous la forme du Dolantin en Allemagne et Dolosal en France. Cette nouvelle spécialité est présentée comme un analgésique sans accoutumance, utilisé comme substitut de la morphine. Mais les pouvoirs publics s'aperçoivent vite que la péthidine est

responsable de nombreux cas de toxicomanie. On peut noter que cette molécule est toujours commercialisée en Belgique sous forme d'ampoules injectables.

En 1938, les docteurs Bockmühl et Ehrhart synthétisent la « Hoechst 10820 » (qui prendra plus tard le nom de Méthadone). C'est sous son nom de code « Amidon » qu'elle est ainsi testée sous secret militaire. Dans un contexte de fin de guerre difficile, « Hoechst 10820 » ne se voit pas commercialisée et la firme Hoechst tombe aux mains des américains. Entre 1945 et 1950, la Méthadone est au centre de nombreuses recherches et de multitudes d'études. Les scientifiques en concluent qu'il s'agit d'une molécule très addictive avec beaucoup d'effets indésirables non négligeables. [10]

Le CDA est rebaptisé CDAN (Committee on Drug Addiction and Narcotics) et s'intéresse à la Méthadone. En 1948, l'unité de Lexington est renommée ARC (Addiction Research Center) et se sert de la Méthadone comme nouvel essai thérapeutique. L'ARC conclut que cette molécule doit être contrôlée (autant au niveau de la production que de la délivrance) car elle peut potentiellement engendrer des problèmes d'abus et de tolérance. Malgré cela, la Méthadone obtient rapidement un rôle prépondérant dans la substitution.

Dans les années 1950, le comité étudie un nouveau type de molécule, les antagonistes des récepteurs opiacés (comme la nalorphine, la cyclazocine, la pentazocine et la naltrexone). Suite à plusieurs études, il s'aperçoit que ces antagonistes pourraient avoir un rôle dans la prévention des rechutes. William R. Martin, neuropharmacologue, introduit alors des notions très importantes de la

pharmacologie : l'antagonisme compétitif, les multiples récepteurs opiacés et la dualité des récepteurs.

En 1963, les laboratoires Endo synthétisent la Naltrexone. Celle-ci est présentée comme une aide pharmacologique dans le cadre des traitements contre les addictions à l'alcool et aux opiacés. Mais elle ne parvient pas à acquérir ses lettres de noblesse face aux doutes des médecins et des patients.

Jerome H. Jaffe a eu l'occasion d'étudier la Méthadone dans le cadre de son travail dans une « narcotic farm ». Il se montre intéressé par l'idée des antagonistes dans la prévention des rechutes et la réduction du nombre d'overdoses. Avec l'aide de Leon Brill, il teste la cyclazocine sur des anciens héroïnomanes ne pouvant avoir accès à un traitement Méthadone. Malgré la pertinence de cette nouvelle catégorie de molécule, il repasse à la Méthadone pour ces patients du fait de sa plus grande facilité d'utilisation. Il côtoie durant quelques mois Dole et Nyswander afin d'observer leurs stratégies, avant de revenir à Chicago pour monter un nouveau programme : the Illinois Drug Abuse Program. Ce dernier capte l'attention du gouvernement Nixon, qui, grâce au SAODAP (Special Action Office for Drug Abuse Prevention), permet une diffusion du traitement Méthadone dans tout le pays (la prescription n'est cependant pas déléguée aux médecins généralistes car les pouvoirs publics ont peur de perdre le contrôle sur cette substance facilement détournée).

d. Le Controlled Substances Act

Le CSA (Controlled Substances Act) est signé par le président Nixon en 1970. Il a pour but la régulation de certaines substances dans l'importation, la possession, l'usage et la distribution.

Il y a cinq catégories de substances :

- Schedule I : fort potentiel abusif, aucun usage médical accepté dans le pays, substance considérée comme dangereuse d'utilisation

Exemple : le GHB, le LSD, l'ecstasy...

- Schedule II : fort potentiel abusif, usage médical accepté dans le pays mais avec restrictions, substance pouvant induire une forte dépendance psychologique ou physique

Exemple : Fentanyl, Méthadone, Oxycodone, Morphine, Péthidine...

- Schedule III : potentiel abusif plus faible que I et II, usage médical accepté dans le pays, substance pouvant induire une dépendance psychologique ou physique limitée par rapport à I et II

Exemple : Buprénorphine (d'abord schedule V puis III), Dihydrocodéine...

- Schedule IV : potentiel abusif plus faible que III, usage médical accepté dans le pays, substance pouvant induire une faible dépendance psychologique ou physique par rapport à III

Exemple : Benzodiazépines, Tramadol...

- Schedule V : potentiel abusif plus faible que IV, usage médical accepté dans le pays, substance pouvant induire une très faible dépendance psychologique ou physique par rapport à IV

Exemple : Antitussifs à base de codéine, Prégabaline (Lyrica)...

e. Le Subutex et la Suboxone

La recherche continue parallèlement pour trouver des alternatives à la Méthadone, qui présente toujours des limites à son utilisation. L'attention est alors portée sur les agonistes partiels des récepteurs opiacés, notamment la buprénorphine. Cette dernière a été synthétisée en 1966 par le laboratoire Reckitt & Colman. Elle va se développer grâce à un discours de Jasinski qui la décrit comme une innovation pharmacologique : elle « apparaît avoir l'avantage de la Méthadone et de la naltrexone, sans le principal inconvénient de chacune » [11]. En 1979, l'unité de recherche de Lexington est mutée à Baltimore. La buprénorphine y est testée sur les patients, qui se considèrent comme bien pris en main par cette nouvelle molécule. Elle n'est mise sur le marché que bien plus tard, en 1985, avec une indication dans les douleurs chroniques et elle est diffusée sous la forme injectable (Buprenex) et sous la forme comprimé sublingual (Subutex). Elle entre dans la classe Schedule V du CSA.

En 1990, le NIDA (National Institute on Drug Abuse) instaure une nouvelle unité ayant pour but de resserrer le lien entre les laboratoires pharmaceutiques, le gouvernement et la recherche : la MDD (Medications Development Division). Des

problèmes majeurs touchent la buprénorphine : son utilisation officieuse dans le traitement des addictions, son mésusage et son détournement prennent de l'ampleur. Afin de recadrer cette situation, la MDD se rapproche de Reckitt, puisqu'il possède déjà le dossier pharmacologique et les études de toxicité. Mais la décision n'est pas facile car le laboratoire craint qu'ajouter une indication dans l'addiction puisse l'éloigner de son indication première, la douleur chronique.

Reckitt donne son accord en 1994 et est conforté en 1996 par le succès français de la mise sur le marché du Subutex en tant que produit de substitution. Le Subutex et la Suboxone obtiennent le statut d' « Orphan Drug ». La loi, nommée « Orphan Drug Act » et votée en 1983, concerne les molécules traitant des maladies peu fréquentes aux Etats-Unis et pour lesquelles l'argent mis dans la recherche et le développement ne sera pas forcément récupéré lorsque le produit sera mis sur le marché. L'acquisition de cette dénomination engendre quelques avantages : crédits d'impôt sur la recherche clinique, aide et simplification du dossier d'autorisation de mise sur le marché, exclusivité de commercialisation pendant 7 ans. [12]

En 2000, le congrès vote le DATA 2000 (Drug Addiction Treatment Act of 2000) ; il ne limite plus la prescription des TSO aux centres agréés, il permet l'extension aux médecins libéraux qualifiés. Ces derniers peuvent maintenant prescrire des substances de Schedule III, IV et V mais ils doivent être en possession d'un certificat ou d'un diplôme dans le domaine de l'addiction, et ils doivent répondre à une liste d'exigences, dont par exemple la validation d'un stage de huit heures (par le biais d'une organisation de la liste imposée par le DATA 2000). [13]

En 2002, la FDA (Food and Drug Administration) approuve la buprénorphine comme traitement de substitution, aussi bien seule dans le Subutex qu'en combinaison dans la Suboxone. Ces deux spécialités passent du Schedule V au Schedule III. Puis en 2006, la limite de patients par médecin passe de 30 à 100, à condition que le praticien ait au moins un an de pratique de prescription de la buprénorphine.

En 2007, face aux inquiétudes de la DEA (Drug Enforcement Agency) et de la FDA, le dosage 40mg des comprimés devient réservé au traitement de l'addiction et perd son indication d'antidouleur.

f. La guerre économique des laboratoires

En 2010, Reckitt Benckiser (RB) ajoute une nouvelle forme galénique de la Suboxone : le film sublingual. Les dosages sont inchangés mais la dissolution est plus rapide que celle des comprimés et le goût est amélioré (pour que l'amertume des comprimés ne soit plus désignée comme une cause de mésusage). [14] Cette nouvelle forme apparaît alors que le brevet de la forme comprimé tombe dans le domaine public, ce qui signifie que les laboratoires concurrents ont désormais l'autorisation de produire des génériques. Il faut noter que les médicaments génériques ont un grand impact sur l'économie : le système de santé américain ne prenant pas en charge le coût des traitements, chaque patient finance lui-même (ou à l'aide d'assurances privées) ses soins médicaux et ses médicaments. Le coût moyen des comprimés génériques de Suboxone étant plus faible, ils deviennent plus accessibles aux patients les plus

démunis et les ventes de la spécialité d'origine peuvent considérablement baisser. Le choix du laboratoire revient aux patients, et la motivation peut venir du prix du médicament. Ceci est à opposer à la situation française, puisque la prise en charge des traitements est en grande partie (voire en totalité pour certains) assurée par le système de santé. Les prix entre les génériques des différents laboratoires restent identiques (donc le patient n'a pas de réel intérêt à choisir une marque précise, sauf s'il existe une variation notable dans les excipients). De plus, la sécurité sociale impose la délivrance des médicaments génériques pour bénéficier du tiers-payant (sauf mention contraire du médecin prescripteur).

En 2012, RB annonce l'arrêt complet de la fabrication des comprimés sublinguaux. Suite à une étude faite par les centres anti-poison, le taux d'exposition accidentelle pédiatrique est très élevé par rapport à celui des films sublinguaux. Le laboratoire explique ce phénomène par les différences de packaging : les films sont emballés individuellement et l'ouverture est conçue pour résister aux enfants. [15] La polémique enfle lorsque la firme pharmaceutique dépose une pétition auprès de la FDA afin d'interdire tout générique de la Suboxone comprimé, à moins que le laboratoire génériqueur propose une forme individuelle avec un emballage approprié pour éviter les accidents pédiatriques. Le doute envahit certains membres du monde pharmaceutique et médical, qui voient dans cette décision une stratégie purement économique. Et RB alimente la controverse en augmentant significativement le prix des comprimés de Suboxone, ce qui force potentiellement les patients à passer à la nouvelle forme film. [16]

En février 2013, la FDA approuve la mise sur le marché de deux génériques de la Suboxone comprimé par les laboratoires Amneal pharmaceuticals et Actavis. [17]

Un mois plus tard, la forme comprimé sublingual de la Suboxone n'est plus commercialisée par RB.

En juillet 2013, le laboratoire Orexo sort Zubsolv, une reformulation de la Suboxone ayant pour but d'augmenter la biodisponibilité et d'améliorer le goût.

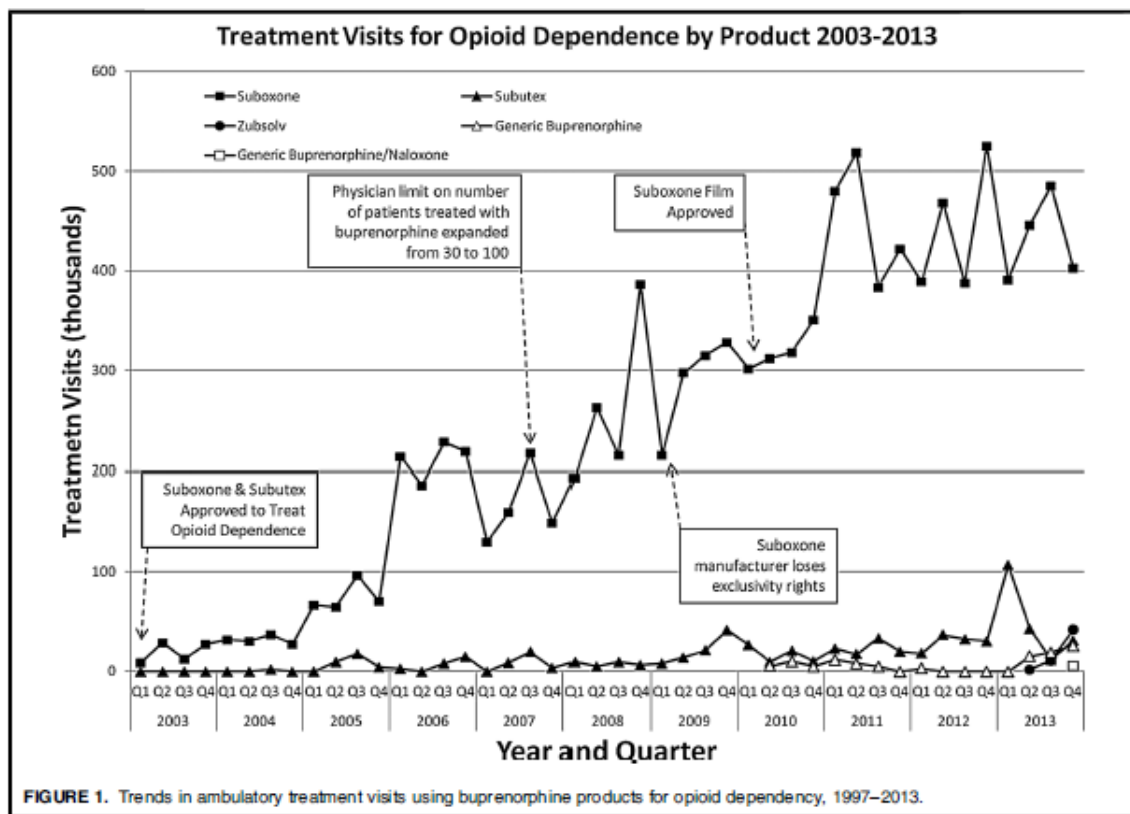


Fig 5 – Répartition des traitements de substitution aux USA de 2003 à 2013 [18]

Le graphe ci-dessus est tiré d'un article qui traite des tendances au niveau des spécialités utilisées dans le cadre des TSO aux Etats-Unis. Globalement, on peut voir

que le recours à la buprénorphine reste assez faible, avec une légère hausse en 2009 et 2013. Au contraire, la combinaison buprénorphine/naloxone est en augmentation depuis sa mise sur le marché.

Les auteurs avancent plusieurs suppositions pour expliquer ces phénomènes :

- On note une stigmatisation des patients sous Méthadone, ce qui n'encourage pas les nouveaux patients à y recourir
- Les TSO à base de Méthadone sont soumis à des règles strictes et ils requièrent des visites journalières dans les centres de délivrance. La vie socio-professionnelle des patients peut être impactée. Au contraire, la buprénorphine peut être délivrée pour un mois
- La mise sur le marché du Subutex et de la Suboxone a été accompagnée de promotions auprès des médecins et des patients (les publicités de médicaments sont autorisées auprès du grand public)
- En janvier 2007, la limite du nombre de patients par médecin généraliste est passée de 30 à 100
- La buprénorphine est détournée de son usage médical à des fins récréationnelles, son marché noir se révèle être important
- La buprénorphine montre plus de sûreté vis-à-vis de la Méthadone (moins d'overdoses, moins d'effets indésirables...) avec une efficacité identique
- La mise à dispositions sur le marché de génériques (faisant baisser le prix) et de nouvelles galéniques (films sublinguaux, patchs) permet d'élargir la cible de population et d'atteindre de nouveaux patients.

2. La France

a. La loi de 1970

La consommation de drogue, avant les années 1960, ne touche que certains quartiers dans les ports faisant du commerce avec l'empire colonial. Dans les années 1965 elle s'étend dans les milieux festifs et aisés, où les jeunes ont surtout recours aux substances hallucinogènes (LSD, cannabis...). Ce n'est que dans les années 1970 que l'héroïne se développe vraiment et c'est à ce moment que se met en place une politique répressive de prise en charge des addictions basée sur la prévention primaire, le sevrage, l'abstinence et la sanction pénale de l'usage. La loi du 31 décembre 1970, votée sous la présidence de Valéry Giscard d'Estaing peu après les mouvements de mai 1968, illustre bien le cadre strict dans lequel la toxicomanie est incluse : elle sanctionne lourdement l'usage et le trafic de drogue et propose en contrepartie la gratuité des soins et la prise en charge anonyme. Il n'y a pas de hiérarchisation dans les substances, la sanction est identique quelle que soit la drogue ; il n'y a pas non plus de nuance pénale selon les quantités possédées. Concernant le trafic, le délai de garde à vue peut aller jusqu'à 4 jours et les perquisitions peuvent s'effectuer le jour et la nuit. Concernant l'usage, la sanction peut monter jusqu'à un an de prison et/ou une amende. L'utilisateur peut tout à fait échapper à la sanction s'il décide d'intégrer volontairement le programme de sevrage ou si le procureur lui impose une injonction thérapeutique. Une fois la décision prise, c'est la DDASS (Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales) qui

détermine la prise en charge : une cure de désintoxication ou une surveillance médicale. L'usager est considéré comme un délinquant et comme un malade. Mais les établissements de soins traditionnels se montrent réticents à accueillir les toxicomanes : leur réputation de personnes incontrôlables les précède et seuls quelques psychiatres manifestent une volonté de rôle dans la prise en charge. On assiste donc à la création de centres de soins ambulatoires qui se spécialisent dans la toxicomanie et une mise en place de « vie après la drogue » sous la forme de postcures et de familles d'accueil. Tous les usagers sont ainsi directement orientés vers les centres spécialisés et ne côtoient plus les hôpitaux. Les TSO ne sont presque pas utilisés (seulement deux hôpitaux prescrivent la Méthadone à cette période) car on considère qu'ils maintiennent la dépendance, alors que seuls le sevrage et l'abstinence signent la victoire ; tout usager est considéré comme un délinquant à moins qu'il ne décide de se sevrer. On voit également une amélioration de l'organisation du trafic en provenance du Triangle d'or (région montagneuse du sud-est de l'Asie comprenant le Laos, la Birmanie et la Thaïlande) : des personnes font le voyage jusqu'en Asie pour leur propre consommation et en profitent pour revendre une partie de leur stock pour financer les trajets. Ce développement conduit peu à peu à une diminution du prix de l'héroïne et d'une baisse de la qualité. De cela découle une extension de la consommation au milieu populaire. [19] On note depuis 1973 la présence des premiers centres français délivrant de la Méthadone : l'hôpital Fernand-Widal et l'hôpital Saint-Anne à Paris. Dotés d'un nombre réduit de places, ils possèdent un protocole de délivrance très strict.

b. Le rapport Pelletier

Le flou législatif autour des notions d'usage et de trafic laisse la décision au magistrat lorsqu'un usager-revendeur lui fait face. N'entrant parfaitement dans aucune des deux catégories, il est souvent considéré comme simple usager (et non comme trafiquant). Le rapport Pelletier en 1978 marque un virage : il fait le bilan de la politique de lutte contre la drogue mise en place auparavant. Le chemin pénal est le plus souvent emprunté et l'alternative thérapeutique reste très peu fréquente. La communication entre médecins et magistrats est quasi inexistante. Le rapport propose de renforcer la mise en application de la loi de 1970 en augmentant les moyens financiers et en redéfinissant la partie pénale.

« Les experts consultés sont unanimes : la toxicomanie n'est pas un problème de santé publique, le toxicomane n'est pas un malade. Pour Monique Pelletier, le jeune qui consomme du cannabis serait plutôt un déviant [...] » [20]

Une circulaire inspirée du rapport fait débat : du fait de la distinction de l'usage selon la substance, le cannabis ne doit plus être considéré comme une drogue. Ainsi, les usagers de cannabis ne sont pas punis comme les usagers des autres molécules mais seulement mis en garde, et cela pousse certains à considérer cela comme une dépénalisation du cannabis. Mais une circulaire interprétative (à l'inverse d'une circulaire réglementaire) n'étant qu'une consigne de la part du ministère, le degré d'application reste libre selon les parquets. [21]

Afin d'améliorer la coordination, se créent en 1982 le comité interministériel de lutte contre la toxicomanie et une autre structure quelque peu instable, à l'instar du gouvernement. Celle-ci est successivement baptisée Mission permanente de lutte contre la toxicomanie, Mission interministérielle de lutte contre la toxicomanie, Délégation générale à la lutte contre la drogue, et enfin Délégation générale à la lutte contre la drogue et la toxicomanie (cette dernière sera renommée Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) en 1996 et elle sera sous la dépendance du Premier ministre). Par la suite, afin de couvrir le territoire, des comités départementaux sont créés en 1985 afin d'étendre la lutte contre la toxicomanie à travers collectivités et associations locales.

En 1986, on assiste à un remaniement de la loi de 1970. Face à la montée de la délinquance liée au trafic et à la consommation de drogue, il est demandé d'alourdir les peines de prison et d'organiser des centres de désintoxication dans les milieux pénitentiaires. Ceci est une alternative plus structurée à l'injonction thérapeutique, jusque-là jugée inefficace par les pouvoirs publics. Il faudra cependant nuancer ces propositions puisque certains vont montrer des réserves. Par la suite la distinction ne se fait plus par rapport à la substance mais par rapport à la fréquence de l'usage (occasionnel ou répété).

c. Le rôle de Médecins du Monde

Les années 1980 ont marqué un tournant dans la prise en charge des toxicomanes (notamment injecteurs d'héroïne) avec l'émergence du VIH, de l'hépatite C (VHC) et de l'hépatite B (VHB). Le système de prise en charge n'est pas apte à gérer ces épidémies. Les échanges de matériel d'injection sont fréquents et ils seraient responsables de la multiplication des personnes atteintes de ces virus. On constate que l'épidémie de VIH ne touche plus seulement les toxicomanes, mais aussi toute la population française via transmission sexuelle (en particulier la prostitution). Il faut alors attendre la ministre de la Santé Michèle Barzach en 1987 pour que le décret de 1972 (obligation de présenter une carte d'identité pour acheter une seringue) soit suspendu pour un an, permettant la vente libre des seringues. Parallèlement, l'association humanitaire Médecins du Monde (Mdm), face à ce fléau, décide d'installer une antenne pour accueillir ceux qui n'ont pas accès aux soins, dont fait partie la population toxicomane. Mdm ouvre par la suite un centre de dépistage anonyme et gratuit, où un Programme d'Echange de Seringue (PES) est créé. Car un constat s'impose : les toxicomanes font partie des plus touchés par le SIDA (Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquisée, autre acronyme du VIH). Comme l'écrit le docteur Jean-Pierre Lhomme, responsable du programme d'échange de seringues de Mdm, « *L'épidémie de SIDA touchait de plein fouet la population toxicomane et allait faire émerger une nouvelle population particulièrement défavorisée. Beaucoup d'entre eux déjà exclus de la société, le sont alors doublement du fait de leur*

séropositivité ou de leur maladie sida. Nous les appellerons les exclus des exclus ».

[22] Il est alors question de renouer le lien entre les toxicomanes et les structures sanitaires. Cela pousse la politique de santé à évoluer pour devenir une « politique de réduction des risques », comme le montre le décret du 11 août 1989 qui permet, de manière définitive cette fois-ci, la mise en vente libre des seringues aux personnes majeures. Cette dernière a permis de constater une diminution notable des partages de seringues et des comportements à risque. MdM diversifie le PES : une forme fixe et une forme mobile avec des bus dans lesquels les équipes de soignants (dont des anciens toxicomanes) vont à la rencontre des usagers. La présence d'anciens consommateurs d'héroïne dans l'équipe (initiative venant des Etats-Unis) permet d'atteindre les plus réfractaires et ceux qui avaient rompu tout lien avec le système de soin. La prise en charge n'est plus unidirectionnelle, mais elle est construite autour d'échanges et de dialogues. Le succès de ces programmes est retentissant et la DGS (Direction Générale de la Santé) montre son soutien en demandant cette fois-ci la création de lieux de prise en charge sociale : alimentation, hygiène corporelle et vestimentaire, soins infirmiers de premier secours et bien entendu mise à disposition de matériel stérile. Ces lieux prendront le nom de « boutiques » et se développeront peu à peu dans toute la France.

Au niveau législatif, les années 80 sont marquées par de nombreux changements. La loi du 17 janvier 1986 s'intéresse à la sanction du petit trafic en permettant une comparution immédiate et une peine plus « légère » que celle de la loi de 1970. Puis

la loi du 31 décembre 1987 s'attache à punir le blanchiment de substances illicites et le trafic dans les lieux d'éducation.

d. La buprénorphine

L'arrivée du Temgesic (buprénorphine) en 1987 sur le marché français apparaît comme une innovation dans le monde de l'addictologie. Au départ, il n'est pas considéré comme stupéfiant donc sa prescription est libre. Le rôle du psychiatre belge Marc Reisinger a un rôle fondamental dans l'évolution de la prescription du Temgesic par les médecins français. De novembre 1983 à avril 1985, le Dr Reisinger a prescrit de la buprénorphine à 65 patients héroïnomanes dans le but de voir dans quelle mesure elle pourrait être utilisée comme traitement de substitution. A l'issue de cette étude, les résultats se révèlent encourageants, notamment dans les domaines psychologiques, familiaux et socio-professionnels des patients. Les avantages mis en avant sont la suppression presque complète des symptômes de sevrage, la possibilité d'administrer le traitement en ambulatoire (cela permet d'éviter l'internement dans des centres spécialisés, car ils marginalisent les toxicomanes et les empêchent de continuer à mener une vie socio-professionnelle normale). De plus, le Dr Reisinger met en avant le profil pharmacologique inédit de la buprénorphine qui permet d'inclure le patient dans la gestion de son traitement. [23]

Parallèlement, la loi n°87-1157 du 31 décembre 1987 s'inscrit dans la lutte contre le trafic et autorise les analyses de sang et les radiographies lors des contrôles

douaniers afin de freiner le trafic de substance par dissimulation corporelle. Il est aussi évoqué une réduction de peine en échange d'informations sur le trafic et une aggravation de peine en cas de vente à des mineurs ou dans des milieux fréquentés par une population mineure (centres d'éducation, lieux d'enseignements).

e. L'émergence des associations

Devant l'inertie des pouvoirs publics en matière de prise en charge de la toxicomanie, des regroupements d'usagers et de professionnels de la santé se mettent en place. On peut citer Act Up qui est une association de lutte contre le SIDA montée par la communauté homosexuelle. Elle possède des succursales partout dans le monde, par exemple Act Up-New York fondée en 1987 et Act Up-Paris en 1989. Il y a aussi ASUD (Auto-Support des Usagers de Drogues) qui est une association créée en 1992 et soutenue par les pouvoirs publics et des dons privés. Elle milite pour la prévention des risques et elle sert de soutien à toute personne sous TSO. Elles ont été créées à la même époque et pour une cause commune : stopper la trop rapide recrudescence de séropositivité au virus du Sida dans la population toxicomane. ASUD assure la prévention grâce à un journal financé par l'Agence Française de Lutte contre le Sida [24] et édite un livre *Le manuel du shoot à moindre risque* [25]. On y trouve des notions juridiques concernant la possession de drogues et de seringues, les lieux de distribution de matériel stérile, le matériel à utiliser et la désinfection. Tout le long du

document, des conseils pratiques sont prodigués pour éviter toute contamination et toute pratique à risque.

f. Le rapport Trautmann

Catherine Trautmann, présidente de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Toxicomanie, supervise un nouveau rapport en 1989. Il est proposé une globalisation de la prise en charge pénale au niveau international du fait de la libre circulation de population. L'accent est également mis sur l'optimisation de la réinsertion des toxicomanes. Les conclusions sont similaires au premier rapport, on peut conclure qu'il n'y a pas eu de vrai progrès depuis le début des années 80.

g. Le virage des années 90

Les années 90 sont marquées par l'émergence de la cocaïne dans les milieux modestes (elle était auparavant réservée aux milieux branchés, essentiellement à Paris et dans le sud de la France, surtout en prise conjointe avec l'héroïne) et par le développement du mouvement « techno-rave » en provenance des Etats-Unis. Il s'agit de longues fêtes (plusieurs jours consécutifs, sans pause) réunissant des milliers de jeunes gens issus de milieux favorisés venus écouter de la musique techno. Le lieu et l'heure sont maintenus secrets jusqu'au dernier moment et les seules voies de communication sont des flyers distribués un peu partout. Les diverses substances

sont alors consommées en grandes quantités et elles sont le plus souvent mélangées entre elles. Cette polyconsommation s'explique par une volonté de tirer l'effet maximal des substances et par une recherche d'atténuation des effets négatifs de certaines molécules. Les drogues sont affublées de surnoms afin de changer cette image négative dont elles ont du mal à se défaire. « *Le crack devient free-base et l'héroïne rachascha.* » [26] On constate également une hausse considérable des ventes de produits codéinés (comme le Néo-codion, médicament antitussif vendu sans ordonnance), utilisés pour maintenir les effets entre deux prises de drogues. La cocaïne prend en quelque sorte le relai de l'héroïne, qui connaît une véritable baisse de consommation (probablement due à une baisse avérée de la qualité).

Mais même à cette période, la France ne se montre pas enthousiaste vis-à-vis des TSO. Elle est hermétique à toutes les expériences étrangères et ne se remet pas du tout en question face à ses échecs. En 1992, Bernard Kouchner, alors ministre de la Santé, fait passer le Temgesic en tant que stupéfiant, causant l'arrêt de sa prescription par de nombreux médecins. Puis, sous la pression des associations et des acteurs de santé qui constatent les avancées et les réussites des autres pays européens, on voit apparaître une remise en question de la prise en charge et une diversification des traitements. Mr Kouchner montre un intérêt pour les programmes Méthadone et souhaite les étendre à tous les CSST (Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes), mais il promeut également l'extension des programmes d'échanges de seringues. Il se heurte aux autres membres du gouvernement qui sont toujours en

phase avec la loi de 1970, comparant l'utilisateur à un délinquant. Les propositions de Mr Kouchner sont perçues comme un encouragement à la consommation de drogues.

L'année 1994 est aussi marquée par l'arrivée d'un nouveau code pénal (loi du 16 décembre 1992) qui punit plus sévèrement qu'auparavant tout ce qui se rapporte au trafic organisé de produits stupéfiants (production, importation/exportation, vente).

Le dealer peut désormais avoir une peine de prison à perpétuité.

h. Le rapport Henrion de 1994

Simone Veil, alors ministre des affaires sociales, de la Santé et de la Ville, propose une commission de réflexion ayant pour thème la toxicomanie et les drogues. Sont établis plusieurs constats :

- Augmentation considérable du nombre de toxicomanes, désormais en décalage par rapport aux faibles moyens mis en place par la politique de santé publique
- Diversification des drogues et consommations concomitantes de plusieurs substances
- Extension de la toxicomanie à toute la société
- Emergence de virus tels que le SIDA et les hépatites : *« Dès lors, les médecins devaient s'intéresser aux toxicomanes, les psychiatres à la médecine. Il devenait impossible de faire abstraction de l'état physique des toxicomanes et*

de ne s'intéresser qu'à l'aspect psychologique ou psychiatrique du problème. »

[27]

Le rapport conclut qu'il faut renforcer la politique de réduction des risques en mettant le toxicomane au centre de la prise en charge et qu'il faut développer l'utilisation des produits de substitution.

i. La circulaire du 31 mars 1995

La Méthadone obtient une autorisation de mise sur le marché dans l'indication de « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». La circulaire définit le déroulement du traitement par la Méthadone, de sa première prescription/délivrance dans les centres spécialisés puis, après équilibre, la possible poursuite du traitement par le médecin traitant. Le lien entre médecin du centre spécialisé et le médecin traitant doit être rigoureux administrativement. La dispensation du traitement se fait par le pharmacien d'officine choisi par le patient (et dont le nom devra être inscrit sur chaque ordonnance). Les centres spécialisés doivent être agréés et assurer un encadrement médico-social. Chaque substitution par la Méthadone doit être contrôlée par des prélèvements urinaires réguliers afin de voir si d'autres substances sont consommées pendant le traitement.

La circulaire mentionne également la création de comités départementaux pour assurer le lien entre centres spécialisés, médecins et pharmaciens.

Ces comités sont composés :

- du médecin inspecteur départemental de santé publique,
- du pharmacien inspecteur régional,
- d'un représentant du Conseil Départemental de l'Ordre des médecins,
- d'un représentant du Conseil Régional de l'Ordre des pharmaciens,
- d'un représentant des médecins de ville prescripteurs de médicaments de substitution,
- d'un représentant des pharmaciens dispensateurs de médicaments de substitution,
- d'un représentant des centres spécialisés,
- d'un praticien conseil de l'échelon local du service médical des caisses primaires d'assurance maladie,
- d'un médecin exerçant dans un service d'urgence hospitalière,
- d'un médecin psychiatre exerçant en milieu pénitentiaire. [28]

Elle permet de préciser la notion d'injonction thérapeutique : sont candidats « *tous les consommateurs d'héroïne et de cocaïne et les gros consommateurs de cannabis dépendants ou associant le cannabis à d'autres produits* » [29]. L'injonction est encore trop peu utilisée et les conditions d'éligibilité ne sont pas assez claires.

j. L'arrivée du Subutex

En 1993, Simone Veil continue les idées de Mr Kouchner en lançant un programme de lutte contre la drogue 1994 – 1996 et en développant des projets tels que l'extension des programmes Méthadone ainsi qu'une simplification des conditions de prescription et de délivrance. On trouve désormais des trousseaux de prévention Stéribox, en vente à 1€ dans toutes les pharmacies, qui contiennent deux seringues de 1mL, deux ampoules d'eau stérile pour préparation injectable, deux tampons imbibés d'alcool, un préservatif, une boîte pour la seringue usagée et une notice d'utilisation.

Pour aider les médecins prescripteurs de Temgesic, une nouvelle forme plus appropriée est commandée aux laboratoires : le Subutex obtient une autorisation de mise sur le marché en 1995 et il est mis sur le marché en février 1996 avec une indication dans le « *traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés* » et « *dans le cadre d'une stratégie thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique* ». [30] Il connaît une hausse rapide de prescription au sein des réseaux hôpital-ville, dépassant la méthadone.

k. La MILDT

En 1998, de nouvelles missions sont attribuées à la MILDT : on élargit sa compétence à d'autres substances comme l'alcool, le tabac et les médicaments psychotropes et

on met en place un réseau de sentinelles dans la population afin de surveiller les tendances et les nouveaux produits qui peuvent apparaître dans le but d'optimiser la coordination locale. Sa présidente, Nicole Maestracci, souhaite emprunter de nouvelles voies dans sa politique sanitaire. Par exemple, les sanctions pénales pour consommation doivent être accompagnées d'un suivi plus encadré et les aménagements de peines doivent être plus utilisés.

Ces avancées marquent un tournant dans la prise en charge des addictions en France. Ainsi, en 2001, on fixe approximativement à 150 000 le nombre d'héroïnomanes, et la moitié est sous TSO (en grande majorité la buprénorphine).

I. Un mésusage qui se développe

En 2003, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), avec l'aide des professionnels de santé, reprend ce problème : la buprénorphine n'est pas prise par voie sublinguale comme les recommandations du produit le préconisent, mais elle est prise par voie IV (intra-veineuse) ou en sniff. Ce détournement aurait plusieurs hypothèses : le goût amer du comprimé de Subutex, le rituel d'injection de certains usagers de drogue (et dont il est difficile de se défaire), les effets plus « agréables » lorsque la buprénorphine est injectée plutôt que prise per os. Ainsi, l'AFSSAPS rédige une lettre à tous les prescripteurs : « Rappel sur le bon usage du Subutex »

Toujours dans cette logique de redressement des conditions de prescription, en juin 2004, sort un ouvrage issu de la collaboration en l'OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies) et l'Assurance Maladie. Il est question d'étudier, entre 1999 et 2002, la délivrance de Méthadone et de buprénorphine par le biais de 13 CPAM (Caisse Primaire d'Assurance Maladie) : Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Bobigny, Dijon, Bordeaux, Metz, Paris, Toulouse, Rennes, Lille et Nice. Puisque l'étude ne concerne que les délivrances remboursées par les CPAM, les données sont limitées aux délivrances en pharmacie d'officine et les centres de soins spécialisés sont exclus. Cela amène à traiter presque la totalité des prescriptions de buprénorphine mais seulement la moitié des prescriptions de Méthadone (souvent retirée directement dans les centres). Les registres des CPAM permettent de fournir des données concernant les assurés (âge, sexe, bénéficiaire ou non de la Couverture Maladie Universelle CMU, médecins consultés), les praticiens (spécialité, nombre de patients sous TSO) ainsi que les conditions de délivrance (formes galéniques, nombre de boîtes prescrites et délivrées, dosages, dates de prescription et de délivrance). L'étude présente quelques limites : on part sur le principe que les patients sous TSO sont très souvent bénéficiaires de la CMU donc affiliés à la CPAM, mais on ne tient pas compte ici de ceux qui ne sont pas affiliés au régime général. De plus, les données extraites ne concernent que les TSO soumis au remboursement. Certains patients choisissent de ne pas passer par la sécurité sociale et de régler par leurs propres moyens les frais de traitement afin de préserver au maximum l'anonymat. Malgré cela, un profil type des patients sous TSO a pu être élaboré.

On obtient également un indice de détournement, calculé en partant du principe qu'un patient dont la dose quotidienne de buprénorphine prescrite excède les 32 mg ne consomme pas la totalité de son traitement. La dose choisie est supérieure à la dose maximale 16 mg préconisée dans l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) puisqu'il est admis que les doses prescrites lui sont souvent supérieures. Cette dose est rapportée à la dose médiane calculée à partir de l'ensemble des patients sous TSO dans une même CPAM. Cette façon de procéder peut être source d'erreurs puisqu'il n'est pas exclu que des patients avec une prescription inférieure à 32 mg puissent revendre la buprénorphine. Il y a également un autre indicateur de détournement, plus facile à analyser : le recours à plus de cinq prescripteurs différents pour un même patient ; on arrive à un chiffre médian de 6% sur l'ensemble de la population étudiée (avec un maximal de 11,5% à Paris et un minimal de 0,6% à Dijon).

Concernant la Méthadone, il est difficile de suivre le même schéma que pour la buprénorphine. Les doses sont souvent supérieures aux doses usuelles d'entretien mais il est plus difficile de fixer une limite de dosage avec ce produit de substitution. De plus, la Méthadone est moins courante en officine de ville. Il est ainsi établi qu'elle est moins sujette au détournement (par rapport à la buprénorphine). [31]

La politique de l'Assurance Maladie est jugée répressive par les associations d'usagers. Il est question de renforcer légalement le contrôle des TSO, autant au niveau du médecin prescripteur, du pharmacien et du patient consommateur. Si un comportement dit « suspect » semble observé chez un des trois protagonistes, des

sanctions seraient susceptibles d'être affligées (sanctions pénales ou suspension de remboursements par exemple). [32]

En juin 2004, on assiste à une démarche de grande envergure de la part des associations d'usagers. En effet, Act Up-Paris et ASUD lancent un appel à tous les usagers prenant un TSO et à toutes les personnes qui se sentent touchées par la substitution à se réunir lors des premiers Etats Généraux des Usagers de la Substitution aux Opiacés (EGUS). De nombreuses personnes sont invitées à intervenir, parler de leurs expériences en tant qu'usagers ou ex-usagers. Il est question de replacer l'usager de drogues dans son contexte de malade, au même titre que les autres. Les témoignages montrent qu'il est encore difficile pour un patient sous TSO de mener une vie socio-professionnelle « normale », notamment dans la recherche d'un emploi. Certaines conséquences de la substitution ont été surlignées, comme par exemple la baisse de la délinquance, la diminution du nombre d'overdoses et une alliance thérapeutique grandissante entre les usagers de drogues et le corps médical. La prise en charge est redéfinie autour du dialogue patient-médecin : le modèle du patient passif est dépassé ; pour qu'un TSO marche, il faut que le patient participe aux décisions, qu'il puisse donner son avis sur son traitement. Certains témoignages ont permis de mettre en lumière les difficultés de la substitution en province. La possibilité de prescription des TSO est un choix personnel du médecin, parfois entravé par la peur des toxicomanes et la rigidité réglementaire de ce type de médicament.

Il a été aussi question de la place du plaisir dans les TSO : la prise en charge est, selon les usagers, trop axée sur l'objectif final (le sevrage) et on oublie que substitution ne rime pas forcément avec douleur et craving. « *Un militant d'ASUD a justifié certaines pratiques de détournements du SUBUTEX par la déception des usagers due à l'absence d'effet psychoactif lors de la prise du TSO par voie orale* » [33]. Il en ressort que les usagers souhaitent un élargissement des TSO à d'autres substances comme l'héroïne contrôlée (modèle suisse) ou d'autres formes galéniques.

m. La conférence de juin 2004

Une conférence de consensus a eu lieu le 23 et 24 juin 2004 à Lyon. Elle avait pour thème la place des traitements de substitution. Les TSO ont pris une nouvelle dimension : ils n'aident plus seulement à réduire ou cesser la consommation de substances illicites, ils touchent l'environnement des patients en favorisant une réinsertion sociale, une amélioration de la qualité de vie et une prise en charge globale (somatique, psychologique et sociale).

Les points positifs ont été clairement explicités : [34]

- *Décès par surdoses à l'héroïne : 5 fois moins entre 1994 et 2002*
- *Grossesse : 3 fois moins de prématurité*
- *Patients « injecteurs » : 6 fois moins entre 1995 et 2003*
- *De 1996 à 2003, près de 3500 vies ont été sauvées*
- *Situation sociale : 50% des patients ont une meilleure situation sociale*

- *Infractions à la législation des stupéfiants (ILS) concernant l'héroïne : 3 fois moins entre 1995 et 2003*
- *3 patients sur 4 estiment « s'en être sortis » ; plus de 2 sur 3 déclarent une meilleure qualité de vie*

Mais il existe aussi des aspects négatifs :

- *Accès aux soins hétérogène et inégalitaire selon les zones géographiques en termes de choix du MSO (Médicament de Substitution aux Opiacés) et du nombre de médecins prescripteurs et de pharmaciens délivrant des MSO*
- *Accès aux soins des sujets en situation précaire faible*
- *Mauvaises utilisations :*
 - *Injection IV et sniff de buprénorphine*
 - *Décès par surdose de Méthadone ou par potentialisation buprénorphine-benzodiazépines, notamment chez les injecteurs de BHD*
 - *Primodépendance à la buprénorphine*
- *Marché parallèle de MSO : seulement 6% des consommateurs sont à l'origine de 25% des quantités remboursées*
- *Maintien ou renforcement de consommations parallèles (alcool, BZD, cocaïne, etc.)*
- *Peu d'impact sur la contamination par le virus de l'hépatite C*
- *Persistance de la stigmatisation de la dépendance et de la souffrance psychologique*

Des pistes d'amélioration sont proposées pour remédier à ces problèmes, telles qu'une meilleure communication médecins-pharmaciens et médecins-centres spécialisés, une amélioration du maillage territorial des centres, mais aussi une implication de l'Assurance Maladie pour lever le doute sur des cas de mésusage ou de marché noir. Au niveau de la rigidité législative et administrative, un assouplissement des conditions de prescription/délivrance de la Méthadone est suggéré. Pour tenter de diminuer les cas de prescriptions multiples, il est proposé la réalisation d'une déclaration de prescription et d'une centralisation des données. De plus, comme lors des EGUS, une évolution des formes galéniques aiderait peut-être à diminuer le problème du mésusage.

n. La commission addiction

En 2006, la MILDT réclame le classement du Subutex comme médicament stupéfiant afin de pallier aux problèmes de trafic et de mésusage. Cette proposition provoque le soulèvement de l'association Act Up-Paris et de nombreux intervenants du domaine de l'addiction. Une lettre ouverte est ainsi envoyée au Ministre de la Santé Xavier Bertrand pour défendre le maintien du Subutex comme médicament classique. Il est mis en avant que cela ne serait pas dans la continuité de la politique de prévention des risques puisqu'il serait plus difficile d'avoir accès à la buprénorphine et que sa délivrance par les pharmaciens d'officine deviendrait beaucoup plus complexe (balance des stupéfiants, stockage), quitte à en décourager certains. [35] Face au

nombre impressionnant de signataires contre cette proposition [36], le Ministre de la Santé décide de ne pas poursuivre cette proposition et crée un groupe de travail regroupant de nombreux représentants du monde de l'addiction et de la prévention des risques. Il est mis en avant qu'il ne faut pas rendre plus difficile la substitution car cela pourrait renforcer le trafic : par manque de couverture sociale ou par stigmatisation lors des délivrances, les toxicomanes ont plus souvent recours au marché noir pour leur substitution. Il faut au contraire la rendre accessible au plus grand nombre en facilitant les conditions de délivrance pour les pharmacies afin qu'un plus grand nombre d'officines accepte de devenir pharmacie référente. Le 26 octobre 2006 marque la création de la « commission addiction » par arrêté du ministre de la santé et des solidarités, Xavier Bertrand. Elle a pour mission « *l'évaluation et l'amélioration des réponses aux besoins de prise en charge et d'accompagnement des personnes dans le champ des pratiques addictives* ». [37] Elle est présidée par le directeur général de la santé (actuellement Jean-Yves Grall) et le directeur général de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (maintenant appelé directeur général de l'offre de soins, Jean Debeaupuis). La commission se réunit chaque trimestre en séance plénière et remet un rapport à Xavier Bertrand afin de faire avancer la politique de prise en charge des addictions.

o. La discorde des laboratoires

Initialement tenus par le laboratoire RB, les droits de commercialisation du Subutex en France ont été cédés à Schering-Plough en 1997 (un pourcentage du chiffre d'affaire doit cependant être reversé à RB).

En mars 2006, le laboratoire Arrow met sur le marché son générique. Mais il se rend compte que les ventes du générique ne décollent pas. En novembre, il porte plainte auprès de l'Autorité de la concurrence contre le laboratoire Schering-Plough : « Schering-Plough aurait, d'une part, adopté une politique de fidélisation des médecins prescripteurs et des pharmaciens par l'établissement de liens d'exclusivité avec ces derniers et, d'autre part, dénigré auprès de ces mêmes acteurs Buprénorphine Arrow ».

En décembre 2007, l'Autorité de la concurrence examine les faits : « *en août 2007, soit seize mois après la commercialisation du générique Arrow, sa part de marché se situe autour de 6% en volume, le total des parts de marché des deux génériqueurs n'atteignant pas 13%* » [38] Elle condamne dans un premier temps Schering-Plough à faire une déclaration dans deux journaux spécialisés (le quotidien du médecin et le moniteur du pharmacien) afin de rétablir la vérité et de réaffirmer la bioéquivalence des génériques vis-à-vis du princeps. Puis, en décembre 2013, Schering-Plough est soumis à une sanction financière allant jusqu'à 15,3 millions d'euros. [39]

p. Le lancement de la Suboxone

Contrairement aux Etats-Unis (où elle est approuvée par la FDA en même temps que le Subutex en 2002, et où elle semble désormais majoritairement utilisée [40]), elle obtient une AMM européenne en 2006, puis elle est lancée au Royaume-Uni (janvier 2007) et en Allemagne (mars 2007). La France a sa propre histoire : novatrice dans sa lancée précoce du Subutex, elle se montre en retard pour la Suboxone. Etant un pays avec de nombreuses contraintes de mise sur le marché, le dossier est longuement étudié avant d'obtenir toute accréditation. De plus, son lancement est fortement critiqué par les associations de consommateurs : pour les militants, la Suboxone (surnommé « Subutex inshootable ») n'est pas un progrès dans la prévention des risques car elle pousse les toxicomanes injecteurs à se tourner à nouveau vers les produits du marché noir et à renouer potentiellement avec des pratiques à risque. [41]. Elle est considérée comme une nouvelle spécialité qui va servir à « punir » les usagers qui détournent la buprénorphine. Pour le laboratoire, il s'agit plutôt d'un atout pour la prise en charge de l'addiction : une nouvelle spécialité qui s'ajoute aux deux molécules disponibles afin que les praticiens et les patients puissent avoir plus de choix dans le TSO. Ce n'est ainsi qu'en janvier 2012 que la France va accueillir la Suboxone. [42]

De plus, l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) constate de nombreuses défaillances avec la buprénorphine : trafics, abus, atteintes hépatiques et endocardites, troubles fœtaux et néonataux dues à des

expositions pendant la grossesse. Elle décide donc de renforcer la surveillance en lançant un suivi national de pharmacovigilance (suivi et signalements des effets indésirables par les professionnels de santé) et d'addictovigilance. [43]

En mars 2012, le Subutex subit un changement de conditions de délivrance et devient un médicament assimilé stupéfiant. Cette nouvelle classe combine l'appartenance à la liste I des substances vénéneuses et l'appartenance partielle à la réglementation des stupéfiants (sans pour autant avoir le statut de stupéfiant). Sa délivrance n'est pas accompagnée d'une inscription à la balance des stupéfiants (entrée/sortie) et son stockage ne doit pas être sécurisé. [44]

q. Le plan gouvernemental 2013 – 2017

Récemment, le gouvernement a mis en place un plan de lutte contre la drogue et les conduites addictives 2013 – 2017 avec la MILDT.

Ce plan s'établit selon trois axes [45] :

- Fonder l'action publique sur l'observation, la recherche et l'évaluation :

L'approche de la compréhension des addictions a évolué ces dernières années, notamment grâce à l'étude des facteurs environnementaux, génétiques, sociaux... Il devient primordial d'acquérir de nouvelles connaissances dans le domaine de l'addiction afin de pouvoir évoluer dans la prise en charge des patients.

- Prendre en compte les populations les plus exposées pour réduire les risques et les dommages sanitaires et sociaux :

On assiste à une banalisation de la consommation de stupéfiants à l'adolescence, période à laquelle se fait la maturation cérébrale. Il est évident que la pénalisation n'est pas suffisante pour empêcher la drogue chez les jeunes ; il faut désormais éduquer les adolescents aux risques et aux dommages, leur expliquer les dangers. Les parents ont ainsi un grand rôle dans cette prévention à travers le dialogue. Outre les jeunes, il a été observé une plus grande vulnérabilité aux attitudes addictives lorsque le niveau socio-économique est plus faible. Il est nécessaire que les professionnels de santé aillent à la rencontre de ces populations et rendent les TSO plus accessibles.

- Renforcer la sécurité, la tranquillité et la santé publique en luttant contre les trafics et contre toutes les formes de délinquance liées aux consommations de substances psychoactives :

Une coopération internationale est la clé de la lutte contre le trafic, car les voies maritimes et aériennes sont de plus en plus utilisées. De plus, le développement du trafic de stupéfiant par internet (693 sites en ligne en janvier 2012, 314 en janvier 2011 et 170 en janvier 2010) pousse les pouvoirs publics à renforcer la surveillance et la collaboration avec les gestionnaires du monde virtuel (fournisseurs d'accès internet, fabricants...)

La politique anti-drogue s'axe désormais beaucoup plus sur une prise en charge précoce. L'accent est mis sur une valorisation de la santé des enfants et des adolescents. Le développement des consultations de jeunes consommateurs montre bien qu'avec le soutien des familles, il est possible d'intervenir avant que l'addiction se mette véritablement en place. Le rôle des parents se révèle être primordial, puisque ce sont les premiers interlocuteurs. Ils doivent insister sur la communication enfant-parents pour que la drogue ne soit plus un sujet tabou (sans pour autant rendre le sujet banal, les limites doivent être fixées). Les jeunes doivent être responsabilisés, il faut leur expliquer les diverses conséquences de la prise de substances illégales (autant à court terme qu'à long terme). Il est aussi essentiel de montrer aux adolescents qu'ils ne sont pas isolés dans leurs problèmes, et que le système sanitaire peut les aider à se reprendre en main ou se réinsérer socialement et professionnellement.

Le gouvernement souhaite avoir recours à des campagnes de prévention visant de façon plus spécifique les adolescents, « *en intégrant l'état de connaissance sur leurs facteurs de réception, en particulier leur difficulté à apprécier le risque à long terme, leur capacité à développer des stratégies d'évitement, et leur désintérêt pour les discours culpabilisant et moralisateur.* » Le message doit passer par les réseaux sociaux qu'ils utilisent aujourd'hui, et sous une forme qui leur parle ; « *les stratégies de contre-publicité et de la télévision du réel, comme par exemple le témoignage* ».

3. La Suisse

A la fin des années 1960, l'héroïne est une substance de plus en plus consommée en Europe de l'ouest. La Suisse est particulièrement touchée par l'augmentation, malgré une politique anti-drogue très stricte. Devant l'ampleur du phénomène (environ 10 000 injecteurs de drogues en Suisse en 1985), elle prend très tôt des mesures afin de ne pas rejeter de la société les toxicomanes. [46]

En 1986 se crée un café à l'intérieur du centre de santé de Berne. Il est initié par les professionnels de santé eux-mêmes afin que les usagers de drogues puissent se réunir, parler, échanger avec des travailleurs sociaux. Ceci permet de réduire la consommation de drogue dans les lieux publics : les toxicomanes peuvent venir s'injecter leurs produits à l'intérieur de ces cafés, avec l'accord des travailleurs sociaux qui tentent de modifier les pratiques à risque et donnent des conseils. Le phénomène prend une telle ampleur que le café est renommé salle d'injection supervisée avec le soutien des politiques et de la police, à condition que tous les usagers admis soient majeurs et que cela ne devienne pas un lieu de trafic. Tout le monde est gagnant : les usagers peuvent consommer leurs substances dans un endroit propre avec du matériel à usage unique et à l'abri de la population (qui n'est pas mécontente de voir diminuer la fréquentation des scènes ouvertes).

En 1991, la politique fédérale des 4 piliers est mise en place : Prévention, Thérapie et réhabilitation, Réduction des méfaits et des risques, Répression et contrôle.

Pendant ce temps-là, dans le centre-ville de Zurich, la scène ouverte de Platzspitz Park ne fait qu'augmenter et les usagers affluent de toute l'Europe. Il n'y a plus aucun moyen de contrôle : les injections sont publiques, le matériel est laissé sur place, les conditions d'hygiène et d'injection sont déplorables, les usagers meurent d'overdose dans le parc, au milieu de tout le monde. En 1985, on estime que 38% des injecteurs sont atteints du VIH. Le projet ZIPP-AIDS (Zurich Intervention Pilot Project – AIDS) de l'Office fédéral de la santé publique permet la distribution, lors de sa première année, de 7 millions de seringues, 2,8 millions d'aiguilles, 8 millions de cotons imbibés d'alcool et 1,3 million de sachets de pommade pour la protection des veines. Les volontaires interviennent lors d'overdose, vaccinent contre l'hépatite B et sont à l'écoute des usagers. Ils s'aperçoivent, à la surprise de tous, que Platzspitz n'est pas seulement fréquenté par des sans-abris, mais aussi par des personnes socialement intégrées, avec famille et travail. La criminalité est en hausse et la population suisse des alentours est touchée. La scène ouverte de Platzspitz Park est fermée et les usagers se déplacent un peu plus loin. On comprend alors qu'il ne faut plus seulement se contenter de fermer les scènes ouvertes mais il faut procéder à l'ouverture concomitante de salles d'injection supervisée, au développement de programmes d'échange de seringues et de programme de substitution à la Méthadone.

La première salle d'Europe ouvre à Bern en 1986 : on y trouve des bonnes conditions d'hygiène, un lien avec les services de santé, l'absence des forces de l'ordre, ainsi qu'un repas et une douche. Puis treize salles vont suivre dans sept autres villes

suisses. Les usagers ne sont plus réduits à leur addiction mais ils sont considérés comme des citoyens à part entière. En 1987, 2 000 patients appartiennent à un programme Méthadone. [47] En 1994 on voit apparaître des recherches cliniques sur le traitement de substitution avec prescription d'Héroïne (HAT : Heroin-Assisted Therapy). Ce TSO consiste en la prescription et l'administration d'héroïne dans de strictes conditions, après un échec du programme Méthadone.

En 1997, le parti conservateur suisse SVP (*Schweizerische Volkspartei*) souhaite faire interdire les salles d'injection, les HAT et les programmes Méthadone. Un referendum est organisé afin que le peuple donne son avis. Le résultat parle de lui-même : 70% des électeurs votent en faveur du maintien de ces mesures. Un second referendum en 1999 permet de légaliser complètement les HAT, avec un résultat de 54% en faveur de la mise en place du nouveau TSO. Il devient un traitement régulier mais limité en nombre et règlementé. En 2006 on compte 23 centres de traitement dont 2 pénitentiaires avec 1293 patients. Malgré la méfiance des autres pays d'Europe, les résultats sont présents :

- en 1985 : 68% de primo-infections de VIH
- en 1997 : environ 15%
- en 2009 : environ 5%

La Suisse peut compter sur ses habitants pour progresser dans le domaine de l'addiction. Comme dans les autres nations, les opinions politiques divergent mais la population arrive à se mettre d'accord pour faire avancer la politique de Santé

Publique. L'expérience suisse est un modèle pour les autres pays européens. Il n'y a pas besoin de durcir les lois et de pénaliser les usagers, puisque cela ne fait que déplacer le problème. Il s'agit plutôt d'accompagner l'utilisateur et de le replacer au centre de sa substitution, en lui permettant de choisir l'option qui lui correspond le mieux.

III. L'addiction

1. Les structures cérébrales

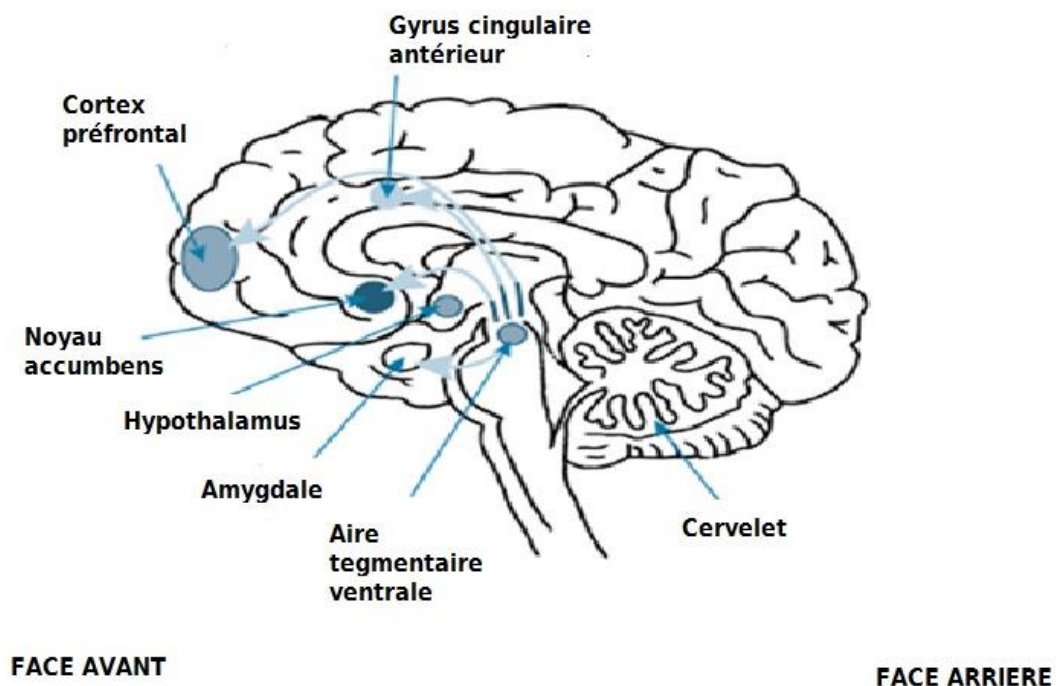


Fig 6 - Le système de récompense et les structures cérébrales [48]

a. Le Cortex préfrontal

Constituant 29% de la totalité du cortex, il se situe tout en haut de la pyramide hiérarchique du cerveau. Il est tenu au courant en temps réel de l'environnement et des événements grâce aux cortex sensoriel. C'est là où s'élaborent les décisions, les prises de conscience, l'organisation temporelle et l'anticipation des actes. Il contrôle les structures corticales et sous-corticales.

On distingue trois parties : le cortex préfrontal dorsolatéral (aire de Brodmann) qui est en charge des fonctions exécutives, le cortex préfrontal orbitaire qui contrôle les impulsions, les comportements sociaux et moraux puis le cortex préfrontal cingulaire antérieur qui concerne la motivation, l'attention, la régulation émotionnelle et l'intentionnalité.

b. L'Hippocampe

Il est le « centre de la mémoire déclarative », le lieu de la mémoire immédiate, là où se rangent et s'analysent tous les événements du quotidien. Il nous permet de restituer les souvenirs avec leur contexte.

c. L'Amygdale

Il est le « centre de la mémoire émotionnelle », il agit comme un placard où sont rangées les émotions conditionnées à un événement. Il est au centre du circuit du stress.

d. Le Thalamus

Il agit comme premier relai des afférences sensorielles : il les filtre et les transmet aux autres structures. Il est lié au Cortex préfrontal car entre les deux structures se trouvent des boucles : une boucle cingulaire (intentionnelle, motivationnelle), une boucle orbitaire (contrôle de l'impulsivité, de l'humeur et des comportements sociaux) et une boucle dorsolatérale (anticipation et élaboration de plans).

e. Le Striatum, Pallidum et Noyau Accumbens

Ce sont les noyaux de la motricité extrapyramidale avec le Pallidum, le Striatum (Noyau caudé et Putamen) et le Noyau Accumbens dit NAcc (rattaché à la partie ventrale du Pallidum). Ces noyaux sont sous la dépendance de la Dopamine, Ils auraient donc un lien avec le phénomène d'addiction. [49]

f. Les neurones

Un neurone est constitué d'un corps cellulaire, d'un axone et d'une terminaison neuronale. Il faut savoir que les neurones communiquent entre eux grâce aux neuromédiateurs qui sont libérés dans les fentes synaptiques (espace entre deux neurones) : on définit ainsi un neurone pré-synaptique et un neurone post-synaptique. Le neurone est une cellule excitable : lorsqu'il est excité, il envoie des potentiels d'action (signal électrique) le long de l'axone jusqu'à la terminaison afin de libérer un neurotransmetteur (signal chimique) dans la fente ; celui-ci va pouvoir aller se lier spécifiquement à un récepteur sur le neurone post-synaptique afin que la transmission du signal continue.

Une fois que le neuromédiateur s'est fixé sur son récepteur post-synaptique, il ne reste pas dans la fente : il peut être recapturé par le neurone pré-synaptique ou il peut être détruit.

Il existe de nombreux types de neurotransmetteurs (par exemple la sérotonine, la dopamine, l'acide γ -aminobutyrique GABA ou la noradrénaline), ce qui permet de les classer en fonction de leurs rôles.

2. Physiologie de l'addiction

a. Le système de récompense

Ce système est formé du circuit mésolimbique et du circuit mésocortical.

- Le circuit mésolimbique se compose de neurones dopaminergiques (qui synthétisent comme neuromédiateur la Dopamine DA). Ils ont leurs corps cellulaires au niveau de l'aire tegmentaire ventrale (ATV) et leurs axones vont, entre autres, jusqu'au NAcc, au cortex frontal et à l'amygdale. Ainsi, on peut obtenir un codage des informations différent selon les structures atteintes :
 - dans le NAcc, la DA code pour une sensation de plaisir ou de frustration
 - dans le système limbique sous-cortical et l'amygdale, la DA code pour des émotions positives ou négatives
 - dans l'amygdale et l'hippocampe, la DA permet la mémorisation du ressenti par rapport au contexte
 - dans le cortex orbito-frontal et préfrontal, la DA organise la sensation et la réponse.

Tout ce circuit permet d'associer à une expérience (et à son contexte) une réponse adaptée afin d'apprendre à l'éviter ou à la rechercher dans le futur. [50]

- Le circuit mésocortical, constitué du cortex préfrontal, du cortex orbito-frontal et du cingulum antérieur, possède un rôle dans la perception des émotions.

Il existe également des interneurons GABAergiques présents dans l'ATV qui assurent une inhibition de la voie dopaminergique (le GABA étant considéré comme un neurotransmetteur inhibiteur).

Son fonctionnement a été découvert lors des expériences du Professeur Wolfram Schultz à l'Université de Cambridge. L'activité des neurones dopaminergiques dans un cerveau de singe a été étudiée en fonction de divers stimuli. Tout d'abord, le Professeur a remarqué que l'activité des neurones à DA augmentait à chaque fois que le singe recevait une goutte de jus de pomme, puis revenait quelques secondes plus tard à son état basal. Puis il a étudié l'activité lorsqu'il allumait une lumière rouge juste avant la goutte de jus de pomme. Au fil du temps, le taux de DA augmentait transitoirement au moment de la lumière rouge et non plus au moment de la goutte de jus de pomme (où le taux de DA restait à l'état basal). Le singe percevait la lumière comme un signal annonciateur de plaisir (le jus de pomme). Enfin, il a mesuré l'activité dopaminergique lorsqu'il allumait la lumière sans donner de jus de pomme : la hausse était toujours présente au moment de la lumière mais lorsque l'absence de jus était constatée,

l'activité diminuait au lieu de retourner à un état normal, montrant bien la frustration du singe.

Pour résumer :

- si la récompense est perçue telle qu'elle est prévue, le niveau de DA reste le même.
- si elle est meilleure que celle anticipée, le niveau de DA augmente.
- si, au contraire, la récompense ne se manifeste pas ou si elle est décevante, le niveau de DA baisse et le sujet ressent de la frustration.

Ce phénomène permet l'apprentissage du plaisir/déplaisir selon les stimuli ; le cerveau pourra attribuer à chaque stimulus une réponse positive ou négative.

[51]

On peut également mentionner le rôle d'autres neurotransmetteurs comme la noradrénaline et la sérotonine qui sont des neuromodulateurs : ils permettent, selon les afférences sensorielles qui arrivent au cerveau, de moduler la réponse motrice en créant une sortie comportementale dopaminergique adéquate. Pour illustrer cela, prenons un exemple : lorsqu'un individu se trouve dans une situation de stress, les afférences sensorielles qui parviennent au cerveau engendrent une élévation du taux de noradrénaline. Mais la sérotonine, couplée

à l'état physiologique avec la noradrénaline, permet de freiner cette hausse afin que la sortie comportementale soit convenable vis-à-vis de l'environnement.

b. La dépendance d'un point de vue biologique

Dans les conditions physiologiques, le système de récompense fonctionne de manière à ce que le sujet subvienne à ses besoins de base (alimentation, reproduction, contact social). Ce fonctionnement normal est perturbé à partir du moment où les drogues sont consommées de manière régulière. L'effet de plaisir obtenu avec ces substances étant plus fort que celui obtenu avec des molécules endogènes, le sujet va privilégier la prise de substance illicite et ainsi on arrive à un cercle vicieux qui entretient la dépendance.

Face à cette rupture d'équilibre, le cerveau va tenter de retrouver son état basal en changeant certains mécanismes. Il est capable par exemple de diminuer le nombre de récepteurs à la surface d'un neurone ou de diminuer la quantité de neurotransmetteurs libérés. Dans notre cas, on peut voir une réduction du fonctionnement de la voie dopaminergique par diminution des taux de DA. Puis, à mesure que le système de récompense s'adapte à la chronicité de consommation de substances actives, les voies dopaminergiques vont se sensibiliser jusqu'à obtenir une réponse plus importante face aux drogues et une réponse plus faible aux molécules endogènes.

Une consommation régulière engendre aussi des modifications au niveau de l'anatomie du cerveau, comme par exemple une diminution de l'activité dans les régions préfrontales qui aurait pour conséquence une inhibition du contrôle des impulsions. Celle-ci serait propice au renforcement des comportements addictifs. Mais on peut aussi constater une diminution de la neurogénèse au niveau de l'Hippocampe et par conséquent de potentiels problèmes cognitifs (comme des maladies mentales, souvent retrouvées en co-morbidité avec les addictions). [52]

Les substances opioïdes prises chroniquement peuvent provoquer un découplage du duo sérotonine/noradrénaline (mentionné plus haut) : la sérotonine ne peut plus freiner la noradrénaline pour empêcher qu'elle ne monte trop haut et la sortie comportementale n'est plus adéquate. Le toxicomane n'est plus capable de contrôler ses émotions, les comportements qui en découlent ne sont plus raisonnés et les limites sont repoussées.

Les drogues activent le système opioïde endogène au niveau de l'ATV et du NAcc, induisant une hausse de la libération dopaminergique. Au niveau de l'ATV, on trouve des récepteurs μ sur des neurones GABAergiques au niveau pré-synaptique : une liaison sur ces récepteurs permet de diminuer la libération de GABA et de lever l'inhibition sur la DA. Au niveau du NAcc, on trouve des récepteurs μ et δ qui permettent une activation directe de la voie dopaminergique. Ces deux types de récepteur sont responsables de l'effet renforçant des drogues, c'est-à-dire qu'ils jouent un rôle dans le développement

de la tolérance et de la dépendance physique (même s'il est admis que l'effet renforçant des récepteurs δ serait surtout dû à une réaction croisée avec les récepteurs μ). [53]

c. Le mécanisme d'addiction selon les types de substances

- La Cocaïne

Elle empêche la recapture des catécholamines (Noradrénaline, Sérotonine et Dopamine); les neurotransmetteurs restent alors plus longtemps dans la fente synaptique et leur activité est augmentée. Un usage prolongé oblige le système cérébral à trouver une solution pour retrouver un équilibre et cela induit une hausse de 20% du nombre de récepteurs sur les neurones inhibiteurs.

- L'Héroïne

Elle se fixe sur les récepteurs opiacés endogènes pour réduire l'activité des neurones inhibiteurs, il n'y a donc plus de contrôle de l'activité dopaminergique. Le système de récompense n'est plus freiné, le cerveau perçoit cela comme un puissant signal positif d'apprentissage. Un usage prolongé conduit à une diminution de la sensibilité des récepteurs.

3. Addiction et psychologie

a. Le concept de dépendance

Selon le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème édition), la dépendance est définie comme une utilisation inadéquate d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une anxiété cliniquement significative, caractérisée par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois :

- Tolérance, définie par un des deux items suivants :
 - Un besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance
- Syndrome de sevrage, défini par un des deux items :
 - Syndrome de sevrage caractéristique de la substance
 - La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage
- Quantité ou durée de consommation plus importante que prévue
- Désir persistant ou efforts vains pour diminuer ou contrôler l'utilisation

- Beaucoup de temps passé à essayer de se procurer la substance (comme par exemple se rendre chez plusieurs médecins ou parcourir de longs trajets), à consommer la substance ou à récupérer de ses effets
- Réduction voire abandon des activités professionnelles, récréationnelles et sociales
- La consommation est poursuivie malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique qui a été causé ou exacerbé par la substance. [54]

Le patient dépendant doit continuer la prise de drogue pour prolonger les effets sans voir apparaître un syndrome de sevrage.

On peut distinguer deux types de dépendance :

- La dépendance psychique : compulsion de retrouver les effets de la drogue
- La dépendance physique : une abstinence engendre des manifestations physiques regroupées dans le terme de syndrome de sevrage. Il existe deux types de rémission selon le temps d'abstinence : précoce entre un mois et un an, et prolongée au-delà. Durant la rémission précoce, le taux de rechute est très élevé et il est nécessaire de maintenir un soutien psycho-social. On insiste surtout sur la dépendance psychique qui peut, ou non, être accompagnée d'une dépendance physique. [55]

b. Les origines

Les prémices de la notion d'addiction remontent aux années 1970 avec le psychologue américain Stanton Peel. Il sort en 1975 un livre intitulé *Love and Addiction* où il défend l'idée selon laquelle l'addiction n'est pas simplement liée à une variabilité individuelle. Il est nécessaire de prendre en compte l'environnement socio-culturel, qui conditionnerait les personnes à devenir dépendantes et entretiendrait par la suite les addictions : il parle d'une *addicted society*. Comme expliqué dans *Drogues, santé et société*, « *l'attrait pour le produit n'est donc pas tant suscité par le plaisir qu'on en retire, que par le fait que les effets psychotropes permettent d'engourdir un malaise ou un mal de vivre déjà existant.* » Il en résulte un lien pervers entre le toxicomane et son produit d'addiction : le produit prend l'ascendant sur la vie du consommateur, qui oriente toutes ses pensées et tous ses actes vers l'objet de sa dépendance. [56]

Plus précisément, l'addiction serait directement liée non pas au produit lui-même, mais à la sensation qui en découle et à ce qu'elle induit dans la vie du consommateur. Elle représente une échappatoire, un moyen d'esquiver les difficultés de la vie quotidienne puisqu'elle est prévisible et associée à une sensation plaisante. La personne addict est sûre que l'expérience lui apportera réconfort et elle peut s'appuyer sur elle pour ne pas être déçue (comme elle pourrait l'être d'une situation de la vie courante). [57]

c. Le rôle de Goodman

C'est en 1990 qu'un article va bouleverser le milieu de l'addiction. Le psychiatre britannique Aviel Goodman publie dans le *British Journal of Addiction* un article intitulé *Addiction : definition and implications* pour établir des critères d'éligibilité à une conduite addictive. Ainsi, l'addiction est définie comme « *un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives* » [58].

Il met au point une liste de 14 critères permettant d'évaluer les addictions :

- Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement
- Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement
- Plaisir ou soulagement pendant sa durée
- Sensation de perte de contrôle pendant le comportement
- Présence d'au moins cinq des neuf critères suivant :
 - Préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation
 - Intensité et durée des épisodes plus importantes que souhaitées à l'origine
 - Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement

- Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre ou à s'en remettre
- Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales
- Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement
- Perpétuation du comportement, bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou psychique
- Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement
- 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

- Plus d'un mois ou de façon répétée pendant une longue période

d. Le QMICA

Certains tests sont déjà beaucoup utilisés pour évaluer certaines addictions : on peut citer entre autres le test de Fageström pour le tabac et l'AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) pour l'alcool. Souhaitant généraliser la démarche, Greg

87

Décamps, Nicole Battaglia et Laetita Idier ont mis au point le QMICA (Questionnaire de Mesure de l'Intensité des Conduites Addictives). Il s'agit d'un outil qui a été construit d'après les 14 critères de Goodman (cités ci-dessus) afin d'évaluer et catégoriser les addictions, mais aussi d'étudier les potentielles co-addictions.

Le QMICA distingue douze thèmes différents répartis en deux types d'addiction :

Addictions comportementales	Addictions à des produits
Le sport	Le thé/café
La nourriture	Le cannabis
Les jeux de hasard	L'alcool
Les jeux vidéo	Les drogues dures
Internet	Les médicaments
Le travail	Le tabac

Cet outil permet d'illustrer le phénomène d'addictions compensatrices, très souvent constaté chez les patients dépendants. Les auteurs ont pu constater que le fait de réduire une addiction entraînerait parallèlement l'apparition d'une nouvelle addiction ou l'aggravation d'un comportement pathologique déjà existant. Ce phénomène permettrait de contrebalancer les effets négatifs du « sevrage » de

l'addiction principale et ainsi gérer les potentiels manques résultants. En plus, on peut voir se dessiner un profil commun à chaque addiction et une attitude propice au développement d'un comportement pathologique. Le QMICA prend la forme d'une succession d'items auxquels le sujet doit répondre grâce à un des sept degrés possibles d'affirmation allant de « pas du tout » à « absolument ».

Les auteurs ont soulevés à la suite de cette étude de nombreux points à améliorer concernant le questionnaire. Par exemple, dans le thème « drogues dures », les personnes interrogées peuvent avoir tendance à sous-estimer les produits qu'ils consomment et à ne pas les classer, à tort, dans la catégorie des drogues dures. De plus, il est nécessaire d'approfondir le phénomène d'addictions compensatrices afin de savoir si les addictions sont concomitantes ou d'apparition successive. [59]

Ce questionnaire reste une base très intéressante et il peut non seulement apporter un support aux professionnels de santé s'occupant des personnes dépendantes, mais il peut servir à dépister les addictions à leur début.

e. L'échelle de recherche de sensation de Zuckerman

Le psychiatre anglo-saxon Marvin Zuckerman a tenté de relier l'addiction et la recherche de sensation. Sous le nom de SSS (Sensation Seeker Scale), cette échelle regroupe quatre facteurs :

- Recherche de danger/aventure – attrait pour les sports et les conduites à risque, impliquant vitesse et danger.

- Recherche d'expérience – attrait pour des activités intellectuelles ou sensorielles.
- Désinhibition – attrait pour la boisson, l'alcool, les excès sexuels.
- Susceptibilité à l'ennui.

Selon le résultat, on obtient deux catégories : Low Sensation Seekers et High Sensation Seekers.

Ainsi, « *les personnes qui présentent un score élevé, sont les grands pharmacodépendants, les grands consommateurs d'alcool, les grands fumeurs, les auteurs de conduites à risques* » [60]. Ces personnes ont besoin de stimulations et de prises de risque afin d'avancer dans leur vie. Cette recherche de sensations fortes peut passer par la consommation de substances illicites.

f. Le modèle de Cloninger

Il établit que la personnalité d'un individu est la résultante de la combinaison de trois tempéraments (facteurs biologiques) :

- L'évitement du danger (sous la dépendance du système sérotoninergique)
- La recherche de la nouveauté (sous la dépendance du système dopaminergique)
- La dépendance à la récompense (relié au système noradrénergique)

- La persistance (*tendance d'un individu à poursuivre un comportement sans prendre en considération les conséquences de ce comportement*).

Pour moduler ces tempéraments, Cloninger ajoute 3 caractères (facteurs d'apprentissage) :

- L'autodétermination (*l'aptitude d'un individu à contrôler, réguler et adapter ses comportements pour faire face à une situation en accord avec ses valeurs et ses orientations personnelles*)
- La coopération (*individu tolérant, sociable, prêt à aider et compatissant*)
- La transcendance (*dimension spirituelle de la personnalité*)

Ainsi, les troubles de la personnalité sont caractérisés par des niveaux différents de tempéraments et de caractères. Par exemple, une note élevée au tempérament « évitement du danger » est retrouvée chez les individus atteints de troubles paniques. De même, la note du tempérament « recherche de nouveauté » serait élevée chez des individus narcissiques ou borderline. [61]

Il existe une multitude de modèles analytiques dans le domaine de l'addiction. Chacun a ses limites, on ne peut pas en garder un comme seule base de réflexion. Mais chacun apporte des idées et ils permettent à terme d'obtenir un modèle répondant aux exigences de tous.

4. Les facteurs de risque de l'addiction

Une addiction est la résultante du mélange de plusieurs facteurs de risque. Dans l'ouvrage *Toxicomanies et conduites addictives* (mentionné ci-dessus [60]), les évènements sont séparés en deux catégories : les facteurs de risque et les facteurs de protection.

FACTEURS DE RISQUE	FACTEURS DE PROTECTION
<p><u>Environnementaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Disponibilité des drogues - Pauvreté - Changements sociaux - Influence de la culture des pairs - Profession - Normes et attitudes culturelles - Politiques concernant les drogues, le tabac et l'alcool 	<p><u>Environnementaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Situation économique - Maîtrise des situations - Soutien social - Intégration sociale - Événements positifs de la vie
<p><u>Individuels</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Prédilection génétique (consommation au sein de la 	<p><u>Individuels</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Capacité à surmonter les difficultés

<p>famille)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maltraitance pendant l'enfance - Troubles de la personnalité - Structure familiale perturbée et personnalité dépendante - Mauvais résultats scolaires - Exclusion sociale - Dépression et comportement suicidaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Efficacité personnelle - Perception des risques - Optimisme - Comportements favorables à la santé - Capacité à résister à la pression sociale - Comportements bons pour la santé en général
--	--

Ces facteurs seront utiles par la suite lors de l'étude des patients au CSAPA de la Croix-Rousse, ils serviront de comparaison et permettront d'établir un profil type du patient mis sous Suboxone.

5. Les phases de l'addiction

a. La phase d'initiation (dite « lune de miel »)

Cette phase débute après le premier contact de la drogue par le patient. Elle diffère selon les personnes car elle peut être provoquée par l'appréciation de la substance elle-même ou par les effets subjectivement positifs qu'elle procure (ces effets étant variables selon si la personne est habituée à prendre des

drogues ou non). Ce premier contact se caractérise par un sentiment d'euphorie, de dépassement de soi, un effet anxiolytique et une exacerbation sensorielle. Le patient a l'impression d'avoir beaucoup plus confiance en lui, que ses capacités physiques et intellectuelles sont décuplées. Cela s'accompagne souvent d'une stimulation de la vigilance, de l'énergie ; la sensation de fatigue ne se manifeste plus, pouvant aller jusqu'à l'insomnie. Socialement, il est plus ouvert et ses inhibitions sociales sont diminuées. Mais ce premier contact peut aussi être associé, selon le contexte de prise et selon la personne, à des sensations peu agréables comme de l'anxiété, de l'irritabilité, de la tristesse.

Après que la substance ait agi (plus ou moins rapidement selon la molécule et la voie d'administration), on assiste à un phénomène de descente qui s'accompagne d'une inversion de toutes les sensations positives précédentes. Cela pousse le patient à consommer à nouveau la substance le plus rapidement possible, voire même à la prendre à intervalles réguliers afin de ne pas atteindre la phase de descente et à rester dans la phase de bien-être. On voit apparaître lors de cette phase la dépendance psychique. Durant cette période, le patient n'éprouve pas le besoin et surtout ne voit pas l'utilité de demander de l'aide à une tierce personne.

b. La phase d'entretien

Le patient n'apprécie plus la drogue, il en éprouve le besoin. On voit apparaître un état de manque permanent et une dépendance physique cette fois-ci. Le passage d'un état d'euphorie à un état dépressif de manière très rapide pousse le sujet à reprendre la substance en permanence. On peut définir le terme de craving : il s'agit du besoin ou de l'envie irrésistible et impérieux de consommer une substance psychoactive. Il peut être déclenché par divers stimuli, surtout environnementaux : avoir de l'argent sur soi, être dans un contexte de consommation (voir son dealer, côtoyer un autre consommateur, se trouver sur un lieu précis...), avoir des sensations désagréables (colère, déception, frustration...) ou positives (qui inciteraient la personne à prolonger son plaisir par la prise de drogue). Le patient a alors deux choix possibles : soit il consomme à nouveau la drogue pour faire diminuer immédiatement la tension liée au craving, soit il attend que la tension diminue d'elle-même (mais de façon beaucoup plus lente). C'est au cours de cette période que l'entourage du patient découvre l'existence de la consommation abusive. Il est tiraillé par la recherche continue de plaisir et la gestion du manque (qu'il gère souvent par la prise d'autres substances médicamenteuses comme par exemple des anxiolytiques). Cette phase se poursuit par une sensation de manque omniprésent, qui n'est alors même plus entrecoupé de phase de plaisir.

IV. Pharmacologie

1. Les récepteurs opioïdes

On distingue plusieurs types de récepteurs opioïdes : μ , κ , δ , σ . A l'origine, ils ont été nommés ainsi à cause de leur sélectivité pour certains opiacés ; μ sélectif de la morphine, δ sélectif de la leucine enképhaline et de la méthionine enképhaline, et κ sélectif de la ketocyclazocine [62].

Ils possèdent des caractéristiques structurales communes : sept domaines transmembranaires, une portion C-terminale intracellulaire et une portion N-terminale extracellulaire qui les rapprochent de la superfamille des récepteurs couplés à la protéine Gi/Go (appelés les RCPG) :

- la protéine Gi (i pour inhibiteur) inhibe l'adénylate cyclase et diminue la synthèse d'AMPc (Adénosine monophosphate cyclique)
- la protéine Go (o pour other) peut moduler l'activité de la phospholipase C, l'ouverture des canaux calciques ou potassiques.

Les séquences d'acides aminés de chaque récepteur seraient identiques à 60%. De plus, on retrouve des sites potentiels de N-glycosylation dans le domaine N-terminal des récepteurs μ , κ , δ et de palmitoylation au niveau du résidu cystéine du domaine C-terminal. [63]

Les domaines transmembranaires délimitent une cavité qui est utilisée comme site d'activation par les agonistes. Lors de leur fixation sur ce site, il y a rotation du troisième et du sixième domaine transmembranaire pour libérer le site de liaison de la protéine G. Celle-ci est constituée de trois sous-unités $G\alpha$, $G\beta$ et $G\gamma$. Deux positions sont possibles :

- lorsque le récepteur est inactif, les trois sous-unités sont liées entre elles et la $G\alpha$ fixe une molécule de Guanosine diphosphate (GDP)
- lorsqu'il devient actif, le GDP est phosphorylé en Guanosine triphosphate (GTP) ce qui provoque la séparation des sous-unités en deux groupes : d'un côté la $G\alpha$ -GTP et d'un autre $G\gamma$ - $G\beta$. [64] Les deux parties engendrent divers signaux comme l'ouverture des canaux K^+ , la diminution des canaux Ca^{2+} voltage dépendants et la diminution de la synthèse d'AMPc grâce à l'Adénylate cyclase. [65]

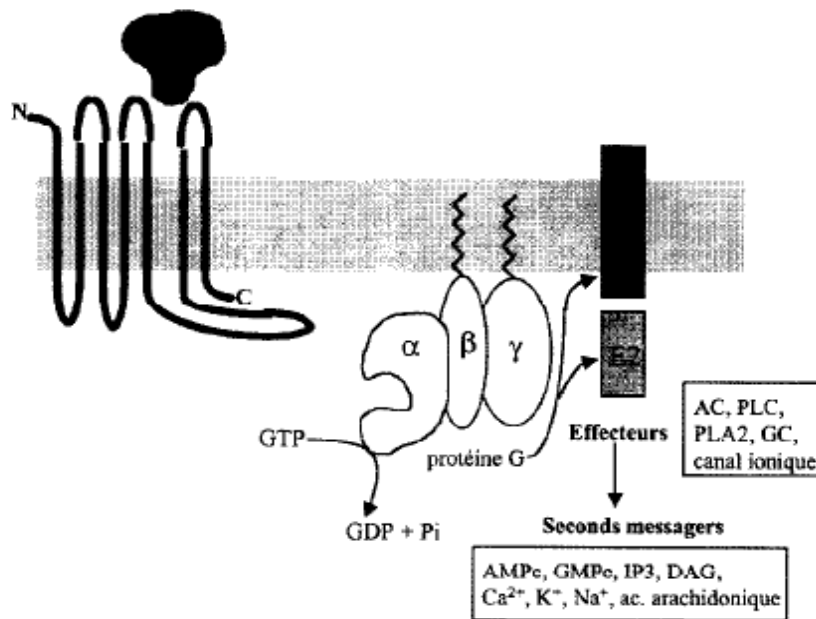


Fig 7 - Schéma d'un récepteur couplé à la Protéine G [66]

Afin d'inactiver le récepteur, il se produit une déphosphorylation par une GTPase de la $G\alpha$ -GTP en $G\alpha$ -GDP afin que cette dernière se réassocie à $G\beta$ - $G\gamma$ pour que la protéine G retrouve son état basal. Il y a alors phosphorylation sur des résidus Sérine/Thréonine de l'extrémité C-Terminale du récepteur par une kinase spécifique (la GRK pour G protein-coupled Receptor Kinase), suivie par la fixation d'une protéine, la β -arrestine, qui a pour effet la désensibilisation du récepteur par découplage récepteur/protéine G et l'internalisation de ce dernier (avec recrutement de deux molécules : la Clathrine et le complexe AP-2). Intervient alors la Dynamine qui ferme les puits de Clathrine afin de former une vésicule qui permet soit de diriger les récepteurs enfermés vers les lysosomes en vue d'une dégradation, soit de les

diriger vers des endosomes pour y être déphosphorylés puis recyclés dans un état actif à la membrane plasmique. [67]. Cette régulation dite négative est utile pour contrôler la durée d'activation du récepteur, elle est impliquée dans les phénomènes de désensibilisation et de tolérance.

Chaque type de récepteur a une action pharmacologique distincte [68] :

Récepteurs	Activation	Localisation préférentielle
μ	Analgésie Détrousse respiratoire Hypothermie Bradycardie Euphorie Myosis	Moelle Tronc cérébral
κ	Analgésie Effet sédatif	Moelle Tronc cérébral
δ	Dysphorie Convulsions Régulation des autres récepteurs	Tronc cérébral

σ	Absence d'analgésie Hallucinations Tachypnée Tachycardie Mydriase Nausées Dysphorie	Système limbique
---	---	------------------

a. Le récepteur μ

On peut le trouver dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire.

Le récepteur possède plusieurs variants (au moins 3 sous-types μ_1 , μ_2 et μ_3), ce qui expliquerait les différences inter-individuelles d'action des molécules agissant sur le récepteur μ . Certaines personnes sont plus sensibles à l'action de la Morphine (agoniste μ), ou présentent des effets indésirables (nausées, vomissements) alors que d'autres la tolèrent sans problème [69]. Ces récepteurs seraient globalement responsables de la tolérance et de la dépendance physique aux opiacés comme la morphine [70], de l'activité analgésique et du phénomène de récompense.

Il a été prouvé que seul le récepteur μ a un rôle dans l'attachement social [71] (et plus particulièrement dans la relation parent-enfant). Il aurait également un rôle dans

la sensibilité à la rejection sociale et à l'hédonisme [72]. Il réduirait la fréquence respiratoire.

Ce récepteur lie la β -endorphine (peptide endogène) avec une grande affinité. Elle agit comme un analgésique naturel, directement fabriquée par l'organisme (son précurseur est la POMC Proopiomélanocortine). Elle est souvent connue pour son rôle apaisant et relaxant après un exercice physique.

Son activation conduirait à une hyperpolarisation cellulaire par ouverture des canaux potassiques, tout comme le récepteur δ .

b. Le récepteur κ

On le trouve dans l'hypothalamus, la substance noire, l'aire tegmentaire ventrale et le noyau du tractus solitaire.

Il existerait 4 sous-types κ 1a, κ 1b, κ 2 et κ 3 [73]. Il a plus d'affinité pour les peptides endogènes qui dérivent de la prodynorphine et son activation conduit à une inhibition des canaux calciques.

Il va à l'encontre du rôle des récepteurs μ et δ . Son activation inhibe la transmission dopaminergique au niveau du système mésolimbique et cela permettrait une réduction des effets renforçateurs des opiacés. [74] Il produit par contre peu d'effet sur le tractus gastro-intestinal et sur la respiration.

c. Le récepteur δ

Ils sont surtout localisés au niveau du cortex, du striatum et des noyaux du pont.

Il y a 2 sous-types $\delta 1$ et $\delta 2$ [75]. La recherche quant aux effets de ces récepteurs a été longue puisqu'il a été difficile de trouver un agoniste sélectif, stable et ayant une bonne affinité (les principaux agonistes utilisés dans les études sont actifs sur les μ et les δ). Il a ainsi été trouvé le SNC80 qui aurait une action dans les douleurs chroniques, mais induirait une constipation et des convulsions à fortes doses. Par la suite, d'autres molécules ont été découvertes telles que SB-235863 qui diminue les douleurs inflammatoires et neuropathiques et Dval2-Ala5-Enk qui réduit la douleur due à un cancer des os. Il a été également montré que ce type de récepteur réduirait l'anxiété et atténuerait les états dépressifs. [76]

Il lie de façon privilégiée les enképhalines, et moins fortement les β -endorphines (les deux étant des peptides endogènes).

2. Les peptides endogènes

Il y a trois précurseurs des peptides endogènes : la proenképhaline (présente dans le striatum et dans de nombreux noyaux hypothalamiques), la prodynorphine (dont les dérivés sont en grande quantité au niveau de l'hippocampe, de la substance noire, du noyau accumbens) et la POMC (que l'on trouve essentiellement dans l'hypophyse).

Ces trois précurseurs donnent naissance à trois familles de peptides endogènes (encore appelés endomorphines) :

- La POMC donne la β -endorphine et des peptides apparentés
- La Proenképhaline A donne des enképhalines et des peptides apparentés
- La Prodynorphine (ou Proenképhaline B) donne les néo-endorphines et des dynorphines

a. La β -endorphine

C'est un peptide constitué de 31 acides aminés qui est surtout présent dans le système nerveux central et l'adénohypophyse. En effet, on retrouve son précurseur, la POMC, au niveau de l'Hypothalamus et du tronc cérébral, mais aussi dans les lobes antérieur et intermédiaire de l'adénohypophyse. La POMC est clivée pour obtenir l'ACTH (Hormone adrénocorticotrophine) et la β -LPH (lipotropine). Cette dernière donnera, en fraction faible dans le lobe antérieur et en totalité dans le lobe intermédiaire, la γ -LPH et la β -endorphine. La β -endorphine peut être par la suite acétylée en δ -endorphine, elle est alors presque inactive sur les récepteurs opioïdes. La β -endorphine non acétylée est au contraire un antagoniste très puissant.

b. Les enképhalines

La pro-enképhaline A est surtout présente dans la médullo-surrénale et dans le système nerveux central (une très large distribution qui indique une implication dans de nombreux systèmes tels que le système moteur extrapyramidal, le système neuro-endocrinien, respiratoire et cardiovasculaire). Sa séquence peptidique contient la séquence des endomorphines entourée par des acides aminés basiques qui donnera, après clivage, des peptides actifs. Une molécule de Pro-enképhaline A peut ainsi donner, entre autres, quatre molécules de Met-enképhaline, une molécule de Leu-enképhaline, une molécule de Met-enképhaline-Arg-Phe et une molécule de Met-enképhaline-Arg-Gly-Leu.

Les séquences sont présentées ci-dessous :

Met-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met
Met-enképhaline-Arg-Phe	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Phe
Met-enképhaline-Arg-Gly-Leu	Tyr-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu
Leu-enképhaline	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

c. Les dynorphines

La Pro-dynorphine est constituée de trois séquences de pentapeptides Leu-enképhaline entourées d'acides aminés basiques. Les clivages produisent divers peptides actifs tels que l' α -néo-endorphine, la β -néo-endorphine, la dynorphine A et la dynorphine B. Leurs séquences sont présentées dans le tableau ci-dessous : [77]

α -néo-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro-Lys
β -néo-endorphine	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu-Arg-Lys-Tyr-Pro
Dynorphine A	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu-Arg-Arg-Ileu-Arg-Pro-Lys- Ley-Lys-Trp-Asn-Asn-Gln
Dynorphine B	Tyr-Gly-Gly-Phe -Leu-Arg-Arg-Ileu

L'activité opioïde des peptides endogènes se trouve dans la séquence **Tyr-Gly-Gly-Phe** N-Terminale, et la portion C-Terminale permet d'orienter l'activité et l'affinité aux récepteurs : la β -endorphine agit préférentiellement sur les récepteurs μ et δ , les dynorphines et les néo-endorphines sur les récepteurs κ alors que la Met- et Leu-enképhaline ont une action favorisée sur les récepteurs δ et μ . [78]

Après action, ces peptides sont dégradés par des enzymes comme l'endopeptidase neutre (appelée néprilysine) qui coupe entre une Glycine et une Phénylalanine et l'aminopeptidase N qui coupe entre une Tyrosine et une Glycine.

3. Agonisme et antagonisme

Pour expliquer les différents rôles des molécules, il est nécessaire de définir certaines notions de pharmacologie moléculaire. Cette dernière permet d'expliquer les mécanismes d'action des molécules endogènes comme les endomorphines ou des molécules exogènes. Il faut ainsi prendre en compte non seulement la substance en tant que ligand, mais aussi sa cible : le récepteur. La liaison entre les deux engendrera des modifications chimiques et cela donnera naissance à une cascade d'événements.

- **L'agonisme**

Un agoniste est une substance qui se lie sur des récepteurs qui lui sont spécifiques afin de produire une réponse physiologique. On qualifie une substance médicamenteuse d'agoniste lorsqu'elle provoque un effet comparable à celui obtenu avec un médiateur endogène.

Il existe deux types d'agonistes :

- les entiers
- les partiels (ou agonistes-antagonistes).

On peut faire la distinction entre les deux grâce à la notion d'activité intrinsèque α : il s'agit de la capacité du ligand à produire un effet biologique après liaison avec son récepteur. Elle est égale à 1 pour un agoniste entier ou pur, car il produit un effet maximal après liaison. Elle varie entre 0 et 1 pour un agoniste partiel car il ne produit pas l'effet maximal (même en augmentant les concentrations).

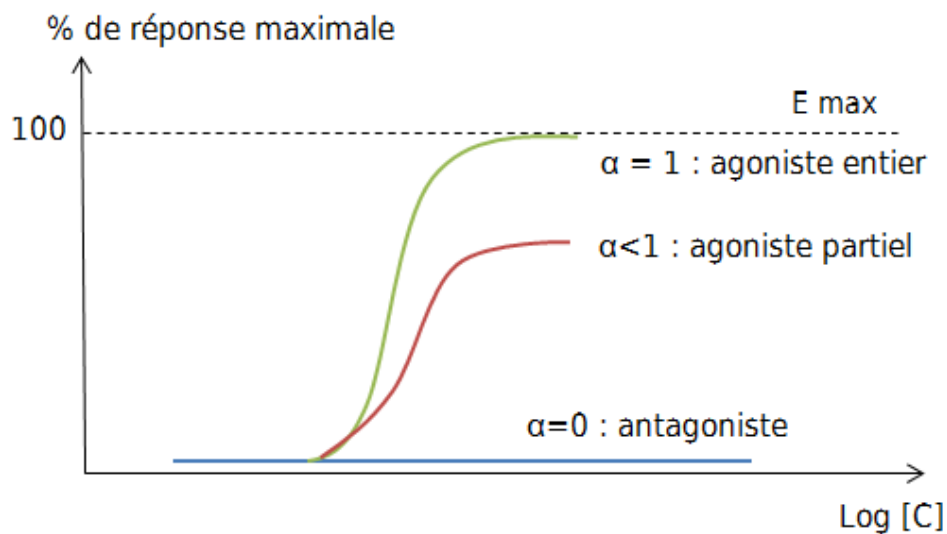


Fig 8 - Courbes effet-dose d'un agoniste entier, partiel et d'un antagoniste seul

La figure montre bien la différence entre les deux types d'agonistes : l'agoniste entier engendrera, après administration, un pourcentage de réponse de 100% (encore appelé « effet max ») alors que l'agoniste partiel donnera une réponse inférieure à 100%. Cet effet max caractérise l'efficacité de l'agoniste.

La courbe effet-dose permet de mettre en valeur la puissance de la molécule : on la repère grâce à l'EC50 ou DE50 qui est la concentration d'agoniste permettant d'obtenir 50% de l'effet max. Plus la DE50 est faible, plus la molécule est puissante.

L'affinité est la mesure de la force de liaison du ligand au récepteur. Elle est caractérisée par la constante de dissociation K_d . La valeur de K_d d'un ligand pour un type de récepteur est constante, quelle que soit la localisation.

- L'antagonisme

Un antagoniste seul n'a aucun effet physiologique, il se lie à un récepteur spécifique pour bloquer l'action de l'agoniste ou du médiateur endogène pour ainsi s'opposer à la réponse biologique. Si l'on administre un antagoniste après un agoniste, il y a ce qu'on appelle un effet de rebond ; par exemple, si l'on administre un antagoniste morphinique après un agoniste, il y aura un état d'hyperalgésie (sensibilité exacerbée à la douleur) plus intense que celui présent avant administration d'agoniste.

On distingue plusieurs types d'antagoniste :

- Le compétitif : il se fixe au niveau du site de liaison de l'agoniste pour bloquer la réponse physiologique. La liaison peut être réversible (inversée par de fortes doses d'agoniste) ou irréversible
- Le non compétitif : il se fixe sur un site de liaison distinct du site de liaison de l'agoniste

Puisqu'il ne produit pas d'effet propre, on doit comparer la courbe effet-dose de l'agoniste seul avec celle de l'agoniste en présence de l'antagoniste :

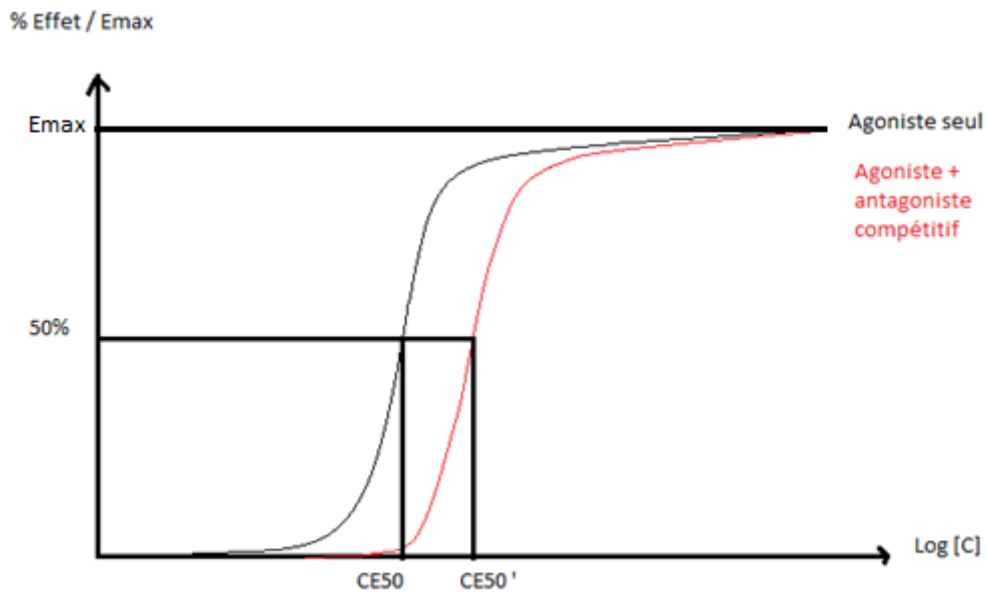


Fig 9 - Courbes effet-dose d'un agoniste et d'un agoniste + antagoniste compétitif

On remarque que la courbe agoniste+antagoniste compétitif est déportée vers la droite par rapport à celle de l'agoniste seul : La DE50 est plus grande (donc la puissance de l'agoniste diminue en présence de l'antagoniste) et l'efficacité reste la même.

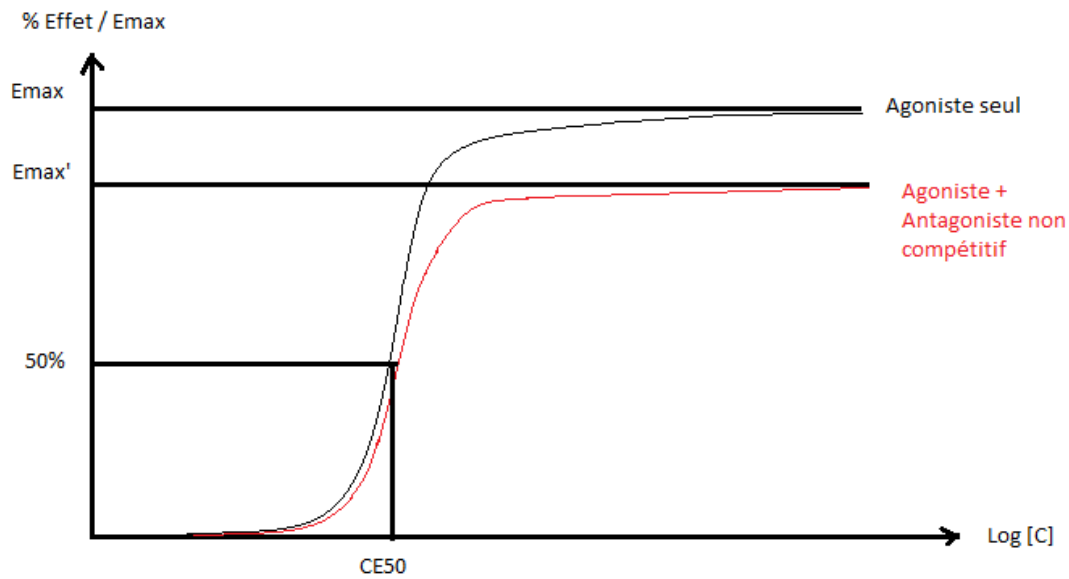


Fig 10 - Courbes effet-dose d'un agoniste et d'un agoniste + antagoniste non compétitif

Les CE50 des deux courbes sont identiques donc la puissance est inchangée. Mais l'effet max est diminué pour la courbe agoniste + antagoniste non compétitif donc on peut déduire que l'efficacité est moindre.

Par rapport à notre sujet, le principal intérêt d'un agoniste-antagoniste est qu'il a une courbe effet-dose de type cloche, c'est-à-dire qu'il existe un effet plafond qui lui permet de limiter la dépression respiratoire. En effet, l'activité maximale apparaît à partir d'une certaine dose et, au-dessus de celle-ci, elle reste constante. [79]

4. La naloxone

a. Présentation pharmacologique

La naloxone est un antagoniste opioïde de type compétitif. Elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques propres puisque c'est un antagoniste ; elle n'est utilisée que pour contrer les effets des morphinomimétiques en les remplaçant au niveau des récepteurs. Ainsi, elle est utilisée essentiellement pour contrer les effets indésirables des opioïdes (notamment la dépression respiratoire). Il s'agit d'un antidote lors des intoxications sévères et des overdoses. Elle ne se lie pas avec la même affinité selon les récepteurs opioïdes : le récepteur μ y est sensible (donc inhibé à faible dose), alors que le δ et le κ y sont résistants (la dose de naloxone doit être forte pour inhiber le récepteur).

La naloxone a une faible absorption par voie orale, d'où son utilisation dans la Suboxone : si la voie d'administration est respectée, elle n'interagit pas avec l'action de la buprénorphine. Il est nécessaire de préciser que l'absorption n'est quand même pas nulle, donc le ratio buprénorphine/naloxone doit être choisi avec précision afin que la naloxone n'agisse pas quand le comprimé est pris de manière appropriée. Par contre, après injection intra-veineuse, elle a un délai d'action de 30 secondes à 2 minutes et sa durée d'action est de 20 à 30 minutes. Elle est dégradée très rapidement selon un cycle entéro-hépatique. Il se produit une désalkylation avec réduction du groupe 6 céto et une glucuronoconjugaison. On obtient ainsi de

nombreux métabolites, dont le 2-naloxone-glucuronide. [80] Son élimination est principalement urinaire (70% en 72h). Sa demi-vie plasmatique est d'environ 1,2h.

Voie d'administration	Délai d'action	Durée de l'action
Intra-veineuse (IV)	30 sec – 2 min	20 – 30 min
Intra-musculaire (IM)	3 min	2h30 – 3h
Sous-cutanée (SC)	3 min	2h30 – 3h

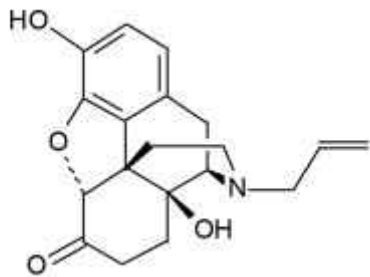


Fig 11 - Structure de la naloxone [81]

b. Les contre-indications

- Hypersensibilité à la naloxone
- Enfant de moins de 3 ans

c. Les effets indésirables

- A dose thérapeutique :

Agitation, anxiété, diarrhée, frisson, hypersudation, hypertension artérielle, irritabilité, nausées, vomissements, syndrome de sevrage, tachycardie, tremblement

- En cas de surdosage :

Agitation, douleur

d. Les interactions médicamenteuses

- Barbituriques : majoration de la dépression respiratoire
- Benzodiazépines : majoration de la dépression respiratoire

e. Grossesse et allaitement

La naloxone peut passer la barrière placentaire, elle doit être administrée seulement en cas d'urgence. Si la femme enceinte est dépendante aux opiacés, le bébé pourra souffrir d'un syndrome de sevrage pendant la vie foétale ou à la naissance.

Concernant l'allaitement, les informations ne sont pas suffisantes. Il est nécessaire d'agir avec précaution.

f. Spécialités disponibles

Pour le moment, il existe des formes IV, SC et IM et un adaptateur pour instillation nasale est possible.

En France, on peut trouver la spécialité Narcan 0,4mg/mL en ampoule injectable ainsi que des génériques produits par Aguetant ou Mylan. Elles sont sur Liste 1, une prescription médicale est donc requise et elles ne sont pas remboursées par la sécurité sociale.

Aux USA, il existe plusieurs formes galéniques du fait d'une plus large utilisation. Par exemple dans l'état de Washington, la loi autorise l'entourage d'un toxicomane ou le personnel soignant d'avoir en leur possession de la naloxone. [82] Cette situation s'inscrit dans les soins de premiers secours d'une overdose, au même titre qu'une seringue d'adrénaline en cas de choc anaphylactique chez des personnes allergiques.

Une nouvelle spécialité approuvée par la FDA a donc vu le jour : EVZIO, un dispositif d'auto-injection intra-musculaire (IM) de naloxone à 0,4mg. Le boîtier est doté d'explications visuelles (schémas) et d'instructions vocales, il a été spécialement conçu pour faciliter son usage par des personnes n'ayant pas de formation médicale.



Fig 12 - Spécialité Evzio [83]



1. Pull EVZIO from the outer case.

Do not go to Step 2 (do not remove the red safety guard) until you are ready to use EVZIO. If you are not ready to use EVZIO, put it back in the outer case for later use.



2. Pull off the red safety guard.

To reduce the chance of an accidental injection, do not touch the **black** base of the auto-injector, which is where the needle comes out. If an accidental injection happens, get medical help right away.

Note: The red safety guard is made to fit tightly. **Pull firmly to remove.**

Do not replace the red safety guard after it is removed.



3.

Place the black end against the middle of the patient's outer thigh, through clothing (pants, jeans, etc) if necessary, then press firmly and hold in place for 5 seconds.

If you give EVZIO to an infant less than 1 year old, pinch the middle of the outer thigh before you give EVZIO and continue to pinch while you give EVZIO.

Note: EVZIO makes a distinct sound (click and hiss) when it is pressed against the thigh. This is normal and means that EVZIO is working correctly. Keep EVZIO firmly pressed on the thigh for 5 seconds after you hear the click and hiss sound. The needle will inject and then retract back up into the EVZIO auto-injector and is not visible after use.



4.

After using EVZIO, the user should immediately seek emergency medical help.

If symptoms return after an injection with EVZIO, an additional injection using another EVZIO may be needed. Give additional injections using a new EVZIO auto-injector every 2 to 3 minutes and continue to closely watch the person until emergency help is received.

EVZIO cannot be reused. After use, place the auto-injector back into its outer case. Do not replace the red safety guard.

Fig 13 - Mode d'emploi d'Evzio [84]

On peut aussi trouver un kit complet contenant des ampoules de naloxone, des seringues (avec ou sans aiguille), des gants, des cotons imbibés d'alcool et surtout un dispositif innovateur permettant une administration intra-nasale : le MAD (Mucosal Atomization Device). [85] Il s'adapte sur une seringue sans aiguille et il permet une dispersion du liquide au niveau de la muqueuse nasale.

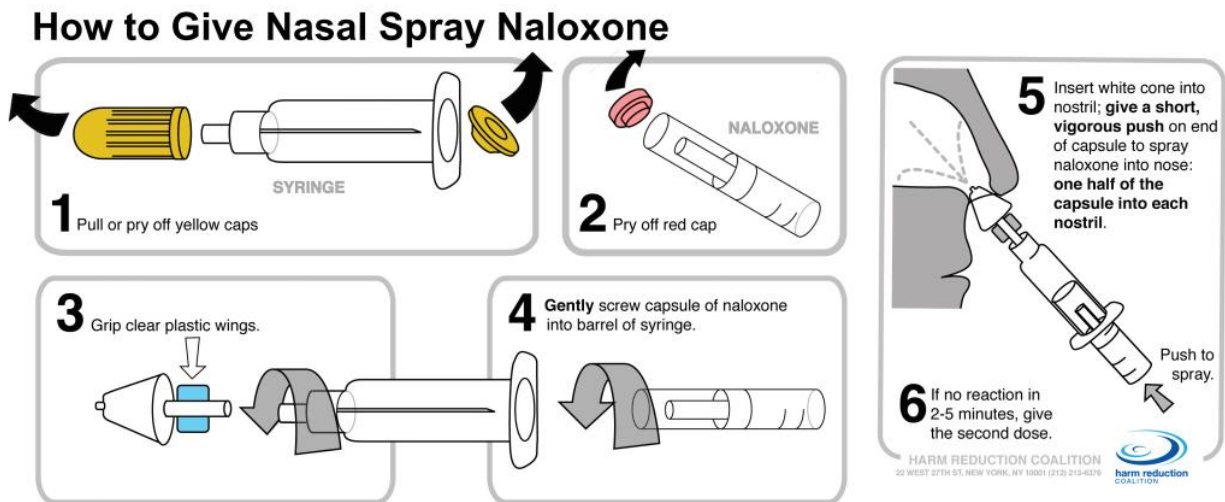


Fig 14 - Instillation nasale de la naloxone [86]

g. Conditions d'utilisation

L'administration IV, IM ou SC se fait à une dose variant de 0,4 à 2mg. Elle peut être renouvelée si besoin après 2 à 3 minutes.

La naloxone peut également être utilisée en perfusion lors d'une intoxication par un opioïde d'action prolongée comme la Méthadone.

h. Posologies

Les doses initiales varient de 0,4 à 2mg lors d'une administration IV. Mais les doses doivent être plus élevées (jusqu'à 6mg) dans le cas d'une voie nasale car la résorption est alors limitée.

Une forte dose peut induire un syndrome de sevrage ou des nausées/vomissements.

Au-delà de 10mg, une intoxication par des opiacés doit être écartée.

5. La Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

a. Présentation pharmacologique

Cette molécule est un morphinique semi-synthétique qui dérive de la Thébaïne. Structuralement, la buprénorphine est très proche de la Morphine. Ainsi, pour obtenir la buprénorphine à partir de la Morphine, on passe par une molécule intermédiaire appelée oripavine.

Afin de passer de la Morphine à l'oripavine, il y a tout d'abord substitution d'un radical hydroxyle (-OH) par un radical méthoxyle (-OCH₃) au niveau du C6, puis ajout d'une double liaison en C8-C14 et déplacement d'une double liaison du C7-C8 au C6-C7.

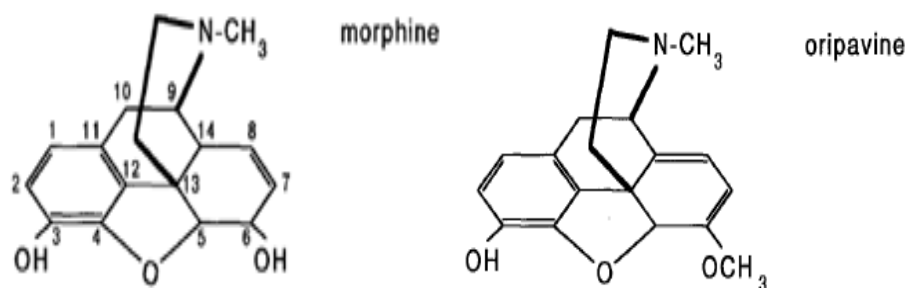


Fig 15 - Similitudes structurales entre la Morphine et l'Oripavine [87]

Puis, afin d'obtenir la buprénorphine, on ajoute un radical cyclopropyle (-C₃H₅) sur le N-CH₃ et une nouvelle chaîne latérale en C7 et il y a saturation du cycle C6-C14.

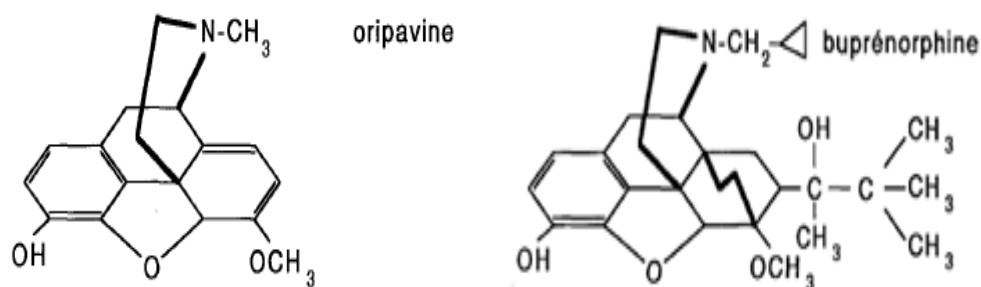


Fig 16 - Similitudes structurales entre l'Oripavine et la Buprénorphine [87]

Elle a différentes activités selon le récepteur : elle agit comme un agoniste partiel sur les récepteurs μ et comme un antagoniste sur les récepteurs κ (à faible dose l'effet sur le μ s'impose, mais à forte dose l'antagonisme sur le κ l'emporte sur l'agonisme du μ).

Son activité d'agoniste partiel lui confère un intérêt majeur : elle limite les effets indésirables comme par exemple la dépression respiratoire (elle possède un effet plafond pour des doses de 15-20 $\mu\text{g}/\text{kg}$, même s'il n'est pas atteint en pratique clinique car il est accompagné de forts effets indésirables [88]). Cela lui procure une certaine sécurité pharmacologique, d'où sa délivrance moins contrôlée. Elle possède une grande affinité pour les récepteurs μ (donc il y a de fortes chances pour qu'elle soit à l'état lié et il est difficile de la déplacer du récepteur) mais une faible activité intrinsèque.

La buprénorphine, prise par voie orale, subit un important effet de premier passage hépatique : une N-désalkylation (par le cytochrome P450 3A4) pour donner la N-désalkylbuprénorphine (métabolite agoniste μ de faible activité intrinsèque) et une glycuconjugaison.

Lorsqu'elle est prise par voie sublinguale, sa biodisponibilité est estimée entre 15 et 30% et sa concentration maximale est atteinte 90 min après administration. Sa demi-vie est de 2 à 5h.

Elle possède une forte liposolubilité ce qui lui confère une large diffusion à travers la barrière hémato-encéphalique (BEH) et donc un passage rapide dans le système nerveux central.

Son délai d'action varie selon le mode d'administration :

Voie d'administration	Délai d'action	Durée de l'analgésie
Intra-veineuse	5-10 min	6-8h
Intra-musculaire	90 min	
Sublinguale	90 min-3h	6-9h

Elle est éliminée en majorité dans les fécès par excrétion biliaire des métabolites obtenus par glycuconjugaison, et en petite fraction dans les urines.

Chez une personne naïve de tout traitement par la buprénorphine, elle peut produire des effets subjectifs (sédation, euphorie) qui sont dose-dépendants jusqu'à une dose maximale où ils se stabilisent. Elle donne aussi un myosis (diminution du diamètre de la pupille), une dépression respiratoire, une diminution de la motricité intestinale et une rétention urinaire.

Chez des patients ayant déjà pris des substances opiacées, des effets indésirables peuvent survenir surtout pendant la phase d'induction du TSO, comme des étourdissements, de la sédation, de la somnolence, de la dysphorie, des nausées et des céphalées. Ils tendent à disparaître progressivement à mesure que le patient stabilise son traitement. L'augmentation des doses se fait par paliers afin d'éviter tout surdosage (qui se manifeste souvent par de la constipation, des céphalées, de la sédation et des nausées) : il est nécessaire d'attendre la disparition des effets indésirables pour passer au palier supérieur. [89]

Elle serait responsable d'une plus faible dépendance physique que les agonistes purs. Il faut une plus grande dose de naloxone pour entraîner un syndrome de sevrage après la prise de buprénorphine (en comparaison avec la Méthadone).

b. Les contre-indications

La buprénorphine possède quelques contre-indications : [90]

- Hypersensibilité à la buprénorphine ou à l'un de ses excipients

- Enfant de moins de 15 ans
- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Intoxication aiguë à l'alcool ou delirium tremens
- Association à la Méthadone ou tout analgésique morphinique de palier III
- Association à tout médicament contenant de l'alcool ou de la naltrexone

c. Les effets indésirables

Il faut noter les effets indésirables qui peuvent se manifester : [91]

Fréquents (>1/100, <1/10)	Insomnie, céphalées, évanouissement, vertiges Hypotension orthostatique Constipation, nausées, vomissements Asthénie, somnolence, sueur
Rares (>1/10000, <1/1000)	Hallucinations Dépressions respiratoire
Autres effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché	Hypersensibilité (rash, urticaire, prurit, œdème de Quincke) Elévation des transaminases, hépatites

	ictériques Réactions locales septiques (mésusage par administration IV)
--	--

d. Les interactions médicamenteuses

- La Méthadone et les analgésiques morphiniques de palier III (Morphine, fentanyl, nalbuphine) : blocage compétitif des récepteurs qui entraînerait un syndrome de sevrage et une diminution de l'analgésie
- Naltrexone : apparition d'un syndrome de sevrage
- Analgésiques de palier II (codéine, tramadol) : majoration de la dépression respiratoire, altération de la vigilance, apparition d'un syndrome de sevrage
- Alcool : majoration de l'effet sédatif
- Dépresseurs du système nerveux central (benzodiazépines, dérivés morphiniques, antidépresseurs, antihistaminiques sédatifs, anxiolytiques, neuroleptiques) : majoration de la dépression respiratoire et altération de la vigilance
- Flunitrazepam (anesthésique) et clorazépate dipotassique TRANXENE (benzodiazépine indiquée dans la prévention et le traitement du delirium tremens lors du sevrage alcoolique et dans les manifestations anxieuses sévères) : elles entraînent une levée de l'inhibition chez les patients et peuvent provoquer des comportements violents avec amnésie antérograde

- Les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (les antifongiques azolés comme le kétoconazole KETODERM et l'itraconazole SPORANOX, les inhibiteurs de protéase utilisés dans le traitement du VIH comme le ritonavir NORVIR et le jus de pamplemousse): Inhibition du métabolisme de la buprénorphine par le CYP 3A4 et augmentation de la biodisponibilité pouvant engendrer un surdosage et une majoration des effets indésirables
- Les inducteurs du cytochrome P450 3A4 (les substances anti-épileptiques comme le phénobarbital GARDENAL, la carbamazépine TEGRETOL ou la phénytoïne DI HYDAN et la substance antibactérienne rifampicine RIFINAH) : Accélération du métabolisme de la buprénorphine et diminution de la concentration plasmatique avec réduction de l'efficacité

e. Grossesse et allaitement

La buprénorphine peut être prescrite pendant la grossesse, quel que soit le terme. Selon le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), elle et son métabolite actif (la Nor-buprénorphine) passent la barrière placentaire et on peut retrouver jusqu'à 50 à 65% des concentrations maternelles au niveau du fœtus. Une adaptation posologique est nécessaire dans certains cas pour que la molécule garde son efficacité.

Il faut garder à l'esprit que son utilisation au cours du dernier trimestre de grossesse peut engendrer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (irritabilité,

trémulations, cri aigu et/ou hypertonie) ou une dépression respiratoire à la naissance.

La buprénorphine est susceptible de passer dans le lait maternel. Les quantités étant faibles (selon le CRAT, « *l'enfant reçoit (en mg/kg) environ 1% de la dose maternelle* » [92]) et la buprénorphine ayant une faible biodisponibilité per os, l'allaitement est possible pendant le traitement maternel.

f. Spécialités disponibles

Le comprimé de Subutex existe en quatre dosages : le 0,4mg, le 2mg et le 8mg. Il est blanc, ovale, plat, aux bords biseautés avec un logo en forme d'épée sur une face et une gravure se trouve sur l'autre côté : « O4 » (0,4mg), « B2 » (2mg) ou « B8 » (8mg).

Le premier laboratoire à sortir le générique est Arrow en 2006, suivi de Merck en 2007.



Fig 17 - Comprimés de Subutex aux dosages 8mg, 2mg et 0,4 mg [93]

Il existe aussi la spécialité Temgesic, sous forme de comprimé sublingual (0,2mg) et sous forme d'ampoule injectable (0,3mg/mL).

Aux Etats-Unis, on peut trouver d'autres spécialités :

- le Buprenex : solution injectable IM ou IV dosée à 0,3mg/mL
- le Butrans : dispositif transdermique, disponible dans plusieurs dosages (5 ; 7,5 ; 10 ; 15 et 20 µg/h).



Fig 18 - Patch de Buprénorphine Butrans aux divers dosages [94]

g. Conditions d'utilisation

La prise sublinguale consiste à mettre les comprimés sous la langue et à attendre que la dissolution soit complète (5-10min en général). Il est important d'éviter tout ce qui peut amener une sécheresse buccale (certains médicaments comme par exemple les anti-histaminiques). Le cas échéant, il est possible de boire un verre d'eau ou mâcher un chewing-gum avant la prise de Subutex.

Si le patient est amené à prendre plusieurs comprimés en même temps, il est préférable de fractionner la prise et de mettre, au maximum, deux comprimés sous la langue.

Le patient doit prendre son traitement tous les jours (ou tous les deux à trois jours selon son schéma posologique) à la même heure. En cas d'oubli, il est déconseillé de doubler la dose suivante : en effet, la buprénorphine ayant une durée d'action supérieure à 24h, le patient peut théoriquement attendre la prise suivante à son heure habituelle. Toutefois, il est judicieux de signaler l'oubli à son médecin ou à son pharmacien.

h. Posologies

La dose maximale est fixée par l'AMM est de 16 mg/j.

En 2006, en moyenne, la dose moyenne de BHD est de 9,5 mg/j et en 2007 elle est de 8,9 mg/j. En 2011, l'OFDT estime la dose moyenne à 10,2 mg/j.

La dose journalière semble être sous-estimée par les études.

i. Les problèmes rencontrés

La BHD est hydrosoluble donc son injection est possible si elle est écrasée, filtrée, dissoute (dans la salive ou le jus de citron selon les pratiques), voire chauffée avant l'injection IV. [95]

Les comprimés de Subutex et ses génériques ont le même principe actif et une biodisponibilité similaire, mais ils peuvent varier dans leur composition en excipients. En 2014, une étude menée en France traite des différences d'excipients entre le Subutex et ses génériques et de leur possible rôle dans les complications somatiques en cas d'injections : [96]

- Le comprimé de Subutex avec du stéarate de magnésium
- Les comprimés génériques avec du stéarate de magnésium, du talc et de la silice colloïdale anhydre

De plus, on note la présence d'amidon de maïs dans les deux types de comprimé. Il s'agit d'un excipient ayant un rôle de liant entre les particules afin qu'elles restent agglomérées entre elles après la compression du comprimé. L'amidon, lorsqu'il est mis en solution aqueuse, se transforme en solution colloïdale opaque et visqueuse et recouvre les autres particules, rendant les résultats difficiles à interpréter. Néanmoins, l'étude montre que le talc et la silice colloïdale contenus dans les génériques sont insolubles et se retrouvent dans le mélange injecté même après filtration par du coton, et ils seraient responsables des complications suite aux injections.

Actuellement, les compositions des génériques ont été modifiées afin d'enlever le talc et la silice colloïdale (pour tous) et le stéarate de magnésium (pour la majorité des génériques) : [97]

Médicament	Liste des excipients
Subutex	Lactose, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique anhydre, citrate de sodium, stéarate de magnésium
Buprénorphine Mylan	Lactose monohydrate, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique anhydre, citrate de sodium, sodium stearyl fumarate
Buprénorphine Arrow	Lactose monohydrate, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique anhydre, citrate de sodium, sodium stearyl fumarate
Buprénorphine Biogaran	Lactose monohydrate, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique anhydre, citrate de sodium
Buprénorphine EG	Lactose monohydrate, mannitol, amidon de maïs, crospovidone, acide citrique anhydre, citrate de sodium, stéarate de magnésium , povidone, jaune orange S
Buprénorphine Sandoz	Lactose monohydrate, mannitol, amidon

	de maïs, povidone K30, acide citrique anhydre, citrate de sodium, sodium stearyl fumarate
Buprénorphine Teva	Lactose monohydrate, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique anhydre, citrate de sodium, sodium stearyl fumarate

Les conséquences cliniques les plus courantes de l'injection sont les infections (endocardites infectieuses, abcès, septicémies, méningites...) pouvant conduire au décès du patient. Ces complications sont dues à l'injection elle-même (partage de matériel, utilisation répétée de la même aiguille pour différents sites d'injection), ou au rituel d'injection (dissolution de la substance ou humidification de l'aiguille par la salive). La prise en charge s'avère parfois difficile à cause du mauvais état veineux des patients : l'antibiothérapie doit alors se faire per os ou grâce à une voie veineuse centrale. [98]

On retrouve dans la littérature des cas de nécroses digitales (dus à un vasospasme et à des thromboses artérielles).



Fig 19 - Nécrose digitale après injection intra artérielle de buprénorphine [99]

On trouve également des exemples de Livédo nécrotique, qui se définit par un érythème violacé en réseau dû à une stase sanguine au niveau des veinules dermiques, accompagnées d'ulcérations superficielles. Son origine serait attribuée à l'amidon de maïs présent dans tous les comprimés (Subutex et génériques). Lors d'une injection sous-cutanée, l'amidon engendrerait une réaction inflammatoire et une ulcération cutanée au point d'injection (où l'on peut retrouver les caractéristiques des particules d'amidon à la lumière polarisée). [100]

Toujours à cause des excipients, les injections répétées de Subutex au niveau des mains seraient susceptibles de donner lieu à ce que l'on appelle « le syndrome de Popeye » ou « syndrome des mains bouffies ». Il s'agit d'un lymphœdème des mains et des avant-bras : après une injection sous-cutanée au niveau du dos de la main (lieu privilégié car les veines y sont facilement accessibles), les impuretés ou les fragments d'amidon sont drainés et cela entraîne une occlusion lymphatique au long cours. La clinique parle d'elle-même car les mains et les avant-bras sont visiblement enflés ; les conséquences ne sont plus seulement esthétiques, les patients ont du mal à se servir

de leurs mains lors de simples actes de la vie quotidienne. De plus, ce syndrome est facilement reconnaissable et bien assimilé à la toxicomanie, de ce fait le patient ne peut pas dissimuler sa prise de drogue.



Fig 20 - Lymphoedème des mains et des avant-bras [101]

Quelle que soit la molécule utilisée, les TSO sont source de détournements, mésusages ou surconsommations. Les patients ont recours à l'automédication, fractionnent les prises de leur traitement, modulent les doses ou pallient les moments de manque par l'ingestion d'autres substances (médicaments, drogues...).

Les causes peuvent être diverses :

- Selon le profil pharmacologique des médicaments : plus une molécule a une biodisponibilité élevée, plus la réponse pharmacologique est grande et plus l'effet renforçateur positif au niveau du patient est important. Les biodisponibilités varient selon le mode d'administration, le profil pharmacocinétique de la molécule, le dosage. En l'occurrence, la

biodisponibilité de la buprénorphine en IV est beaucoup plus grande que celle de la buprénorphine prise per os. L'injection de buprénorphine provoque pharmacologiquement une réponse aiguë et rapide, et l'effet ressenti par le patient est plus intense que lorsqu'il prend son traitement par voie orale.

- Selon la dose prescrite : une étude française [102] a montré qu'une dose insuffisante de TSO serait un facteur prédictif de mésusage de la buprénorphine (notamment l'injection) et pousserait à la surconsommation (les patients pratiqueraient le nomadisme médical pour multiplier les prescriptions et les délivrances). La réponse pharmacologique n'est pas suffisante et le TSO ne remplit pas son rôle : le patient ressent un effet de manque et cela le pousse à surconsommer son traitement de substitution ou à rechuter ponctuellement.
- Une étude du sud-est de la France [103] a étudié les facteurs associés au sniff de la buprénorphine : majoritairement, on retrouve l'importance des habitudes de prise intra-nasale. Un rituel peut s'instaurer autour du sniff et les patients peuvent avoir du mal à s'en débarrasser. Dans certains cas, le rituel est même plus important que le sniff lui-même grâce à son effet apaisant. Un autre facteur évoqué est l'insatisfaction du traitement.

6. La Suboxone

a. Présentation pharmacologique

Cette spécialité est le mélange de buprénorphine et de naloxone. Les AMM de la Suboxone et du Subutex permettent de cerner la nuance d'utilisation entre les deux spécialités : « [...] la naloxone [est] un composant destiné à dissuader le mésusage du produit par voie intra-veineuse ». On comprend donc que la Suboxone s'adresse à une population surtout injectrice. Lorsque sa prise est faite par voie sublinguale (comme préconisée dans l'AMM), seule la buprénorphine agit afin de jouer son rôle de TSO. La naloxone n'agit que lorsque la Suboxone est prise par voie intra-veineuse : il se produit alors des effets antagonistes opiacés avec un syndrome de manque possible.

Les caractéristiques des deux composants ayant été décrites auparavant, il est inutile d'y revenir.

b. Les contre-indications

La Suboxone possède quelques contre-indications : [104]

- Hypersensibilité à la buprénorphine ou à l'un des excipients
- Insuffisance respiratoire

- Insuffisance hépatique : compte-tenu de l'importance de l'élimination hépatique (70%), des précautions doivent être prises chez des sujets ayant une atteinte hépatique (par exemple une adaptation posologique).
- Intoxication alcoolique aiguë
- Delirium tremens
- Enfant/Nourrisson
- Traitement par méthadone

c. Les effets indésirables

Très fréquents ($\geq 1/10$)	Insomnie, céphalées, constipation, nausées, hyperhidrose, sudation
Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Grippe, infection, pharyngite, rhinite, anxiété, dépression, diminution de la libido, nervosité, pensée anormale, migraine, sensation vertigineuse, hypertonie, paresthésie, somnolence, trouble lacrymal, hypertension, vasodilatation, toux, douleurs abdominale, diarrhée, dyspepsie,

	prurit, rash, urticaire
Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Infection du tractus urinaire et vaginal, trouble des lignées sanguines, appétit diminué, hyperglycémie, hyperlipidémie, rêves anormaux, agitation, apathie, humeur euphorique, hostilité, convulsion, hyperkinésie, conjonctivite, myosis, angor, palpitation, hypotension, asthme, dyspnée, ulcération buccale, décoloration de la langue, rétention urinaire, alopecie, acné, sécheresse cutanée, aménorrhée

d. Les interactions médicamenteuses

Elles sont similaires à celles du Subutex.

e. Grossesse et allaitement

Les données n'étant pas suffisantes, toute utilisation chez la femme enceinte est déconseillée. Toute administration peut engendrer une dépression respiratoire voire un syndrome de sevrage chez le fœtus ou le nouveau-né. Si le traitement doit être continué pendant la grossesse, il est préférable de n'utiliser que la buprénorphine seule, le relai se faisant à la même posologie. Face au manque d'étude quant à l'excrétion de la naloxone dans le lait maternel, il est de plus préférable d'éviter l'allaitement au cours d'un traitement par Suboxone.

f. Spécialités disponibles

Il existe deux dosages de la Suboxone : le 2mg/0,5mg et le 8mg/2mg. Le premier chiffre correspond à la proportion de buprénorphine et le second au dosage de naloxone.

Les comprimés sont blancs et de forme hexagonale biconvexe. Une épée est gravée sur un côté, et un sigle « N2 » ou « N8 » de l'autre côté (selon le dosage). Les comprimés de 2mg sont de taille plus petite que les 8mg. Les comprimés de Suboxone sont pris de la même manière que les comprimés de Subutex, nous ne reviendrons donc pas dessus.



Fig 21 - Comprimés de Suboxone dosés à 2 et 8 mg [105]

Depuis août 2010, une nouvelle forme galénique est arrivée sur le marché américain.

Il s'agit de films sublinguaux :



Fig 22 - Films sublinguaux de Suboxone [106]

Il existe plusieurs dosages :

Table 1. Comparison of Available SUBOXONE Sublingual Film Strengths by Dimensions and Drug Concentrations.			
SUBOXONE sublingual film unit strength (buprenorphine/naloxone)	SUBOXONE sublingual film unit dimensions	Buprenorphine Concentration % (w/w)	Naloxone Concentration % (w/w)
2 mg/0.5 mg	22.0 mm x 12.8 mm	5.4	1.53
4 mg/1 mg (2 times the length of the 2 mg/0.5 mg unit)	22.0 mm x 25.6 mm	5.4	1.53
8 mg/2 mg	22.0 mm x 12.8 mm	17.2	4.88
12 mg/3 mg (1.5 times the length of the 8 mg/2 mg unit)	22 mm X 19.2 mm	17.2	4.88

Fig 23 - Comparaison entre les différents dosages de films sublinguaux de Suboxone

[107]

Chaque film est enveloppé dans une pochette individuelle, avec une ouverture conçue pour résister aux enfants. Une nouvelle galénique implique une autre manière de l'utiliser : [108]

- Plier selon les pointillés et déchirer selon la fente ou couper en suivant la flèche :



Fig 24 - Ouverture des pochettes de film sublingual de Suboxone [109]

- Boire un peu d'eau afin d'humidifier la bouche et de faciliter la dissolution du film sublingual.
- Tenir le film entre deux doigts par les coins externes

- Placer le film sous la langue comme montré ci-dessous :



Fig 25 - Placement du film sublingual de Suboxone sous la langue [110]

- Si le dosage implique la prise de deux films, il faut positionner le second film sur le côté opposé. On peut mettre maximum deux films simultanément sous la langue. S'il est nécessaire d'en prendre un troisième, attendre que la dissolution totale des deux premiers avant de mettre le suivant.



Fig 26 - Placement de deux films sublinguaux Suboxone sous la langue [111]

- Laisser les films à leur place jusqu'à ce que la dissolution soit complète

En juillet 2013, une nouvelle spécialité est approuvée par la FDA : Zubsolv. Il s'agit toujours d'un mélange buprénorphine/naloxone, mais elle diffère de la Suboxone en plusieurs points :

- Le goût mentholé
- La taille plus petite
- La proportion de chaque substance dans un comprimé
- Une plus grande biodisponibilité

Il existe 5 dosages différents (portion de Buprénorphine/portion de Naloxone) :

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

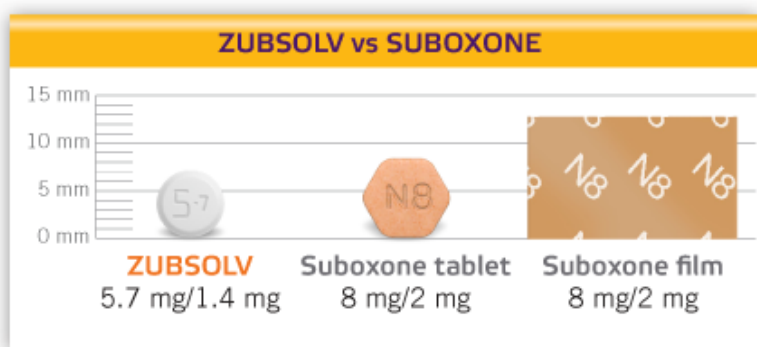


Fig 27 - Comparaison des tailles entre les comprimés de Zubsolv, de Suboxone et du film sublingual [112]

Une étude menée aux Etats-Unis a ainsi pu prouver qu'une grande proportion des patients la préfère à la Suboxone. Les raisons invoquées sont surtout le goût plus agréable, une dissolution plus rapide et la plus petite taille.

Dans la continuité du film, une autre spécialité a été approuvée par la FDA dans le cadre des TSO en septembre 2014. Il s'agit d'un film buccal : Bunavail. La procédure est quasi similaire au film sublingual :



Fig 28 - Mode d'administration du film buccal Bunavail [112]

- Ouvrir le sachet en suivant les pointillés
- Humidifier l'intérieur de la joue avec sa langue ou boire un verre d'eau
- Tenir le film de façon à ce que l'écriture (BN2, BN4, BN6) soit orientée vers soi (car il s'agit de la face qui adhère à la muqueuse buccale)
- Presser avec le doigt le film sur l'intérieur de la joue pendant 5 secondes
- Le film adhère par la suite seul sur la joue, et il va se dissoudre peu à peu (il est recommandé d'attendre la dissolution totale avant de boire ou de manger)

- Si un second film est nécessaire, il doit être placé sur la face interne de l'autre joue

Il existe 3 dosages :

- 2,1mg buprénorphine/ 0,3mg naloxone
- 4,2mg/0,7mg
- 6,3mg/1mg

La biodisponibilité de la Bunavail paraît meilleure que celle de la Suboxone. En effet, on trouve une équivalence entre la Bunavail 4,2mg/0,7mg et la Suboxone 8mg/2mg (comprimé), avec une exposition moindre à la naloxone pour Bunavail. [113]

g. Posologies

La dose initiale est 2 à 4mg/j (si les besoins sont plus forts, il est possible d'augmenter le dosage jusqu'à 8mg/j). Puis on augmente les posologies par paliers successifs en fonction de la clinique jusqu'à atteindre une dose d'entretien. La posologie maximale est de 24mg/j. [114]

7. La Méthadone

a. Présentation pharmacologique

Cette molécule est un opiacé de synthèse de nom chimique 6-diméthylamino-4,4-diphényl-3-heptanone. C'est un mélange racémique de la forme (R)-Méthadone et de

la forme (S)-Méthadone. La (R)-Méthadone possède un plus fort pouvoir analgésique et un meilleur pouvoir de déplacement de la naloxone par rapport à la (S)-Méthadone. Elle agit comme un puissant agoniste morphinique au niveau des récepteurs μ (mais son affinité pour ce type de récepteur est moins importante que celle de la morphine) et elle inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Sa forte liposolubilité lui confère une bonne absorption per os. Sa détection dans le sang après prise orale dépend du patient car chez les patients dépendants aux opiacés, la vidange gastrique peut être ralentie. En moyenne, elle est détectable au bout de 15-45 min. Il faut entre 2,5 et 4h afin de voir le pic plasmatique apparaître. Sa demi-vie d'élimination varie de 15 à 25h ce qui permet une prise journalière et, lors d'un arrêt, un syndrome de manque apparaît dans les 36 à 48h.

La Méthadone subit une importante métabolisation hépatique par les cytochromes 3A4 et 2D6 et elle sert de substrat à la glycoprotéine P intestinale, ce qui limite son absorption. Sa biotransformation conduit à trois métabolites éliminés dans les fèces et à neuf métabolites d'élimination urinaire, dont un composé peu actif, le 2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (autrement appelé EDDP). Il est intéressant de noter que la Méthadone agit également comme inducteur du CYP3A4 donc elle favoriserait, du moins au cours des premiers mois de prise, son propre métabolisme. Cette propriété est responsable des variations inter-individuelles au cours de l'induction du traitement de substitution par la Méthadone. [115]

b. Contre-indications

La Méthadone est contre-indiquée dans certains cas : [116]

- Age inférieur à 15 ans
- Insuffisance respiratoire
- Hypersensibilité à la méthadone
- Traitement en cours par agoniste-antagoniste morphinique (comme par exemple la buprénorphine)

c. Effets indésirables

La Méthadone peut être responsable d'effets indésirables tels que :

- Constipation
- Nausées/vomissements
- Encombrement bronchique
- Hypersudation
- Myosis
- Troubles de l'érection et du cycle menstruel
- Troubles uro-génitaux

d. Les interactions médicamenteuses

- Médicaments torsadogènes (anti-arythmiques de classe Ia et III, certains anti-histaminiques, certains neuroleptiques)
- Morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine)
- Naltrexone
- Sultopride
- Consommation d'alcool
- Médicaments inducteurs/inhibiteurs du CYP 3A4
- Les médicaments sédatifs (analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antitussifs morphiniques) : majoration de la dépression respiratoire et dépression du système nerveux central

e. Grossesse et allaitement

Le passage placentaire de la Méthadone est important, à hauteur de 60% des concentrations maternelles. Il est cependant possible de l'utiliser tout au long de la grossesse, avec adaptation posologique si nécessaire.

Tout comme avec le Subutex, un syndrome de sevrage peut survenir chez le nouveau-né, de quelques heures à quelques jours après la naissance.

L'allaitement est également envisageable (selon le CRAT, « *l'enfant reçoit environ 3% de la dose maternelle (en mg/kg) »*).

f. Spécialités disponibles

La Méthadone est disponible sous forme de sirops, à divers dosages :

- Méthadone AP-HP 5 mg/ 3,75 mL
- Méthadone AP-HP 10 mg/7,5 mL
- Méthadone AP-HP 20 mg/15 mL
- Méthadone AP-HP 40 mg/ 15 mL
- Méthadone AP-HP 60 mg/ 15 mL

On peut également la trouver sous forme de gélules :

- Méthadone AP-HP 1 mg
- Méthadone AP-HP 5 mg
- Méthadone AP-HP 10 mg
- Méthadone AP-HP 20 mg
- Méthadone AP-HP 40 mg

g. Conditions d'utilisation

La méthadone doit être prise tous les jours, si possible à la même heure le matin : sa demi-vie est longue mais il faut que le patient soit imprégné en continu. Si la Méthadone est prise plus tard que d'habitude, sa concentration plasmatique peut être trop faible et le patient peut présenter des signes de sous-dosage.

La forme gélule ne doit pas être ouverte, croquée, mâchée ou écrasée. Elle est avalée avec un verre d'eau. Le sirop quant à lui doit être bu directement après l'ouverture du flacon, puis jeté immédiatement après.

h. Posologies

Du fait de son profil d'agoniste pur, il est nécessaire que le patient ne prenne plus de substance depuis au moins 12h avant toute prise de Méthadone. Le médecin débute le TSO par des faibles dosages (10 à 40 mg/jour), puis augmente par palier de 10 mg jusqu'à ce que le patient soit stabilisé et qu'il ne ressente pas de signe de sur- ou sous-dosage :

Signes de surdosage	Signes de sous-dosage
<ul style="list-style-type: none">• Euphorie• Myosis	<ul style="list-style-type: none">• Irritabilité• Anxiété

<ul style="list-style-type: none"> • Bâillements et somnolence • Altération de la vigilance • Nausées et vomissements • Dépression respiratoire • Mouvements anormaux de la tête 	<ul style="list-style-type: none"> • Craving • Diarrhées et nausées • Crampes et douleurs musculaires • Tachycardie • Hypersudation • Rhinorrhées
---	---

La posologie d'entretien varie de 60 à 100 mg/jour, avec une posologie moyenne de 80 mg/jour.

V. Histoire des CSAPA

1. LES CSST : Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes

Depuis 1992, le terme de CSST regroupe toutes les structures de soins destinées aux usagers de drogues. Leur financement provient de l'Etat et de collectivités indépendantes (MILDT et autres associations).

Ils peuvent être gérés par des associations, par des établissements de santé publics ou par l'Etat lui-même. Dans les deux premiers cas, ils sont sous la direction du préfet

du département avec qui ils passent une convention qui fixe les budgets, les postes mis à disposition... La convention est limitée à un an, et elle peut être reconduite tacitement, sous la décision du préfet, si le centre respecte son projet thérapeutique et ses objectifs, et si son activité restait significative.

Leurs missions sont fixées par le décret n° 92-590 du 29 juin 1992 : [117]

- *La prise en charge médico-psychologique du toxicomane*
- *La prise en charge sociale et éducative du toxicomane, qui comprend l'aide à l'insertion ou à la réinsertion*
- *L'accueil, l'orientation et l'information des toxicomanes et de leurs familles*
- *Le sevrage, ainsi que l'accompagnement du sevrage lorsqu'il est réalisé en milieu hospitalier*
- *Le soutien à l'environnement familial*

Ils sont également soumis à certaines obligations : élaboration de projets thérapeutiques, rédaction chaque année d'un rapport d'activité...

En 1998, les CSST obtiennent de nouvelles responsabilités. Le lien avec la médecine de ville doit être renforcé afin que le relai CSST-médecin généraliste puisse se faire facilement. La politique de soin doit aussi s'axer un peu plus sur la prévention et la réduction des risques. La prise en charge doit également désormais tenir compte des potentielles (et très courantes) polyconsommations ainsi que des nouvelles substances et nouveaux procédés d'administration. [118]

Il existe trois types de structure :

- Les centres de soins en ambulatoire : ils sont nommés « CSAPA ambulatoires ». Tous les usagers sont acceptés, l'accueil est pluridisciplinaire (psycho-social et médical) et les TSO sont donnés en ambulatoire. L'utilisateur n'est pas marginalisé, les professionnels l'encadrent afin qu'il retrouve un équilibre socio-professionnel.
- Les centres avec hébergement collectif : ils sont nommés « centres thérapeutiques résidentiels » ou « CSAPA avec hébergement ». Le financement initial venait de l'Etat, il provient depuis les années 2000 de la Sécurité Sociale. L'objectif est toujours une prise en charge pluridisciplinaire mais les toxicomanes sont encadrés afin de retrouver un équilibre personnel (tâche difficile à réaliser en ambulatoire). Ces dispositifs s'adressent à des toxicomanes avec une forte dépendance, et/ou vivant dans un milieu défavorisé, et/ou ayant des problèmes de santé annexes. Le fonctionnement se base sur les avantages de la vie en communauté : le centre procure un lieu sûr dans lequel tous les patients peuvent partager leurs expériences et s'entraider. Chacun évolue à son propre rythme, les plus avancés montrent la voie à ceux qui ont des difficultés. [119]
- Les centres de soins en milieu pénitentiaire : les prises en charge se font directement dans les prisons.

Il existe aussi les ATR (Appartements Thérapeutiques Relais), gérés par les CSAPA, qui permettent d'accueillir les usagers en grande difficulté financière et/ou dans une situation sociale trop instable ou incompatible avec un TSO. Les patients peuvent y séjourner de quelques mois à deux ans maximum.

2. Les CSAPA : les Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

La loi du 2 janvier 2002 permet de réunir juridiquement les CCAA (Centre de Cure Ambulatoire pour l'Alcool) et les CSST pour créer les CSAPA: l'addiction à l'alcool et l'addiction aux drogues ne sont plus séparées. Le patient est alors pris en charge dans son intégralité et non plus selon la substance consommée. Un CSAPA peut faire le choix de se spécialiser dans une substance précise (par exemple alcool ou drogues), mais la prise en charge des patients doit aussi inclure les autres produits associés.

Les missions des CSAPA sont énumérées dans le décret n° 2007-877 du 14 mai 2007 [120] :

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

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

L'accueil doit être facilité par la situation géographique du centre (importance du maillage territorial), l'amplitude horaire (devant convenir à tous les types de patient), la confidentialité (respect de l'anonymat, espace privé). L'accueil concerne autant le patient lui-même que son entourage.

Les « Consultations Jeunes Consommateurs » (CJC) ont été développées en 2004 par le ministère de la Santé et la MILDECA (Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives). Le but est de repérer chez les adolescents les signes précoces favorisant les addictions. La consultation ne concerne pas seulement les jeunes (elle peut inclure l'entourage et la famille) et elle ne se limite pas à certains produits (elle est ouverte aux autres addictions : jeux vidéo, internet...). La démarche n'est pas forcément spontanée, elle peut être initiée par des tiers : la justice, la famille, le milieu scolaire ou un professionnel de santé. Le produit le plus représenté est le cannabis, très largement consommé chez les adolescents.

3. Les CAARUD

Ces Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues ont été créés par la loi du 9 août 2004 (article L.3121-5 du code de la santé publique).

Ils ont comme missions : [121]

- a) *L'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé pour usagers de drogues*
- b) *Le soutien aux usagers dans l'accès aux soins*
- c) *Le soutien aux usagers dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle*
- d) *La mise à disposition de matériel de prévention des infections*
- e) *L'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers*
- f) *Le développement d'actions de médiation sociale*

Les CAARUD ont un rôle dans la prévention directe des infections virales (VIH, VHB, VHC...) en mettant à disposition du matériel d'injection stérile, en apportant des conseils pour éviter les situations à risque et en enseignant les bonnes pratiques d'injection.

4. Le CSAPA de la Croix-Rousse

Historiquement, on retrouve un lien entre addiction et infections virales. C'est cela qui permet d'expliquer que le CSAPA est une unité du service d'Hépatologie/ Gastro-entérologie de l'hôpital de la Croix-Rousse. Nous allons nous intéresser au

fonctionnement du CSAPA en 2012, période pendant laquelle l'étude de cette thèse s'est déroulée.

Le premier contact du patient est réalisé à partir de l'entretien d'accueil, fait par les infirmiers du service, spécialisés en addictologie. Lors de ce rendez-vous, le patient est interrogé sur son contexte social (tout en gardant à l'esprit que la prise en charge peut se faire anonymement si le patient le souhaite), sa situation professionnelle et familiale, l'historique de son addiction (avec toutes les substances qu'il a pu prendre au cours de sa vie), la direction dans laquelle il veut orienter sa prise en charge... A l'issue de cela, une fiche est remplie et mise dans le dossier patient, afin que les médecins et infirmiers puissent y avoir recours par la suite si nécessaire. Les infirmiers représentent aussi le lien du patient avec le Centre : ils se chargent de la délivrance quotidienne de Méthadone, des soins et des prélèvements sanguins/urinaires, de la gestion des patients (et certains peuvent se montrer difficiles à gérer). Les nombreux retards, oublis et désistements font partie de la vie quotidienne du Centre.

Le patient est alors orienté, s'il désire toujours continuer, vers un médecin spécialisé. L'équipe médicale ne traite pas seulement l'addiction des patients, elle s'occupe aussi des soins somatiques avec les bilans sanguins, la mise à jour des vaccinations et les problèmes de santé annexes (du fait de la récurrence des rendez-vous au CSAPA).

Mais la prise en charge passe aussi par les psychologues. Ce rendez-vous est « obligatoire » pour le patient, il est indispensable au bon déroulement de la prise en charge. Le patient ne le voit pas forcément ainsi, il peut se montrer sur la défensive lorsque l'on aborde la dimension psychologique (en témoignent les nombreux retards et les absences récurrentes aux rendez-vous). Mais ce dernier peut, à long terme, assimiler le CSAPA à un lieu de confiance et y trouver le réconfort et le soutien nécessaires à la réussite du sevrage. Il est nécessaire pour le patient de faire un travail sur lui-même car l'addiction trouve souvent une origine dans les problèmes de l'enfance ou dans les troubles psychologiques.

Les assistantes sociales aident le patient à (re)trouver une situation professionnelle stable, une indépendance économique, un logement fixe... Les patients ont besoin d'encadrement et de conseils pour la mise à jour des droits (sécurité sociale, mutuelle, RSA, allocations familiales...).

La mise en place en mai 2012 de la consultation « Grossesse et Addictions » s'occupe spécifiquement de l'addiction durant la grossesse et après l'accouchement. L'encadrement médicamenteux, médical et psychologique est différent de celui d'un patient lambda. La grossesse est susceptible d'être une source de stress supplémentaire, susceptible d'empêcher le bon déroulement de la prise en charge. La prise de produits (licites ou illicites) a des répercussions sur le fœtus et il faut être très vigilant. La venue d'un nouveau-né et de nouvelles responsabilités peut aussi perturber la substitution.

Une fois par semaine, tous les professionnels du Centre se réunissent pour parler de certains cas compliqués et chacun apporte son expertise et son avis vis-à-vis du sujet.

La prise en charge s'élargit aux addictions sans produit (jeu pathologique, achat compulsif, dépendance affective et sexuelle), qui concernent de plus en plus de patients. Elles sont plus difficiles à mettre en évidence et plus difficiles à traiter.

Depuis 2015, un pharmacien est présent à temps partiel au sein du CSAPA.

5. Le principe d'un TSO

a. Le but

Les TSO sont prescrits avant tout pour traiter, de manière pharmacologique, la dépendance du patient. Ils agissent comme remplacement de l'héroïne pour qu'il n'y ait pas de sensation de syndrome de sevrage. L'héroïne, lorsqu'elle est administrée par voie IV, induit en alternance un effet immédiat et intense de flash euphorique, et un état de manque. Ces variations étant très rapides et très puissantes, ce sont elles qui lui donnent son fort potentiel addictif. La caractéristique clé d'un TSO est qu'il ne provoque plus ce flash d'euphorie et qu'il dure plus longtemps pour que l'effet soit stable dans le temps.

Il est essentiel de voir la prise en charge de l'addiction dans sa globalité : elle n'est pas seulement pharmacologique, elle est aussi psychologique, sociale et clinique. Les patients devenant couramment marginalisés lors de la dernière phase de la

dépendance, il faut reconstruire un cadre de vie pour maintenir une abstinence au long cours.

b. La mise en place

- La phase d'induction

Elle a pour objectif l'arrêt de la consommation de la substance en cause en éliminant toute sensation de manque et en diminuant le craving. Un bilan préliminaire permet de voir le niveau de dépendance du patient, de la ou des substances consommées, de son cadre de vie, de son état de santé global. Le médecin doit instaurer une relation de confiance avec le patient, qui a souvent perdu toute relation avec les professionnels de santé.

Selon le niveau de dépendance dans lequel le patient est à son arrivée dans un programme de TSO, les besoins sont divers : ils peuvent être de soulager un état de manque devenu trop important, gérer une dépendance qui aurait pris le pas sur la vie sociale, gérer les potentielles complications médicales, diminuer ou arrêter complètement la consommation de drogue(s), maintenir une abstinence...

Les situations cliniques dans lesquelles peuvent se trouver les patients imposent un bilan de santé, un dépistage des pathologies associées (Hépatite B, Hépatite C, VIH, problèmes psychiatriques...). Chaque drogue présente des complications médicales possibles, dont voici quelques exemples : [122]

- Cannabis :
 - Bronchites chroniques
 - Cancers pulmonaires
 - Thromboses coronaires
 - Fausses couches spontanées
 - Augmentation de la photosensibilité ophtalmique

- Cocaïne :
 - Troubles du rythme cardiaque
 - Thromboses artérielles et veineuses
 - Risques d'AVC
 - Lésions et infections de la voie nasale
 - Infections virales, bactériennes, et sexuellement transmissibles
 - Avortements spontanés

- Héroïne :
 - Infections virales, fongiques, bactériennes, dermatologiques
 - Arthrites
 - Pneumopathies
 - Endocardites
 - Risques d'AVC

- Nécrose cutanée

On peut citer le modèle de Prochaska et Di Clemente (1982) qui regroupe les six étapes du changement : [123]

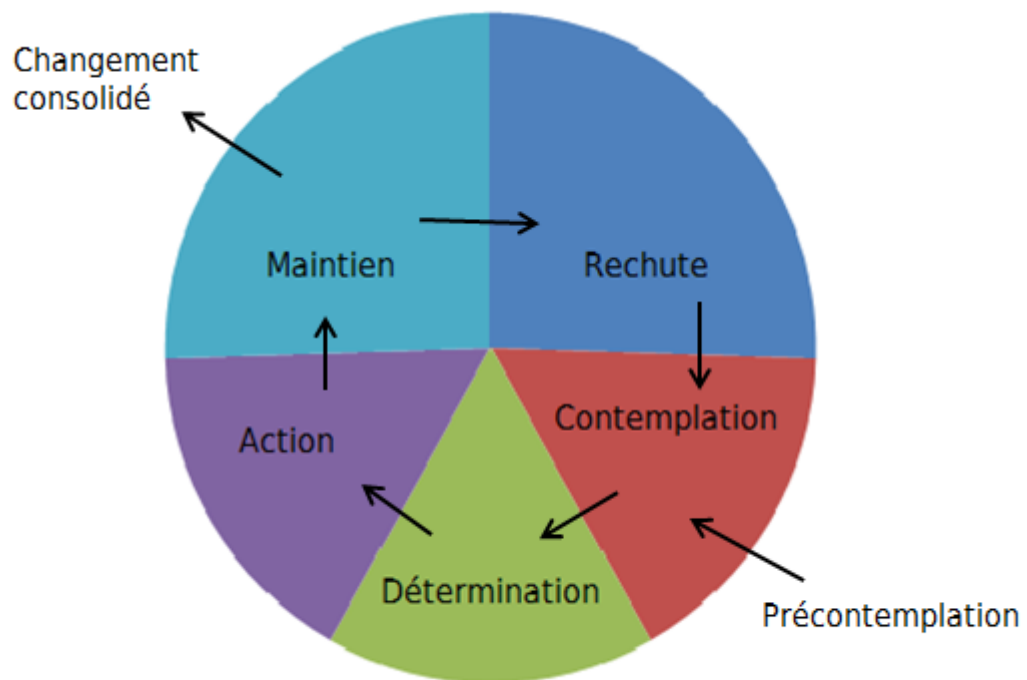


Fig 29 - Modèle transthéorique du changement, par Prochaska et Di Clemente

[123]

- **Précontemplation** : la personne n'a pas encore considéré la possibilité de changer ou n'a pas encore identifié son problème comme étant un problème

- **Contemplation** : intention de changement dans les six prochains mois, plus ou moins conscience du problème, phase caractérisée par l'ambivalence
- **Préparation** : intention de changement dans les trente prochains jours avec d'ores et déjà certains changements dans cette direction
- **Action** : le but est de produire un changement dans la zone de problème, développement du sentiment d'auto-efficacité, changement depuis moins de six mois
- **Maintien** : changement depuis plus de six mois
- **Rechute** : succession de faux pas ou multiples consommations

Le patient peut se présenter lorsqu'il se situe à l'étape de contemplation, car c'est à ce moment qu'il sera le plus apte à adhérer à la prise en charge et à la respecter. C'est au cours de cette même phase qu'il pourra y avoir l'entretien motivationnel qui marque le début du TSO. Le médecin n'impose pas le traitement, il le propose à son patient et explique les éventuels effets indésirables (qui provoquer l'échec du TSO). Puis il l'oriente vers ce qu'il pense être le plus approprié. Car si la prise en charge part sur un sentiment de contrainte, elle ne marchera pas. Le patient doit se sentir écouté et ses opinions prises en compte. Le médecin peut faire un point sur la vie socio-professionnelle et sur la santé du patient afin qu'il puisse se rendre compte que la prise en charge est nécessaire et bénéfique pour lui. Le patient se doit d'être motivé

à suivre et respecter les modalités de prise en charge. L'entretien ne repose pas sur l'affrontement et l'infantilisation, mais sur l'empathie du médecin, le libre-arbitre du patient et le respect mutuel.

Un bilan médico-psycho-social se révèle être une des phases-clé de la réussite de la prise en charge. Le médecin peut ainsi voir sur quels points positifs il peut insister afin que le patient ne rechute pas et garde sa motivation, mais il peut aussi identifier les facteurs qui pourraient mener à l'échec comme des fréquentations associées à la prise de drogue, une situation sociale précaire, un état psychologique instable, des stimuli environnementaux propices à la rechute...

La dose optimale de TSO doit être trouvée par tâtonnement, en augmentant la TSO de palier en palier, afin de ne pas se trouver en situation de sur- ou de sous-dosage.

La prescription doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée, c'est-à-dire : [124]

- Sur du papier filigrané blanc naturel sans azurant optique (format libre)
- Identification claire du médecin prescripteur
- Numéro d'identification du lot inscrite
- Présence du carré en micro-lettres (formant les mots « ordonnance sécurisée ») en bas à droite de l'ordonnance, dans lequel le médecin doit inscrire le nombre de spécialités prescrites
- Présence d'un duplicata
- Ecriture manuelle ou par informatique

L'ordonnance doit contenir toutes les informations du prescripteur (nom, prénom, titre ou spécialité, adresse, numéro Finess et RPPS), la date de rédaction de l'ordonnance, les informations relatives au patient (nom, prénom, sexe, âge, taille et poids si nécessaire), les informations quant au médicament (dénomination, rédaction en toutes lettres du nombre d'unités thérapeutiques de prise, du nombre de prises, de la durée du traitement), la signature du médecin sous la dernière ligne de prescription, le nom de l'officine où le médicament sera délivré ainsi que le nom du pharmacien chargé de la délivrance. [125]

Les TSO sont soumis à des conditions de délivrance particulières :

Médicament prescrit	Buprenorphine (Subutex ou Suboxone)	Méthadone
Durée maximale de prescription	28 jours	14 jours
Renouvellement De la prescription	Interdit	Interdit
Durée de traitement délivrable	Délivrance fractionnée de 7 jours (sauf mention expresse du médecin « <i>délivrance en une fois</i> »)	Délivrance fractionnée de 7 jours (sauf mention expresse du médecin « <i>délivrance en une fois</i> »)

Chevauchement de prescription	Interdit (sauf mention expresse du prescripteur « <i>chevauchement connu</i> »)	Interdit (sauf mention expresse du prescripteur « <i>chevauchement connu</i> »)
Liste	Assimilé stupéfiant (liste 1)	Stupéfiant
Délai de présentation de l'ordonnance	3 mois	72 heures suivant la date de prescription (au-delà, déconditionnement et délivrance pour la durée de traitement restante)

- La stabilisation

Elle démarre lorsque le patient prend une dose stable de TSO, sans craving et sans rechute significative. Elle est généralement atteinte en quelques semaines. Il est question à ce stade de rendre responsable le patient vis-à-vis de son traitement, de montrer qu'il est capable de ne plus être victime de son addiction.

Il faut aussi que la situation psychologique et sociale du patient se stabilise : l'intérêt du CSAPA prend alors toute sa dimension puisque la prise en charge est pluri-

disciplinaire. Les assistantes sociales sont en mesure d'aider le patient au niveau professionnel, au niveau familial et au niveau du logement.

- L'arrêt du traitement

Il n'y a pas de durée fixe concernant les TSO : chaque patient est unique et le respect du rythme propre à chacun s'avère être primordial quant à la réussite. Il est nécessaire que la demande d'arrêt soit initiée par le patient car elle va lui demander un grand travail sur lui-même afin de ne plus prendre aucune substance. Le fait d'arrêter le rituel de prise médicamenteuse et de ne plus avoir de soutien pharmacologique représente une étape difficile. Il doit aussi se trouver dans un bon état physique et psychique et son environnement, autant professionnel que social, doit être équilibré.

Il est bien sûr conseillé de ne jamais arrêter brutalement un TSO car cela entraînerait un syndrome de sevrage qui pourrait engendrer une rechute. Si l'arrêt est urgent, il doit être fait en milieu hospitalier pour qu'une équipe médicale puisse palier aux manifestations physiques du sevrage. Mais idéalement, l'arrêt s'effectue par diminutions progressives. Le travail de tous les professionnels de santé doit continuer pour encadrer cette période propice aux rechutes.

c. La prise en charge par la Buprénorphine

La dose initiale est de 0,8 à 4 mg/jour en une prise sublinguale, la dissolution étant complète au bout de 5-10 min. Lors de la première prise, certaines précautions doivent être prises : un délai de minimum 4 heures entre la dernière prise de stupéfiant (à cause des propriétés antagonistes de la buprénorphine) ou lors de l'apparition des signes de sevrage, ou une réduction préalable de Méthadone (en générale à 30mg/jour). Voici quelques exemples de signes de manque : [126]

Grade 0 et 1 (6-8h après la dernière prise d'Héroïne)	Anxiété débutante Hypertension Bâillements Rhinorrhée Hypersialorrhée Larmolement Hypersudation Irritabilité
Grade 2 (12h après la dernière prise d'Héroïne)	Mydriase Piloérection Tremblements Sensation de chaud/froid

	Anorexie Malaise général Anxiété croissante Syndrome pseudo-grippal
--	--

La posologie s'adapte par la suite selon les consommations annexes potentielles, les signes de manque, le craving... Elle peut être augmentée par paliers de 1 à 2 mg de 1 à 3 jours jusqu'à atteindre la posologie optimale (en moyenne de 8mg/jour). [127] La posologie maximale dans le cadre de l'AMM du Subutex se situe à 16mg/jour ; il est alors considéré qu'une posologie supérieure signe un mésusage ou une comorbidité psychiatrique et que l'on ne devrait plus augmenter mais changer de TSO et passer à la Méthadone.

La posologie minimale efficace est atteinte grâce au repérage des signes de sur- et de sous-dosage. Un sous-dosage se manifeste par :

- un état anxio-dépressif
- une irritabilité
- des troubles du sommeil
- un craving
- une diminution du délai entre deux prises
- une rapidité de prise du traitement au réveil

Un sur-dosage est repéré par des signes tels qu'un ralentissement idéomoteur, une somnolence...

Au départ la délivrance est quotidienne jusqu'à stabilisation, puis elle devient hebdomadaire (elle ne devient mensuelle seulement après un suivi régulier et lorsque la situation professionnelle du patient le requiert).

d. La prise en charge par la Suboxone

Tout comme avec le Subutex, la première prise de Suboxone doit respecter certaines conditions : pour les patients dépendants aux opiacés, elle doit se faire dès l'apparition des premiers signes de sevrage, au moins 6h après la dernière prise d'opiacés. Par contre, si le patient prend déjà de la Méthadone, la posologie doit être réduite à 30mg/j au maximum tout en considérant que la Méthadone a une longue demi-vie (en moyenne de 15h) avant toute instauration de Suboxone. Il est aussi nécessaire d'attendre 24h entre la dernière prise de Méthadone et la première prise de Suboxone pour éviter tout syndrome de sevrage (passage entre un agoniste pur et un agoniste partiel).

La posologie d'entretien est atteinte par paliers, tout en observant la réaction clinique du patient. L'adaptation de la Suboxone est donc similaire à celle du Subutex. Il existe un mode de prise alternatif qui consiste à espacer les prises de 48h, c'est-à-dire en prenant le double de la dose d'entretien un jour sur deux. Pour illustrer ceci,

prenons l'exemple d'un patient qui est stabilisé à 4mg/j, il pourra prendre 8mg/j un jour sur deux. Lorsque la stabilisation est complète, il est possible de réduire les prises à trois par semaine (avec intervalles réguliers entre chaque prise) : par exemple on double la dose d'entretien le lundi et le mercredi et on la triple le vendredi afin que la quantité soit suffisante, mais tout en étant inférieure à 24mg. Cette dernière exigence exclue les patients avec des posologies dépassant 8mg/j.

e. La prise en charge par la Méthadone

La Méthadone est dans un premier temps prise sous la forme sirop. Chaque jour, le patient se rend au sein de son CSAPA pour prendre la dose qui a été préconisée par son médecin référent du centre. Des analyses urinaires sont faites ponctuellement durant cette mise en place, toujours au hasard, afin de contrôler que le patient ne prenne aucune autre substance en même temps. Elles portent sur la Méthadone elle-même (pour vérifier la réelle prise du traitement), les opiacés naturels, les opiacés de synthèse, la cocaïne, l'amphétamine et ses dérivés, le cannabis, le LSD et l'alcool.

Quand la posologie optimale est atteinte, le patient peut venir chercher son traitement au CSAPA pour plusieurs jours ou, si le médecin référent et le médecin généraliste sont d'accord, un relai hôpital-ville peut se faire et la délivrance se fera alors en pharmacie d'officine.

La première dose est de 20 à 30 mg/j, puis les doses suivantes (sur 1 à 2 semaines) sont adaptées jusqu'à 40 ou 60 mg/j. On augmente ensuite par paliers de 10 mg jusqu'à obtenir la posologie optimale (le plus souvent entre 60 et 100 mg/j)

La forme gélule est prescrite en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et qui sont stables sur le plan médical et sur la gestion de l'addiction.

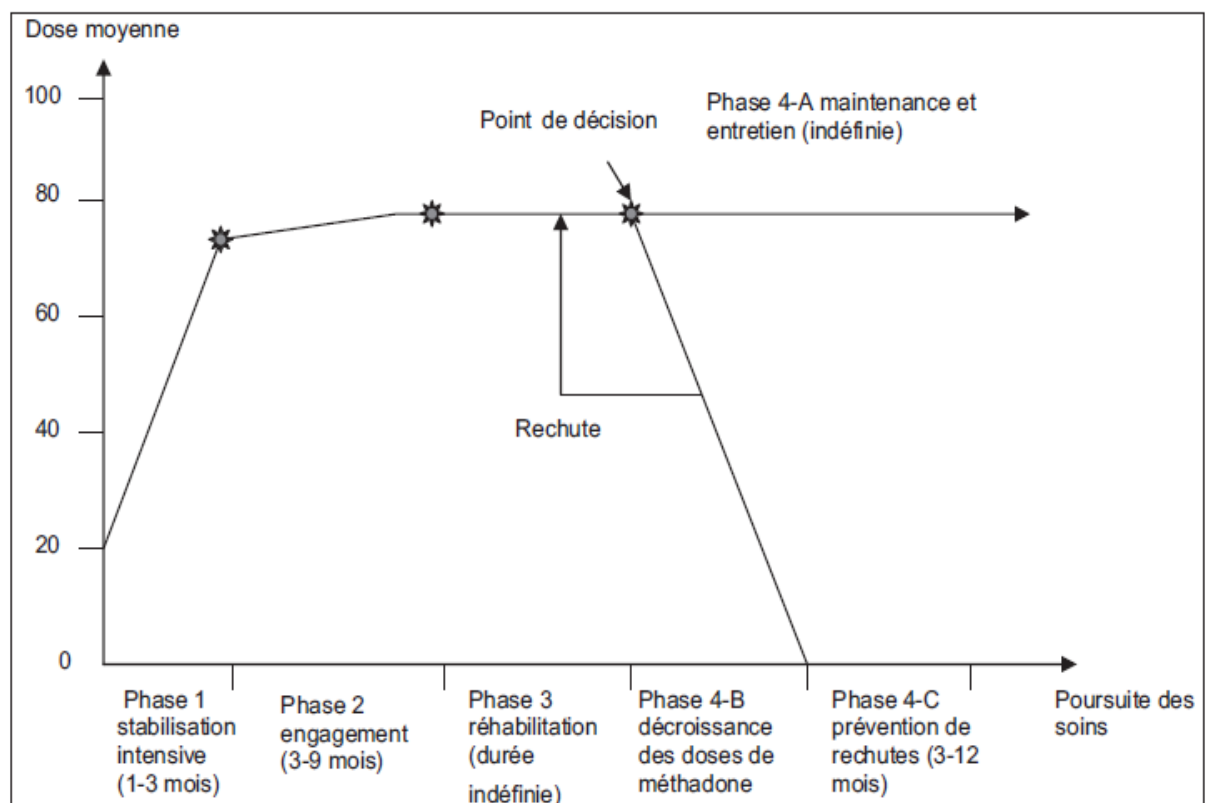


Fig 30 - Les différentes phases de traitement par méthadone, d'après Moolchan

et Hoffman [128]

Le point de décision décrit ci-dessus peut être validé par le médecin seulement si le patient présente une stabilité psychologique, sociale et professionnelle et un arrêt

de la consommation de toute autre substance (drogues, alcool, benzodiazépines, psychostimulants). C'est à ce stade qu'il propose au patient de maintenir ou de diminuer son traitement méthadone. Le patient fait alors son choix avec l'aide de l'équipe médicale, tout arrêt devant provenir d'une motivation personnelle. Si tout le monde consent à l'arrêt, la dose est progressivement diminuée (diminution de 5 à 10 mg par semaine) jusqu'à devenir inexistante. Tout retour au palier précédent est possible si le patient sent que la décroissance est trop rapide. La phase suivante sert à renforcer cet arrêt afin de prévenir les rechutes.

Il est aussi possible qu'un relai Méthadone – buprénorphine soit préconisé pour faciliter l'arrêt des TSO car le sevrage de la buprénorphine serait plus facile grâce à son profil pharmacologique particulier. [129]

VI. Etude au CSAPA de la Croix-Rousse

1. Matériel et méthode

L'étude des dossiers des patients du CSAPA s'est faite dans le cadre de mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année au sein de l'hôpital Croix-Rousse. J'ai ainsi pu passer quatre mois au sein du CSAPA, période pendant laquelle j'ai eu accès aux dossiers de tous les patients.

Le logiciel informatique du service a permis de tirer une liste approximative des patients ayant eu au moins une prescription de Subutex ou Suboxone sur la période donnée (de juin 2012 à juin 2013). Cette période est intéressante puisqu'elle marque les débuts de prescription de la Suboxone en France.

Il a ensuite fallu étudier chaque dossier de la liste car sur les 193 patients sélectionnés, seuls 47 ont eu effectivement une prescription de Suboxone. Ces patients sélectionnés ont eu, lors de la période définie ci-dessus, au moins une prescription de Suboxone par un médecin du CSAPA (à noter que les patients n'ont pas forcément eu des entretiens réguliers et certains n'ont pas souhaité ou n'ont pas pu continuer leur prise en charge).

La lecture de chaque dossier patient m'a permis de relever toutes les informations nécessaires afin d'établir un profil type du patient mis sous ce traitement de substitution:

- L'identité du patient (nom et prénom)
- La date de naissance
- Le sexe
- Les antécédents (médicaux, psychiatriques et médicamenteux)
- La situation familiale
- Le contexte socio-professionnel

- L'état sérologique concernant le VIH, l'hépatite B et l'hépatite C
- L'historique des consommations (avec, si possible, l'âge de primo-consommation, la substance, la voie d'administration et la fréquence de prise)
- L'historique détaillé des traitements de substitution avec les dates de mise en place, les dosages, les causes d'échec, les mésusages
- L'état psychologique du patient tout au long de la prise en charge

2. Résultat

Toutes les informations tirées des dossiers ont été classées et réunies dans un tableau, présenté ci-dessous :

- Patients 1 à 4

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
1	29	CDI vendeuse	Suicide du père (1997)	Frère : alcoolique et incarcéré		héroïne, 21, sniff
F			Fausse couche (2002) IVG 2006	Ex-copain : dealer (méthadone)		Méthadone, 21 Tabac, 18, fumé Alcool Cannabis, 15, fumé
2	43	Animatrice théâtrale	4 enfants (1994, 2002, 2004, 2006) 3 sont placés dans une famille d'accueil		TS (Benzodiazépines et tercian)	héroïne, 33, sniff néocodion alcool, 2 canettes/j
F						
3	41	Chauffeur routier (déplacements permanents)	Marié 3 enfants (2000, 2003, 2005) 3 frères + 1 sœur		violences conjugales prison	héroïne, 27, sniff+deal cannabis, 24, fumé cocaïne, occasionnelle alcool, 37, 1/semaine
M						
4	33	Travaille à la mairie	Isolé socialement Père travaille chez Renault Mère travaille sur les marchés Fils unique	Anciennes fréquentations toxicomanes	anxiété angoisses insomnie	héroïne, 27, sniff Cocaïne, 16 MDMA, 16 Tabac Alcool
M						

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
1	05/2010 : BHD (12-16mg/j)		N	N	N	Surconsommation de BHD	liée à la prise	"se trouvait
F	04/06/12 : Suboxone (21-24mg/j)					BHD sniffée	d'alcool	surdosée"
	18/06/12 : BHD (16mg/j)							
2	2005 : BHD 16mg/j	xanax 1mg/j	N	N	N	surconsommation, dépannages		"ne supporte pas
F	02/2012 : Suboxone 16mg/j	gardenal 100mg/j				en pharmacie		la suboxone"
	03/2012 : BHD 16mg/j	tercian				héroïne sniffée		
		risperdal 2mg/j						
		stilnox 10mg/j						
		effexor 37,5mg/j						
3	2007 : méthadone 40mg/j	seroplex 5mg/j	N	N	N	consommation d'héroïne	Prison (2010-2011)	souhaite remplacer la
M	01/12 : suboxone 8mg/j	abilify 5mg/j				IV ou sniff	Accident du travail	Suboxone par la
	07/13 : méthadone					concomitante au TSO	(08/12)	Méthadone
4	2008 : BHD, 6-8mg/j	Zoloft 25	N	N	N	Surconsommation de BHD	Anxiété et angoisses	Se sent mieux
M	06/12 : Suboxone 8mg/j	xanax 1mg/j				(achat dans la rue)	Anciennes relations	sous BHD
	07/12 : BHD 8mg/j					héroïne sniffée		

- Patients 5 à 8

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
5 M	46	Sans emploi	Père mort d'un cancer (1988) Mère morte d'un AVC (2007) 7 frères, 3 sœurs Vit avec son frère schizophrène Célibataire	1 frère décédé d'overdose 1 frère schizophrène	Prison 92-97 (cambriolages) Angoisses Sommeil très perturbé	Héroïne, 18, IV Tabac, 14, fumé Alcool LSD
6 F	23	Sans emploi	Parents séparés vit chez sa mère 1 frère, 1 sœur 1 IVG (2013)		Psychose sévère Bouffées délirantes Hospitalisation (2011)	Crack, 21, fumé Héroïne, 18, sniff BHD hors prescription, 21 Tabac, 12 Cannabis, 14 MDMA, 23
7 M	36	Formation d' équitation	Vit chez sa mère 1 enfant (2010) Célibataire 1 sœur	Sœur toxicomane sevrée		Héroïne, 24, IV Cannabis, 14 Alcool Cocaïne, 16 MDMA, 16
8 M	46	CDI (mécanicien)	Divorcé 1 enfant (1997) Mère : mort brutale (2009)		Syndrome dépressif Insomnie anxiété 2 TS	BHD hors prescription, 38, IV Cannabis, 16 Tabac, 15 Héroïne, 42, IV

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
5	08/12 : BHD 8mg/j	Prezista	O	O	N	Suboxone en IV 1-2 fois/semaine	Suspicion de	"effet moindre
M	01/13 : Suboxone 8-12mg/j	Truvada				augmentation de la consommation	surconsommation	de la Suboxone"
	03/13 : BHD 8mg/j	Norvir				Rares injections IV de BHD	ou de revente	ne supporte pas
		Xanax 0,75mg/j				avec stéribox		
		Zolpidem				Héroïne injectée		
6	09/12 : Suboxone 6mg/j	Abilify 20mg/j	N	N	N	Rechutes fréquentes :	Instabilité du couple	
F	03/13 : arrêt de tout TSO	tercian 100mg/j				héroïne + cocaïne		
	06/13 : Suboxone 4mg/j	Lysanxia 30 mg/j				héroïne sniffée		
7	2004 : BHD pendant quelques mois		N	N	N	Consommation concomitante	Difficultés	
M	01/12 : Méthadone 80mg/j					d'opiacés (urine positive)	professionnelles	
	09/12 : Suboxone 8mg/j					Rechute Héroïne en 06/12		
						héroïne injectée		
8	2005 : BHD 16mg/j	seroplex 20mg/j	N	O	O	Consommation BHD au	Rituel d'injection ++	
M	05-06 : BHD 10mg/j					marché noir, voie IV		
	03/09 : sevrage brutal					Héroïne injectée		
	01/09 : BHD auto-substitution					Complications vasculaires		
	03/09 : BHD prescrite 16mg/j					dues aux IV		
	08/13 : Suboxone 16mg/j							

- Patients 9 à 12

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
9 M	39	CDI (postier)	En concubinage, sans enfant Parents divorcés Peu de contact avec le père	Concubine héroïnomane, sous Subutex	antécédents de violence menaces de son père	Cannabis, 15, fumé Cocaïne, 25 Héroïne, 25, sniff LSD, MDMA, alcool (contexte festif) BHD hors prescription, 25, sniff
10 F	25	Auxiliaire de puériculture	Enfance stricte Désir d'indépendance vers 17 ans	Oncle maternel : cannabis et héroïne Oncle paternel : alcool Conjoint : héroïne, dealer Amis : héroïne		Cocaïne, 15 Héroïne, 17, sniff, IV et fumée Amphétamines, MDMA 16, contexte festif Cannabis, 13, occasionnel
11 M	48	Sans emploi	Divorcé Père de deux enfants (1999, 2001)		Conflits avec sa famille	Tabac, Héroïne, 27, sniff Cocaïne occasionnelle
12 F	19	Etudiante	Parents divorcés Vit avec sa mère Conjoint sans addiction			Tabac, 13 Cannabis, 15 Alcool, 17, contexte festif BHD hors prescription, 17, IV Héroïne, cocaïne, MDMA, sniff (une fois)

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
9 M	06/10 : BHD 8mg/j 03/12 : Suboxone 8mg/j 03/13 : Suboxone 6mg/j 06/14 : Suboxone 4mg/j	effexor 37,5mg/j	N	N	N	Rechutes fréquentes héroïne avec sa conjointe Surconsommation et sniff de BHD héroïne sniffée	conjointe impliquée dans les rechutes instabilité professionnelle	
10 F	04/13 : Suboxone 4mg/j 05/13 : BHD 05/13 : Suboxone 8mg/j	xanax 0,25mg/j	N	N	N	Injections sous BHD héroïne sniffée et injectée	Cravings surtout en fin de journée conflits familiaux	Mauvaise tolérance Nombreux cravings Temps de dissolution trop long Amertume
11 M	2001 : BHD 8mg/j 2009 : BHD 16mg/j 07/12 : Suboxone 24mg/j	bromazéпам deroxat atarax risperdal	N	N	N	Surconsommations régulières héroïne sniffée	Stress (conflits familiaux, divorce) instabilité professionnelle	Goût citronné peu agréable mais satisfait
12 F	05/13 : Suboxone 8mg/j 06/13 : Suboxone 16mg/j Arrêt volontaire de tout TSO et rechute	tetrazéпам lamaline	N	N	N	injections quotidiennes de BHD héroïne sniffée	Rituel d'injection ++	n'a jamais pris la suboxone

- Patients 13 à 15

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
13 F	22	Sans emploi Fait la manche	Parents séparés 1 frère et 1 jumeau déscolarisation en classe de 4ème	Mère alcoolique	Hospitalisation en pédopsychiatrie (2006) TS dans l'adolescence Hallucinations auditives	Cannabis, 12, fumé Héroïne, 14, sniff et IV Tabac, 12 Cocaïne, 14, sniff MDMA, 14
14 F	26	Sans emploi	Mère décédée d'un cancer du pancréas (soins palliatifs très éprouvants) Père incarcéré pour violences Pas de logement fixe 1 IVG en 2009 1 enfant (2013)	Mère alcoolique et toxicomane	troubles anxieux et dépressifs insomnies	Cannabis, 14 Tabac, 14, fumé Alcool, 14 Héroïne, 18, sniff Cocaïne, 24 Subutex (marché noir), per os et sniff
15 M	46	Electricien puis invalidité suite à AT (2008)	Marié 3 enfants (1999, 2008, 2010)		hospitalisation psy (1999) Syndrome dépressif et anxiété Conflits familiaux	héroïne, 27, sniff cannabis alcool

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
13 F	12/11 : BHD 8mg/j 02/12 : Suboxone 10mg/j 03/13 : Suboxone 6mg/j 03/14 : Méthadone 60mg/j 05/14 : Méthadone 70mg/j 06/14 : Méthadone 80mg/j	Abilify	N	N	N	Rechutes fréquentes héroïne, cannabis, cocaïne consommations de skenan IV héroïne sniffée et injectée	gros cravings sous Méthadone Injections suite aux troubles de l'humeur	Injection IV de Skenan refus de la BHD au profit de la Méthadone
14 F	10/12 : Suboxone 8mg/j	Atarax	N	N	N	héroïne sniffée BHD sniffée		
15 M	1999 - 2006 : 3 TSO méthadone 10/07 : méthadone 80mg/j 12/08 : méthadone 40mg/j 10/09 : méthadone 10mg/j 09/12 : Suboxone 8mg/j puis Suboxone 4g/j 10/12 : BHD 8mg/j puis méthadone 60mg/j puis suboxone 8mg/j 06/13 : BHD 6mg/j 07/13 : méthadone 50mg/j	Solian Zyprexa Tegretol Stilnox	N	N	N	Rechutes régulières à l'héroïne héroïne sniffée	Nombreux cravings Ne sait pas gérer le manque N'a pas trouvé le dosage optimal	Suboxone mal tolérée Vomissements suite à la prise Difficultés pour accepter la suboxone Peur des forts dosages

- **Patients 16 à 19**

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
16 F	56	Invalidité suite à VHC	Célibataire Vit seule, autonome		Troubles du sommeil anxiété et trouble dépressif	Alcool , 3 verres de vin/j Dérivés de la codéine, 16
17 M	49	CDI (agent d'entretien)	Marié 3 enfants 2 incarcérations (20 mois)		anxiété diabète insulino-dépendant surcharge pondérale HTA Hypoandrogénie	Tabac, 15 Alcool, 18 Codéine, 41, per os (5 flacons de Polery/j) Cannabis occasionnel
18 M	52	CDI (publicitaire)	Marié 1 enfant (1994) 1 frère, 1 sœur	Conjointe suivie au CSAPA		Héroïne, 18, sniff Tabac, 18, fumé (20 cig/j) Néocodion, 22, per os (1,5 boîtes/j) Cannabis occasionnel
19 M	24	Etudes aux Beaux-Arts	Célibataire Fils unique		angoisses insomnies Troubles dépressifs Dénutrition	Cannabis, 17 Héroïne, 18, fumée Tabac, 17, fumé Alcool, 17, per os

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
16 F	10/12 : BHD 0,4mg/j puis suboxone 2mg/j	xanax deroxat	N	O	O	sniff de BHD dérivés codéinés lors de craving	Syndrome de Manque	migraines et constipation sous suboxone
	11/12 : suboxone 1mg/j 03/13 : suboxone 2mg/j	transulose				surconsommation de suboxone Nombreux dépannages au CSAPA compensation par l'alcool	Récurrent	(si dose trop élevée)
17 M	2003 : sevrage alcoolique 2007 et 2010 : sevrages à Champvert	Janumet Cotareg	N	N	N	consommation de codéine concomitante	cravings mal tolérés	RDV au CSAPA manqués difficultés à cumuler travail et TSO
	09/13 : suboxone 16mg/j 10/13 : suboxone 24mg/j 02/14 : suboxone 16mg/j 04/14 : suboxone 24mg/j 07/14 : suboxone 16mg/j	Tranxène 10mg/j atarax 25mg/j tercian 25mg/j valium 60mg/j						
18 M	01/12 : suboxone 8mg/j	baclofène 30mg/j	N	N	N	grosse consommation d'alcool sous TSO (1L de pastis/j) héroïne sniffée	Compense le manque Par l'alcool	
19 M	10/12 : méthadone 5mg/j 09/13 : suboxone 2mg/j	seroplex	N	N	N	consommation de codéine concomitante au TSO (180mL de Néocodion sirop/j) surconsommation de méthadone	cravings mal tolérés	migraines, troubles de mémoire, constipation

- **Patients 20 à 22**

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
20 M	30	Chaudronnerie puis chômage	Séparé 1 enfant 1 frère aîné Conflit avec son ex-conjointe Garde de l'enfant maternelle puis alternée			Cannabis, 17 Morphine, 22, per os (620mg/j) Codéine, 25, per os (jusqu'à 50 cp de codoliprane/j) Alcool, 16, occasionnel Tabac, 14, fumé (10 cig/semaine)
21 M	48	BTS immobilier	1 enfant 2005 (non désiré) 2 frères, 1 sœur Mère dépressive Conflits familiaux En procès avec ex-conjointe		dépression idées noires fréquentes troubles du sommeil TS en 2007 anorexie (hospitalisation en 2010)	Héroïne, 25, fumée Tabac Codéine, 25, per os
22 M	38	SDF	Géorgien Arrivé seul en France en 2012 Souhaite avant tout régulariser sa situation			opium, 22, IV Subutex hors prescription, 35, IV Héroïne, 25, IV (quotidiennement) cocaïne, 25, IV tabac, 15, fumé (20 cigarettes/j)

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
20	06/13 : Suboxone 12mg/j	deroxat	N	N	N			
M	07/13 : suboxone 14mg/j	tercian 75mg/j seresta 60mg/j						
21	2003 : BHD 8 mg/j	seroplex 10mg/j	N	N	N	Surconsommation de codéine	Gros problèmes	n'est jamais revenu
M	Echec des tentatives de sevrage	atarax				BHD sniffée	d'observance	au CSAPA
	12/12 : Suboxone 4 mg/j	laroxyl lexomil				surconsommation de seresta, laroxyl	n'arrive pas à gérer ses traitements	
							Hyperactivité	
							Professionnelle	
22	08/12 : Suboxone 8 mg/j		N	O	N	injections de buprénorphine,	long passé d'injections	Se plaint de
M	11/12 : Suboxone 10 mg/j					cocaïne, héroïne		somnolence et de
	08/13 : Suboxone 8 mg/j							migraines

- Patients 23 à 25

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
23 F	47	Formation d'IDE psychiatrique chômage depuis 10 ans	Vit chez ses parents Célibataire 1 enfant (1998) Frère mort noyé en 1968	Ex-conjoint héroïnomanie Et en détention	troubles bipolaires TS à 16 ans incarcération en 2009 (conduite en état d'ivresse) prostitution	alcool, 14 (quotidiennement) Héroïne, 17, sniff puis IV cocaïne, 20, fumée Cannabis, 19, fumé Benzodiazépines, 26, per os tabac, 15 cigarettes/j codéine, 44 Lamaline, 44, sniff
24 M	31	SDF depuis 2003 vit en foyer	Né en Yougoslavie Emigré en France depuis 1995 Sa femme vit toujours en Serbie Mère décédée en 2003 Père décédé en 2009	Consommations de drogues répandues dans les foyers	schizophrénie Hallucinations auditives TS en 2003 (défenestration)	Héroïne, 17, fumée Cannabis, 17, fumé tabac, 15, fumé (10 cigarettes/j) Alcool Héroïne, 21, IV et sniff Méthadone, 25, marché noir LSD, cocaïne, 25
25 M	48	Sans emploi fixe cuisinier l'été vit en foyer	Vit avec sa mère Célibataire 1 enfant (1991) vivant aux USA Père décédé en 1970	1 sœur aînée dépressive		Héroïne, 17, IV tabac, 15 cigarettes/j Cocaïne et LSD, 17 Néocodion, 31, per os (60 comprimés/jour)

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
23	1995 : BHD (sniff)	xanax	N	O	N	sniff de xanax, héroïne, lamaline	usage du sniff	
F	2004 : méthadone	prozac				sniff de la suboxone, mais décevant	très fréquent	
	2009 : BHD 12 mg/j	seresta 250 mg/j				rechutes fréquentes à l'héroïne	relations sociales	
	11/11 : BHD (sniff), 16 mg/j	aotal				(sniff et IV)	poussent aux rechutes	
	09/12 : Suboxone	abilify				surconsommations de		
	01/13 : Suboxone 18 mg/j	lamaline				benzodiazépines		
		tercian						
24	2006 : BHD 8 mg/j	zyprexa 5 mg/j	N	N	N	héroïne sniffée et injectée	Reprise d'héroïne en	Pas d'explication au switch
M	11/07 : méthadone 80 mg/j	xanax 1 mg/j					situation de stress et	suboxone/subutex
	04/08 : méthadone 100 mg/j	tercian 25 mg/j					d'anxiété (sniff)	Retours fréquents en
	09/12 : Suboxone 8 mg/j							Serbie pendant lesquels
	09/13 : BHD 16 mg/j							il ne peut pas
								maintenir son TSO
25	1998 : BHD		N	N	N	Surconsommation de suboxone	cravings fréquents en	
M	12/03/12 : Suboxone 8 mg/j					Héroïne injectée	fin d'après-midi	
	15/03/12 : Suboxone 16 mg/j						stabilisation à 16 mg/j	

- Patients 26 à 28

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
26 M	24	CAP vente CDD successifs	Vit chez ses parents Célibataire	Beau-père violent	Troubles du sommeil Injonction thérapeutique en 09/13 (trafic de cocaïne)	Cannabis, 12, fumé Héroïne, 17, sniff (IV une fois) Cocaïne, 16, sniff Tabac, 13, 10 cigarettes/j MDMA et LSD, 17 Alcool, 17, 4-5 bières/j
27 M	44	CDI de magasinier	En couple 2 enfants (1999)	Compagne consommatrice de Subutex (marché noir)		Cannabis, 15, 1 joint/j Tabac, 15, 20 cigarettes/j Héroïne, 24, sniff et IV Subutex (marché noir), 26, sniff Alcool, 30, 7 bouteilles de vin/j
28 F	55	Ancienne aide-soignante en invalidité	Veuve 3 filles Mère décédée à 80 ans Remariée puis divorcée Vit avec son ex-mari Frère mort à 9 ans	Mère : antécédents de dépression Père militaire, qualifié de psycho-rigide Mari décédé consommait des substances illicites	2 hospitalisations psychiatriques 2 TS (une en 06/13) psychothérapie pendant 8 ans à Grenoble Problème de dépression 10 hospitalisations (de 1 à 4 mois) de 31 à 50 ans	Cannabis, 16, Dérivés de la codéine, 16 Héroïne, 21, IV Tabac, 13, 20 cigarettes/j actuellement : 10-15 comprimés de Neocodion ou 6-10 comprimés de Klipal

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
26 M	2010 : Méthadone (2 mois et demi) 2011 : sevrage hospitalier 09/12 : Suboxone 6 mg/j 12/12 : Suboxone 8 mg/j	théralène 5 mg/j Stilnox, 10 mg/j	N	N	N	Rechutes très régulières à l'héroïne consommations concomitantes au TSO Héroïne sniffée	Les prises d'héroïne sont augmentées en cas de situations stressantes ou anxiogènes	Immaturité quand à sa prise en charge
27 M	1997 : BHD 06/13 : Suboxone 8 mg/j puis Suboxone 12 mg/j puis Suboxone 16 mg/j		N	N	N	BHD pendant 10 ans mais rechute (héroïne puis BHD au Marché noir)		
28 F	07/13 : Suboxone 6 mg/j 17/01 : Suboxone 10 mg/j 19/08 : Suboxone 24 mg/j	tiapridal effexor 225 mg/j seresta	N	O	N	Héroïne injectée (arrêts lors des grossesses)	Polyconsommation dans un contexte de souffrance familiale sevrage difficile compensé par l'alcool dérivés codéinés suite à son divorce	

- Patients 29 à 32

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
29 M	36	Sans emploi	Vit en foyer		Schizophrénie Problèmes judiciaires (relations avec une mineure) une TS en 08/13 (prise de Tercian et Skenan)	Alcool, 12, per os Tabac, 13 Morphine, 28, per os Cannabis, 14, fumé Subutex (marché noir), 18, per os
30 M	28	CDI d'électricien en bâtiment	1 enfant (2011) Divorcé Vit chez ses parents	frère : une TS mère très anxieuse père souvent absent		Tabac, 15, 25 cigarettes/j Héroïne, 19, sniff Cannabis, 14, fumé LSD, cocaïne, 17, usage festif alcool, 17, usage festif
31 M	28	Ingénieur du son	Célibataire Vit en colocation Père décédé en 2009			Cannabis, MDMA, 14 Héroïne, 17, sniff Tabac, 13, fumé Alcool, occasionnellement Cocaïne, 16
32 F	41	Sans emploi	Séparée Vit seule avec ses enfants Parents divorcés	père alcoolique Fils consommateur de cannabis	violences physiques et morales lors de son enfance ex-mari violent angoissée Troubles de la personnalité	Héroïne, 24, sniff Alcool, 26, 2 à 6 fois par semaine Cocaïne, 18, sniff LSD, 18, fumé 2 à 6 fois par semaine Tabac, 18 Cannabis, 18

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
29 M	10/12 : BHD 8 mg/j 11/12 : Suboxone 12 mg/j 06/13 : Suboxone 8 mg/j 08/13 : Suboxone 4 mg/j	Haldol depakote seresta	N	O	N	BHD injectée pendant la période de prise de Suboxone		Ne prend pas la suboxone correctement goût amer, le rend nauséux
30 M	12/09 : BHD 6 mg/j 09/10 : Suboxone 8 mg/j + BHD 2 mg/j 05/13 : Suboxone 16 mg/j + BHD 2 mg/j 06/13 : Suboxone 22 mg/j 07/13 : Suboxone 24 mg/j		N	N	N	BHD sniffée quotidiennement	Rituel instauré du sniff du soir besoin d'avoir quelque chose dans le nez	Ajout d'une petite dose de Subutex le soir pour pallier au besoin de sniff, jusqu'à ce que le patient puisse s'en passer
31 M	2007 : BHD 8 mg/j 2010 : BHD 0,8 mg/j 10/12 : BHD 16 mg/j 10/12 : Suboxone 8mg/j 11/12 : BHD 8 mg/j 04/13 : Suboxone 8 mg/j 08/13 : BHD 16 mg/j		N	N	N	BHD sniffée pendant une période	Posologie augmentée du subutex dans un contexte de problèmes sentimentaux	Ne supporte pas la Suboxone à cause du goût Se plaint de cravings, se dit sous-dosé
32 F	2008 : BHD 22 mg/j 05/13 : Suboxone 32 mg/j 06/13 : Suboxone 16 mg/j	xanax	N	N	N		Consommation "auto- thérapeutique" d'alcool	

- **Patients 33 à 35**

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
33 M	48	Agent TCL ancien militaire de l'armée croate	Divorcé 1 enfant (2009) Prison pendant 4 mois (détention d'armes)			Héroïne, 23, fumée Cannabis, 30, fumé Cocaïne, 35, sniffée
34 M	48	infographiste puis chômage	Divorcé 1 enfant (2005)	ex-femme dépressive, en foyer Oncle suivi en psychiatrie	Dépression	Cannabis, 15 Alcool, 18 Benzodiazépines, 18, per os Cocaïne, 23, sniff Héroïne, 23, sniff
35 M	41	Sans emploi	Homosexuel Célibataire, sans enfant parents divorcés	plus de contact avec son père	Très anxieux	Cocaïne, cannabis, 18, n'en consomme plus Alcool, occasionnellement Oxycodon, 36, quotidiennement (prescription initiale par son médecin pour un tassement vertébral) 200 mg/j)

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
33 M	1997 : BHD 8 mg/j 03/11 : BHD 16 mg/j 08/12 : Suboxone 24 mg/j	myolastan levothyrox	N	O	N	Surconsommation de BHD	Montées de colère fréquentes Frustrations importantes	
34 M	2004 : BHD 10 mg/j 04/06 : BHD 6 mg/j 02/08 : BHD 10 mg/j 09/09 : BHD 12 mg/j 01/10 : BHD 16 mg/j 10/10 : BHD 8 mg/j 03/12 : BHD 8 mg/j 03/12 : Suboxone 8mg/j 03/12 : BHD 8 mg/j 08/12 : BHD 12 mg/j		N	N	N	Surconsommation de BHD BHD sniffée	Syndrome dépressif et stress entraînent la surconsommation Beaucoup d'effets indésirables au Subutex	dit ressentir les effets secondaires se décrit dans un "état glauque" dit ne pas supporter la Naloxone
35 M	02/13 : Suboxone 16 mg/j 03/13 : Suboxone 24 mg/j	Valium 60mg/j Xanax Atarax 75 mg/j	N	N	N	Rechutes sous TSO augmentation des doses consommées	Difficultés d'adaptation à l'absence de produit Recherche d'un effet boostant et anxiolytique (obtenu sous Oxycodon) Douleurs lombaires	Accepte bien la Suboxone, pas de connotation négative (contrairement à la Méthadone)

- Patients 36 à 39

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
36 M	28	Sans emploi	Parents séparés	Père : antécédents de prison	Syndrome dépressif	MDMA, LSD, 17 Héroïne, 17, sniff et IV Cannabis, 17 Cocaïne, 17, IV
37 M	50	Livreur de matériel médical	Marié depuis 25 ans 2 enfants (2000 et 2002)			Héroïne, 22, IV Tabac, 13 Alcool, 22 Cannabis, 20
38 F	38	Mère au foyer	Mariée 5 enfants	1 frère l'a initiée à la drogue (héroïne, cocaïne, cannabis), Il est actuellement sous Subutex	4 hospitalisations psychiatriques 2 TS depuis le début de l'addiction Dépression	Héroïne, 15, IV Cannabis, 13 Subutex (de son frère), 23, per os Codéine, 15, per os (25 à 30 g/j)
39 M	39	CDI restauration rapide	Célibataire Vit chez sa mère Père décédé (explosion de gaz causée par un voisin) 3 séjours en prison		Maladie de Verneuil Troubles du comportement 2 hospitalisations pour dépression (1998 et 2000)	Héroïne, 21, IV Cocaïne, 21, IV Subutex (marché noir), 21, IV Cannabis, 21, fumé Tabac, 17

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
36	2005 : BHD 4 mg/j	Zoloft				BHD prise en IV (traces	Rituel d'injection, pratique	Ne tient pas longtemps
M	19/03/12 : Suboxone 8mg/j	Solian				d'injection et nombreuses	comportementale	sous Suboxone, tient
	28/03/12 : BHD 8 mg/j	Cymbalta				infections locales et abcès)	Rappelle le plaisir	trop à son rituel d'injection
	06/12 : Suboxone 8mg/j + Subutex (IV)	Atarax				Injection de Suboxone dès le début	d'injection d'Héroïne	
37	1998 : BHD 8 mg/j	Interféron	N	O	N	BHD fréquemment injectée		
M	01/13 : Suboxone 12 mg/j	Ribavirine				Fortes envies de shoot sous Suboxone mais ne cède pas		
						Compense par l'alcool		
38	08/12 : BHD 8 mg/j	temesta				Rechutes fréquentes	Rechutes quand elle	Nausées, somnolence
F	09/12 : BHD 10 mg/j	prozac				Surconsommation de BHD	revoit son frère	causées par la Suboxone
	11/12 : Suboxone 20 mg/j	lysanxia				Consommation concomitante	Codéine prise	Ambivalence constante
	11/12 : BHD 16 mg/j	myolastan				de Néocodion	pour le plaisir	Subutex/Suboxone
	01/13 : Suboxone 20 mg/j (souhait personnel)	effexor				Surconsommation de Suboxone		
	04/13 : Suboxone 24 mg/j							
39	2005 : Méthadone 70 mg/j	seresta 100 mg/j	N	N	N	Habitudes d'injection	surconsommations	
M	2005 : Méthadone 25 mg/j (prison)	Nozinan 50 mg/j				Consommation concomitante de	liées au stress	
	06/10 : Méthadone 35 mg/j	Lyrice 600 mg/j				Méthadone, de BHD et d'Héroïne	Rechutes lors de ses	
	05/10 : Méthadone 40 mg/j	Stilnox 10 mg/j				Surconsommation de BHD	sorties de prison	
	06/13 : BHD 8 mg/j (prison)							
	07/13 : BHD 10 mg/j							
	09/13 : Suboxone 8 mg/j							

- Patients 40 à 42

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
40 M	47	Chirurgien dentiste	En cours de divorce 2 enfants (2000 et 2005) Relation difficile avec père (ancien militaire)	1 frère toxicomane Alcoolisme du côté maternel	Attouchements dans l'enfance Sevrage alcoolique en 2006 Hospitalisation psy (2012) Gros troubles anxieux 1 TS en 2013 (ingestion de Lexomil) Accusations de pédophilie par son ex-femme Troubles de la personnalité	Alcool, 22 Dérivés codéinés, 39 (suite à une opération) 8 boîtes de Codoliprane/j Benzodiazépines, 17, per os Tabac, 27, 20 cigarettes/j
41 M	30	Sans emploi	Vit chez ses parents	1 frère toxicomane, incarcéré	Troubles anxieux Dépression Sous suivi psychologique Antécédent de TS depuis addiction	Cannabis, 13 Héroïne, 15, sniff Tabac, 13, 20 cigarettes/j Alcool, occasionnellement
42 M	53	SDF	Célibataire Parents décédés 5 frères et sœurs		Troubles anxieux Dépression	Héroïne, 20, IV Cocaïne, 20, IV LSD, 20, per os Cannabis, 20, 3 fois/j Tabac, 20, 10 cigarettes/j Alcool, 10 bières/j

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
40	2011 : BHD	Norset 30 mg/j	N	N	N	Surconsommation de Suboxone	Situations de stress	
M	04/12 : Suboxone 12 mg/j	Tercian 75 mg/j				Surconsommation de	contexte d'endettement	
	05/12 : Suboxone 16 mg/j	Lexomil 12 mg/j				benzodiazépines		
		Xeroquel 100 mg/j						
41	2006 : BHD	Zyprexa	N	N	N	Quelques cravings,		
M	2010 : Méthadone	valium 30 mg/j				légère surconsommation		
	2011 : BHD 24 mg/j	Seroplex 40 mg/j						
	09/12 : Suboxone 24 mg/j	Laroxyl 50 mg/j						
	12/12 : Suboxone 16 mg/j							
	05/13 : Suboxone 20 mg/j							
42	1999 : BHD (médecin généraliste)	Seresta 50 mg/j	N	O	N	BHD injectée		
M	07/12 : Suboxone 8 mg/j	Stilnox 10 mg/j				Anévrisme infectieux à		
	08/12 : Suboxone 16 mg/j					Staphylocoques au		
	01/13 : Suboxone 14 mg/j					niveau d'un site d'injection		
						(fémorale gauche)		

- Patients 43 à 45

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
43 M	25	CDD et stages rémunérés	Célibataire Vit chez ses parents Dealer arrêté, perquisition au domicile de ses parents Problèmes judiciaires	Tante maternelle ex-toxicomane Grand-père maternel alcoolique, décédé Quelques amis pris en charge au CSAPA Traces de scarifications	Syndrome dépressif léger	Héroïne, 18, sniff (2 à 6 fois/semaine) Subutex (marché noir), 21, sniff Tabac, 16 Cannabis, 16, quotidiennement Alcool, 16, 1 fois/semaine LSD, MDMA, contexte festif (1 fois/mois) Cocaïne, occasionnellement
44 M	56	CDI (éducation nationale)	Séparé 1 enfant (2007) Parents décédés		Violences dans l'enfance Sautes d'humeur fréquentes	Dérivés codéinés, 50, per os Alcool, 17, 2 bières tous les soirs Tabac, 25, 20 cigarettes/j Cocaïne, 25, sniff
45 M	24	Sans emploi BEP vente	Vit en couple Parents divorcés	Mauvaises fréquentations dans sa ville natale Mère bipolaire conjointe sous TSO au CSAPA du Griffon TS de la conjointe	Trouble bipolaire Décompensation dans l'adolescence 2 TS ces 3 dernières années	Cocaïne, 16, sniff Benzodiazépines, 16, per os (pour gérer l'effet descente de la cocaïne) MDMA, speed, 16 Héroïne, 21, sniff et IV, quotidiennement Alcool, 16, 3 à 4 bières/j Cannabis, 14, fumé (arrêt) Tabac, 16, 15 à 20 cigarettes/j

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
43 M	2011 : Méthadone 10 mg/j 04/13 : Suboxone 4 mg/j		N	N	N	Augmentation de la consommation d'alcool depuis le début des TSO Cannabis pris pour se détendre et s'occuper		
44 M	10/12 : Suboxone 8mg/j 10/12 : Suboxone 10 mg/j 03/13 : Suboxone 16 mg/j	Lexomil 12 mg/j	N	N	N	Rituels de prise des codolipranes tous les matins Surconsommation de Suboxone	Fragilité dans sa prise en charge	
45 M	01/13 : BHD et Méthadone (sevrage forcé volontaire, produits du marché noir) 04/13 : Suboxone 8 mg/j 07/13 : BHD 2 mg/j	Lithium 800 mg/j Seroplex 5 mg/j Seresta Valium	N	N	N	Rechutes fréquentes Reprise de MDMA/cocaïne (en grandes quantités) qui entraînent un passage aux urgences	Rituel de consommation d'héroïne par IV Rêves récurrents à propos d'héroïne cravings forts Conjointe prend du Subutex (marché noir) Forte auto-médication (benzodiazépines)	Arrêt de la Suboxone après la TS de sa conjointe (à la suite de leur rechute commune) Se sent coupable vis-à-vis de cela Troubles de la libido dus à la Suboxone

- Patients 46 et 47

Patient Sexe	Age	Situation professionnelle	Situation familiale	Toxiques/ problèmes Dans l'entourage	Problème psychologiques / Autres pathologies	Substances, âge de primo-consommation, Voies d'administration
46 M	49	Sans emploi	Divorcé Sans enfant Séjour en prison (violences)	Frère toxicomane	Violent et mythomane Troubles maniaques 2 hospitalisations psychiatriques Meurtres lorsqu'il était brigadier en Algérie	Héroïne, 13, IV Cocaïne, 15; Benzodiazépines, 17, per os Cannabis, 11
47 F	28	Sans emploi CAP de serveuse BAFA	Recueillie par une famille adoptive 5 frères et 5 sœurs 1 enfant (2009), garde partagée avec le père 2 IVG Vit dans un foyer de femmes	Cousin toxicomane en Sicile Meilleure amie toxicomane	Plusieurs comas éthyliques	Cannabis, 13, Alcool, 13, contexte festif Héroïne, 21, sniff Cocaïne, 21 Tabac, 13, 20 cigarettes/j

Patient Sexe	TSO + dosage	Autres traitements	VIH	VHC	VHB	Mésusage du TSO ou Prise de substances illicites	Cause mésusage/ rechute	Cause d'échec De la Suboxone
46 M	2005 : BHD 03/11 : BHD 16 mg/j 06/13 : Suboxone 16 mg/j	Zyprexa Abilify Rivotril Valium Laroxyl Mogadon Tercian	N	N	N	BHD sniffée et injectée	Injecteur pendant plus de 30 ans	
47 F	07/13 : Suboxone 6 mg/j		N	N	N	Consommation concomitante d'Héroïne et de Suboxone		N'est jamais revenue au CSAPA après son premier rendez-vous

La synthèse du tableau permet d'établir un profil type du patient mis sous Suboxone.

- Profil personnel :

- Sexe

- 28% des patients de l'étude sont des femmes
 - 72% des patients de l'étude sont des hommes

- Age

- 13% des patients de l'étude sont âgés de moins de 25 ans
 - 38% des patients de l'étude ont entre 25 et 40 ans
 - 49% des patients de l'étude sont âgés de plus de 40 ans

On note une grande majorité d'hommes, dont une moitié est âgée de plus de 40 ans.

La fraction des 25-40 ans n'est pas négligeable, elle se rapproche de 40%. La part des moins de 25 ans reste faible par rapport aux deux autres.

- Profil socio-professionnel :

- 53% des patients de l'étude sont sans emploi ou en invalidité

- 21% des patients de l'étude ont eu des problèmes judiciaires ou ont fait de la prison

Il est important de relever que la majorité des patients sont sans emploi. Il peut être difficile de chercher ou de garder un emploi du fait de la rigueur du TSO, des rechutes fréquentes, du suivi médical régulier... Certains patients font une nette distinction entre vie professionnelle et addiction et les deux parties ne rentrent jamais en contact. Il doit organiser sa vie professionnelle afin d'honorer ses obligations médicales et pharmaceutiques sans pour autant empiéter sur son travail. La gestion des cravings et des effets secondaires des traitements peut déstabiliser le patient dans sa vie professionnelle, surtout l'addiction n'est pas connue de son employeur et de ses collègues.

De plus, environ un quart des patients a été incarcéré à un moment de sa vie ou a eu des ennuis avec la justice (avec ou sans rapport avec la toxicomanie). Les TSO peuvent être changés en prison (même s'il est important de souligner que le milieu carcéral maintient la prise en charge de la toxicomanie) et le changement de mode de vie (autant dans un sens que dans l'autre) peut perturber l'équilibre qui avait pu s'établir avant.

- Profil familial :
 - Situation personnelle

- 74% des patients de l'étude sont séparés, ont divorcé de leur conjoint ou sont célibataires
- 26% des patients de l'étude sont en couple ou mariés
- 51% des patients de l'étude ont un ou plusieurs enfants
 - o Situation familiale
- 21% des patients de l'étude ont au moins un de leurs parents décédé
- 19% des patients de l'étude ont leurs parents séparés ou divorcés
- 19% des patients de l'étude ont ou ont eu des conflits familiaux
 - o Toxique(s) dans la famille
- 43% des patients de l'étude ont au moins une personne dans l'entourage (famille, amis, partenaires) qui a consommé ou qui consomme toujours de la drogue.
- 15% des patients de l'étude ont au moins une personne dans l'entourage (famille, amis, partenaires) qui a consommé ou qui consomme toujours de l'alcool

Ces informations sont intéressantes puisque l'hypothèse a été émise que l'addiction peut être favorisée par un déséquilibre dans l'enfance. Environ un quart des patients

ont subi le décès de l'un ou de deux de ses parents et près de 20% ont connu la séparation et les conflits familiaux. Ces situations restent éprouvantes, peu importe l'âge à laquelle elles arrivent. Les carences en affection, une absence de structure familiale fixe, des relations affectives compliquées et inconsistantes peuvent engendrer des troubles dans l'enfance et l'adolescence. Et c'est lors de cette période clé du développement que toute perturbation est susceptible de favoriser une future conduite addictive. Le modèle parental reste primordial pour pouvoir se construire en tant qu'adulte.

Presque trois patients sur quatre ne sont pas dans une relation stable. L'addiction représente dans certains cas une barrière à la stabilité d'un couple, surtout si le conjoint n'en souffre pas.

Mais il est crucial de noter le rôle de l'entourage proche : presque la moitié des patients a été en contact avec une personne ayant pris de la drogue et 15% avec une personne consommant (ou ayant consommé) de l'alcool. L'adolescent est enclin à mimer les comportements de ses pairs et sa consommation, au départ seulement occasionnelle, devient chronique. La tolérance parentale vis-à-vis des drogues ne sera pas la même si le parent lui-même est consommateur. L'adolescent n'aura pas l'impression de transgresser les règles et il n'associera pas l'usage de drogue à quelque chose de négatif. Mais, au-delà de l'entourage familial, les fréquentations externes influencent l'expérimentation et l'initiation aux drogues. L'adolescent ayant connu l'instabilité familiale trouve en ses amis un moyen de se sentir accepté et il va

calquer son comportement sur eux afin de rentrer dans le moule. Cela conduit à la diversification des produits consommés et par la suite à la poly-consommation.

- Profil psychiatrique :

- 26% des patients de l'étude ont fait un ou plusieurs TS
- 21% des patients de l'étude ont été hospitalisés
- 13% des patients de l'étude ont subi des violences dans leur passé
- 6% des patients de l'étude ont fait subir des violences à l'entourage
- 19% des patients de l'étude ont des troubles de la personnalité ou des psychoses
- 30% des patients de l'étude disent souffrir de dépression
- 28% des patients de l'étude affirment être victime de trouble anxieux
- 17% des patients de l'étude ont des troubles du sommeil

Concernant l'aspect psychologique, un quart des patients a fait au moins une tentative de suicide dans le passé, et 21% ont été hospitalisés (que ce soit au niveau psychiatrique qu'au niveau médical). Presque 20% des patients ont eu un contact avec la violence (dont environ la moitié en a été victime).

Plus d'un quart des patients souffrent de troubles anxieux et de dépression, et 17% se plaignent d'insomnie. Ces pathologies ont des effets néfastes sur la vie quotidienne des patients, et sont souvent responsables de rechutes ou de surconsommation. 19% montrent des troubles de la personnalité ou des signes de psychose. Le patient peut trouver dans les drogues un moyen de soigner ses troubles et la consommation devient alors auto-thérapeutique.

- Profil de consommateur :
 - 40% des patients de l'étude ont fait ou font de la surconsommation
 - 62% des patients de l'étude ont eu au moins une rechute lors de leur traitement de substitution

Nom de la molécule consommée	Pourcentage de patients concernés
Cannabis	77%
Alcool	70%
Tabac	70%
Cocaïne	60%
Héroïne en sniff	57%
Benzodiazépines	53%

Héroïne en IV	47%
Codéine ou dérivé codéiné	28%
Buprénorphine (Subutex ou Suboxone) en sniff	23%
LSD	21%
Buprénorphine (Subutex ou Suboxone) en IV	21%
MDMA	26%

Le tableau nous montre que plus de 2 patients sur 3 ont déjà consommé ou consomment toujours du tabac, de l'alcool et du cannabis. Lors de la lecture des dossiers patients, l'alcool s'est révélé être le plus souvent un moyen de compenser le craving. J'ai pu ainsi noter que la consommation d'alcool augmentait lorsque le patient se maintenait dans l'abstinence vis-à-vis de la ou des substances en cause dans son addiction. Le tabac reste un des produits les plus consommés chez les patients, tout comme dans la population française. Le cannabis est la plupart du temps utilisé par les patients pour se détendre ou pour diminuer la nervosité due aux cravings.

L'héroïne, quant à elle, est consommée par plus de la moitié des patients (en plus grande proportion en sniff qu'en injection). Son pourcentage de consommateurs dans les patients étudiés est très proche de celui de la cocaïne. Cela s'explique par le fait que les deux substances sont souvent associées puisqu'elles ont des effets complémentaires : soit les deux sont prises en même temps (ce qui forme le « speed-ball ») pour que l'héroïne et son effet dépresseur compense la cocaïne et son effet stimulant, soit l'héroïne est prise après la cocaïne afin de gérer « la descente » (phénomène qui se produit quand les effets de la cocaïne disparaissent peu à peu de l'organisme).

Les benzodiazépines sont prises par plus de la moitié des patients. Elles accompagnent la prise en charge dans le sens où elles servent le plus souvent à traiter l'anxiété et la dépression, pathologies très courantes chez les patients (comme vu ci-dessus). Dans la pratique de mon métier de pharmacienne d'officine, la polymédication (et notamment les benzodiazépines) chez les patients sous TSO est omniprésente.

Près d'un quart des patients consomme de la codéine ; soit il s'agit de la substance d'addiction, soit elle sert à compenser les syndromes de manque.

Le mésusage de la buprénorphine (sniff ou IV) est présent chez environ 20% des patients. Il m'est impossible de savoir si ces chiffres, comme tous les autres, collent à la réalité puisqu'ils proviennent des entrevues patient-médecin au sein du CSAPA. Il est tout à fait possible que les patients omettent (délibérément ou non) des

informations, ce qui pourrait fausser ces résultats. Néanmoins, en admettant que ces chiffres sont exacts, on peut dire que la voie d'administration de la buprénorphine est plutôt bien respectée.

Les molécules LSD et MDMA sont, d'après les dossiers, prises essentiellement dans un contexte festif ou occasionnel. Elles concernent néanmoins près d'un quart des patients.

Intéressons-nous désormais aux âges de primo-consommation des patients pour les diverses substances. Il faut malgré tout garder à l'esprit que les dossiers ne contenaient pas forcément toutes les données nécessaires pour établir un tableau complet.

Nom de la molécule consommée	Tranches d'âge de primo-consommation
Cannabis	<ul style="list-style-type: none">• <18 ans : 53%• 18 – 25 ans : 15%• >25 ans : 2%
Alcool	<ul style="list-style-type: none">• <18 ans : 26%• 18 – 25 ans : 9%

	<ul style="list-style-type: none"> • >25 ans : 4%
Tabac	<ul style="list-style-type: none"> • <18 ans : 49% • 18 – 25 ans : 11% • >25 ans : 2%
Cocaïne	<ul style="list-style-type: none"> • <18 ans : 23% • 18 – 25 ans : 25% • >25 ans : 2%
Héroïne en sniff	<ul style="list-style-type: none"> • <18 ans : 28% • 18 – 25 ans : 15% • >25 ans : 11%
Héroïne en IV	<ul style="list-style-type: none"> • <18 ans : 21% • 18 – 25 ans : 17% • >25 ans : 2%
MDMA	<ul style="list-style-type: none"> • <18 ans : 17% • 18 – 25 ans : 2%
LSD	<ul style="list-style-type: none"> • <18 ans : 9% • 18 – 25 ans : 6%

Grâce aux données recueillies, il est même possible de définir un âge moyen de primo-consommation pour les substances essentielles :

- Tabac : 15,6 ans
- Cannabis : 16,5 ans
- Alcool : 18,9 ans
- Cocaïne : 19,8 ans
- Héroïne IV : 20,5 ans
- Héroïne sniff : 21 ans

Il est édifiant de constater qu'un patient sur deux a commencé à fumer du tabac et du cannabis avant l'âge de 18 ans. Puis un patient sur quatre a débuté sa consommation d'alcool entre 18 et 25 ans. Concernant la prise de cocaïne, un quart se situe avant 18 ans et un autre quart se situe entre 18 et 25 ans. Globalement, on peut affirmer qu'un patient sur deux a pris de la cocaïne pour la première fois avant 25 ans. Pour l'héroïne (sniff ou IV) les proportions restent similaires : environ un quart des patients situe sa première prise entre 18-25 ans et environ 15% avant 18 ans. Les patients débutent les molécules type LSD ou MDMA avant la majorité : c'est à cette période qu'ils sont le plus influençables et qu'ils sont les plus enclins à tester des nouvelles substances. Ces expérimentations se font souvent lors de fêtes, lieux où circulent librement toutes ces molécules.

Lorsque l'on examine les âges moyens (présentés ci-dessus), on voit aisément que la progression est graduelle : on part d'une des addictions les plus répandues dans la population française, le tabac, pour passer ensuite au cannabis, toujours avant l'âge de 18 ans. Le cannabis est une molécule illégale en France, et pourtant très répandue dans les milieux adolescents. A l'atteinte de la majorité, les patients consomment de l'alcool, substance dont la consommation est légale en France à partir de cet âge. Mais à partir de 19 ans les patients commencent à entrer dans le domaine de l'illégalité avec la cocaïne et l'héroïne.

L'aspect progressif des âges d'expérimentation va dans le sens de la politique de prévention précoce dans les écoles et les lieux d'éducation. Les jeunes découvrent de plus en plus tôt le monde de l'addiction, c'est pour cela qu'il est primordial que les risques soient expliqués et connus dès le plus jeune âge. Il ne faut pas attendre de faire face à des jeunes adultes pour commencer la prévention. Les adolescents et leur parent sont au contraire la cible privilégiée pour expliquer les conséquences de prise de toute molécule addictogène.

- Historique des TSO et habitudes de consommation
 - Historique des TSO
 - 51% des patients de l'étude ont été traité par la buprénorphine avant la Suboxone
 - 11% des patients de l'étude ont été traité par Méthadone avant la Suboxone
 - 13% des patients de l'étude ont eu de la buprénorphine et de la Méthadone avant la Suboxone
 - 26% des patients de l'étude ont eu la Suboxone comme premier TSO
 - Habitudes de consommation
 - 40% des patients de l'étude se sont injectés/s'injectent de l'héroïne
 - 23% des patients de l'étude se sont injectés/s'injectent de la buprénorphine
 - 55% des patients de l'étude sniffent/ont sniffé de l'héroïne
 - 26% des patients de l'étude sniffent/ont sniffé de la buprénorphine
 - 26% des patients de l'étude ne sont pas restés sous Suboxone

Plus de la moitié des patients ont été mis sous Buprénorphine avant la Suboxone et un quart a débuté par la Suboxone. Cette différence peut s'expliquer par le retard de

mise sur le marché de la Suboxone en France, arrivée bien plus tard que la Buprénorphine.

Près d'un quart des patients pratique un mésusage de la buprénorphine : sniff ou injection (ou les deux). Plus de la moitié sniffe de l'héroïne et environ 40% sont injecteurs. Ceci est en accord avec le fait que le but de la combinaison buprénorphine/naloxone est de prévenir les mésusages de la buprénorphine.

L'échec sous Suboxone se mesure à hauteur de 25% environ. Les causes sont variables :

- Mauvaise tolérance, effets indésirables (trouble de la libido, migraine, constipation, somnolence, nausée...)
- Problèmes galéniques : amertume, goût citronné trop prononcé des comprimés orodispersibles, temps de dissolution trop long

Ces causes sont partiales et dépendantes de chaque patient. Il n'y a aucun moyen de savoir si ce sont des problèmes réels ou si la Suboxone était mal acceptée.

3. Discussion

a. Les limites de l'étude

Il est nécessaire de souligner dans un premier temps les limites de cette étude. L'échantillon recueilli ne comporte que 47 patients, ce qui ne peut pas être considéré comme représentatif de la population française. Les informations sont basées sur les informations données par le patient, elles sont donc subjectives et on peut se poser la question de la véracité de certains points comme le motif d'échec du TSO. La Suboxone est une spécialité qui a été mal perçue par les associations d'usagers puisque présentée comme « Subutex inshootable », mise sur le marché pour « punir » les injecteurs de buprénorphine. L'effet placebo rentre-t-il en jeu dans l'acceptation de la Suboxone dans certains cas? Outre cela, le patient peut être tenté de mentir à son médecin sur son observance ou de cacher des éventuelles rechutes. Je suis partie du principe que toutes les informations notées dans les dossiers médicaux sont très proches de la réalité pour que je puisse en tirer des conclusions. Enfin, j'ai limité le recueil des données sur une période précise mais il aurait été intéressant d'étendre l'étude pour avoir le suivi des patients restés sous Suboxone.

b. Le patient sous Suboxone

Le patient type sous Suboxone se définit ainsi : homme âgé de plus de 25 ans (avec une grosse proportion dans la fourchette supérieure à 40 ans), sans emploi. Des études permettent bien de mettre en valeur les différences hommes-femmes quant aux consommations de substances. Les femmes prendraient plus de médicaments psychotropes : des produits type amphétamines (afin de faciliter la perte de poids) mais aussi des anxiolytiques et hypnotiques (le diagnostic de dépression serait plus fréquent chez les femmes, et elles seraient aussi plus sujettes à l'anxiété et aux problèmes de sommeil). Le baromètre santé 2005 montre qu'à l'âge de 25 ans, les tendances s'inversent concernant la prise d'alcool : « *Avant 25 ans, ce sont surtout les actifs occupés qui se distinguent des autres (étudiants, chômeurs), avec un usage régulier d'alcool plus fréquent. [...] Au-delà de 25 ans, l'alcoolisation régulière ou l'ivresse sont relativement plus fréquentes chez les chômeurs que chez les autres actifs ou inactifs.* » [130] De plus, dans ce même article, on trouve une affirmation qui confirme le profil type de notre étude : « *Parmi les 26-54 ans, les chômeurs s'avèrent en revanche très nettement surconsommateurs de tous les produits étudiés* » (tabac, produits psychoactifs, alcool...).

Ses situations familiale et sociale ne sont pas stables, il est difficile pour lui de garder une relation « normale » avec le conjoint et/ou les enfants. Il a très souvent au moins une personne dans son entourage qui consomme elle-aussi des substances

addictogènes. Celle-ci peut représenter une mauvaise influence sur lui, et elle peut être responsable des rechutes ou de la prise de nouvelles substances. Elle a aussi pu être un modèle négatif dans l'enfance du patient.

Au niveau psychiatrique, il peut avoir un rapport difficile avec lui-même avec une ou plusieurs TS, des nombreux troubles comme l'anxiété, l'insomnie, la dépression... Ces troubles ont des effets néfastes sur la qualité de vie et la santé mentale du patient. Ils influent quotidiennement sur la stabilité du TSO, sur les rechutes ou sur les surconsommations. Nombreuses sont les rechutes dues à l'anxiété ou aux baisses de moral. De plus, ces pathologies sont accompagnées par des traitements médicamenteux qui peuvent, à long terme, devenir à leur tour des addictions en remplaçant l'addiction de départ. Par exemple, les benzodiazépines servent souvent à compenser le manque de la substance pur laquelle il est traité. On peut aussi citer les hypnotiques (comme le Stilnox) qui traitent les troubles du sommeil mais qui se révèlent rendre, comme les benzodiazépines, de plus en plus de patients dépendants.

On constate également que le patient ne consomme pas une, mais plusieurs substances addictogènes en même temps. Elles peuvent être prises conjointement pour optimiser les effets positifs ou pour contrebalancer les effets négatifs, ou elles peuvent être consommées pour aider le patient dans les moments de manque. Le patient peut trouver un réconfort dans une autre molécule et c'est ainsi qu'une addiction peut, petit à petit, prendre la place d'une autre. C'est souvent le cas avec l'alcool, le tabac ou le cannabis, qui sont considérés par le patient comme « moins

graves » que l'héroïne ou la cocaïne. Cette opinion est démontrée par l'âge moyen de primo-consommation des diverses substances. Il y a une évolution progressive, en démarrant par le tabac, le cannabis et l'alcool et en continuant sur l'héroïne, la cocaïne et les autres molécules (MDMA, LSD...). Les addictions s'ajoutent avec les années et le patient jongle avec chacune : certaines sont de consommation quotidienne, tel un rituel, alors que d'autres sont liées à un contexte festif ou sont associées à des personnes ou des moments de mal-être.

On peut trouver dans la littérature des liens entre certains troubles et l'addiction [131]. Par exemple, des hypothèses sont émises quant aux troubles anxieux : le patient souffrant d'un trouble anxieux peut trouver dans des molécules addictogènes (cannabis, cocaïne, alcool, héroïne...) un moyen d'obtenir l'apaisement dont il a besoin. De plus, la présence d'un trouble tel que l'anxiété chez une personne peut favoriser le développement d'autres troubles (comme par exemple l'addiction). Et lorsque plusieurs troubles sont associés chez un même patient, la prise en charge se révèle difficile.

Il a été démontré que la consommation de drogues peut avoir des conséquences à court et long terme sur la mémoire visuelle, l'apprentissage, l'attention... Et plus les substances s'accumulent, plus ces troubles cognitifs augmentent. Les conséquences sont d'autant plus lourdes que la primo-consommation est précoce : les troubles apparaissent au moment où la personne doit être au maximum de ses capacités cognitives et cela peut avoir des répercussions sur sa future vie socio-professionnelle.

L'étude STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) menée par le NIH (National Institute of Mental Health) permet de lier dépression et addiction. Pendant 7 ans, aux États-Unis, 4 041 patients (18-75 ans) atteints de troubles dépressifs ont été mis sous différents traitements à visée anti-dépressive. [132] Ce qui nous intéresse particulièrement, c'est qu'il a été établi que 33% des patients dépressifs auraient aussi un trouble addictif. De plus, environ la moitié des patients dépressifs ont des antécédents d'addiction dans leur famille. La dépression a un impact important sur la vie des patients, elle est souvent associée à d'autres troubles psychiatriques (anxiété, bipolarité, idées suicidaires...). Elle complique la prise en charge puisque les médicaments s'ajoutent et le suivi thérapeutique doit être rigoureux si l'on veut que le sevrage persiste. Plus la dépression est sévère, plus le succès du sevrage sera difficile.

Une autre étude permet d'étayer la synthèse du tableau. L'étude NESARC (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions) portait sur 40 000 personnes (au niveau européen et américain). Il y a une prévalence, chez les patients bipolaires, de 38% d'addiction à une drogue et de 58% d'addiction à l'alcool. La prise en charge de ces patients est compliquée et le traitement de substitution intervient souvent en amont du traitement de la psychose.

La consommation de certaines substances peut induire ce que l'on appelle une pharmacopsychose (état délirant induit par une substance). Pour illustrer cela, on

peut citer la cocaïne qui est susceptible de provoquer un trouble psychotique chez des sujets sains ou intensifier un état délirant chez des sujets psychotiques.

Il est essentiel de garder à l'esprit qu'un patient stabilisé sous Subutex ou sous Méthadone ne doit pas être changé de traitement. Si le TSO remplit toutes les facettes de son rôle (maintien de l'abstinence, stabilité de la vie socio-professionnelle de patient, satisfaction du médicament...) il n'y a aucune raison de passer à la Suboxone. Par contre, certains cas peuvent évoquer le changement : les rechutes fréquentes concomitantes au TSO, les habitudes actuelles ou passées d'injections ou de sniff, l'envie de changement du patient, l'automédication ou les traitements annexes (la Méthadone est métabolisée par les cytochromes 3A4 et 2D6 donc elle a de nombreuses interactions médicamenteuses, et la buprénorphine seulement par le 3A4), l'échec sous Subutex ou Méthadone. Le médecin peut envisager une mise sous Suboxone comme premier TSO si le contexte est propice.

VII. Conclusion

Chaque pays est unique quant à la gestion de l'addiction. Même si l'arsenal thérapeutique est sensiblement identique, chacun utilise les TSO à sa manière. Durant des dizaines d'années, la politique française s'est montrée répressive et fermée aux autres modèles européens. C'est grâce au travail des professionnels de santé, des centres spécialisés dans l'addiction, des associations de consommateurs et des organismes bénévoles qu'elle s'est développée en faveur d'une globalisation de la prise en charge et de la prévention des risques. Dans un monde idéal, toxicomanie ne rimerait plus avec délinquance et les usagers ne seraient plus marginalisés.

L'étude de la prescription de Suboxone au sein du CSAPA de la Croix-Rouge m'a permis de me rendre compte de la difficulté de la prise en charge de l'addiction. Les médecins doivent trouver le traitement qui correspond à chaque patient, dont la complexité du profil est la résultante de multiples facteurs (habitudes d'administration, co-morbidités, traitements annexes...). La réussite d'un traitement de substitution s'appuie également sur l'équilibre psycho-socio-professionnel du patient, qui est obtenu à l'aide de toute l'équipe des centres. Grâce aux données, j'ai pu construire un profil-type du patient sous Suboxone, mais il n'est en aucun cas infaillible. Chaque patient est unique et il est difficile de construire un modèle de prescription.

En tant que pharmacienne d'officine, je suis confrontée à l'addiction quasi quotidiennement. La méfiance vis-à-vis de la population toxicomane se révèle être encore trop présente, même au sein des professionnels de santé. On peut évoquer le manque de formation sur l'addiction, les préjugés sur cette population et la rigidité des règles entourant la délivrance et le stockage des médicaments substitutifs.

Les pharmaciens s'impliquent de plus en plus dans la Santé Publique, notamment avec leur implication dans le dépistage du diabète, dans l'éducation thérapeutique pour l'asthme, la BPCO (Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive) et les anticoagulants. A l'heure où la rémunération du pharmacien évolue et où des nouvelles missions sont envisagées (comme la vaccination par exemple), nous pourrions évoquer une potentielle implication du pharmacien dans la prise en charge du patient sous TSO (gestion des effets indésirables, communication avec le médecin référent...). Nos connaissances en matière de TSO restent superficielles, et ce sont pourtant des médicaments susceptibles de rentrer en interaction avec d'autres molécules d'usage courant. Nous entrons quotidiennement en contact les usagers de drogues à travers la délivrance de Stéribox, de seringues, des traitements de substitution mensuels (voire quotidiens ou hebdomadaires lorsque la délivrance requiert une surveillance particulière) et de médicaments sans ordonnance ponctuellement détournés (Néocodion, dextrométorphane, sirops antitussifs à base de codéine, anti-histaminiques en vente libre...). Le Dossier Pharmaceutique représente un moyen de surveiller les éventuelles surconsommations et les patients qui

consultent plusieurs médecins à la fois (nomadisme médical). Il permet aux pharmaciens d'officine de voir, pour ce patient, le compte-tenu des délivrances sur ordonnance de toutes les officines dans lesquelles il s'est rendu : date, produits délivrés, dosages, nombres de boîtes... L'éducation thérapeutique passe par la discussion avec le patient autour de son traitement, des bonnes pratiques de prise, des traitements annexes, des éventuels effets secondaires. Il faut prendre le temps de bien expliquer le mode d'administration pour limiter les risques de mésusages.

Outre cela, les réseaux sociaux sont source de phénomènes de mode comme le « Purple Drank », cocktail euphorisant populaire chez les adolescents et composé de dérivés codéinés, d'anti-histaminiques, d'alcool et de soda (entre autres). Ces substances se trouvent sans ordonnance en officine et c'est au pharmacien de veiller à les délivrer dans le cadre de leurs indications. C'est en posant les bonnes questions, en repérant les possibles détournements que nous pourrions approfondir notre rôle dans la prévention des risques et le dépistage des comportements addictifs chez les adolescents.

VIII. Bibliographie

- [1] Beck F, Richard JB, Guignard R, Le Nézet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues illicites en France en 2014. OFDT 2015
- [2] <http://www.actaplantarum.org/acta/galleria1.php?aid=446>. Consulté le 12 janvier 2015
- [3] <http://allmyanmar.com/Opium-Poppies.htm>. Consulté le 12 janvier 2015
- [4] Le Marec C. Histoire de l'opium médicinal, du pavot aux alcaloïdes de l'opium. Douleurs 2004 ; 5 (2) : 83 – 97.
- [5] <http://www.opioids.com/images/soothingsyrup.html>. Consulté le 12 janvier 2015
- [6] <http://opioids.com/heroin/heroinhistory.html>. Consulté le 12 janvier 2015.
- [7] <http://en.wikipedia.org/wiki/Heroin>. Consulté le 12 janvier 2015
- [8] <http://www.drugabuse.gov/international/question-2-what-history-opioid-addiction-in-united-states>. Consulté le 12 janvier 2015
- [9] Campbell N, Lovell A. The history of the development of buprenorphine as an addiction therapeutic. Ann NY Acad Sci 2012 ; 1248 : 124 – 39.
- [10] Rosenzweig M. Les drogues dans l'histoire : entre remède et poison : archéologie d'un savoir oublié. De Boeck Supérieur 1998 ; 152 – 4.
- [11] Jasinski D.R. Opiate withdrawals syndrome : acute and protracted aspects. In research developments in drug and alcohol use. Ann NY Acad Sci 1981 ; 362 : 183 – 6.
- [12] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/EducationAboutOrphanDrugs.php?Ing=EN&stapage=ST_EDUCATION_EDUCATION_ABOUTORPHANDRUGS_USA

Consulté le 25 novembre 2015.

[13] <http://buprenorphine.samhsa.gov/titlexxxv.html>. Consulté le 21 février 2015.

[14] <http://www.rb.com/fda-approval-for-suboxone-sublingual-filmc-iii>. Consulté le 13 septembre 2015.

[15] <http://www.rb.com/site/rkbr/templates/mediainvestorsgeneral2.aspx?pageid=1328&cc=gb>

Consulté le 13 septembre 2015.

[16] <http://www.forbes.com/sites/edsilverman/2012/10/12/reckitts-suboxone-strategy-is-really-about-patients-or-profits/>

Consulté le 13 septembre 2014.

[17] http://www.naabt.org/generic_buprenorphine.cfm Consulté le 21 février 2015.

[18] Turner L, Kruszewski S, Alexander C. Trends in the use of Buprenorphine by office-based physicians in the United States, 2003-2013. *The American Journal on Addictions*, 2015 ; 24 : 24-9.

[19] Chossegros P. Prise en charge de la toxicomanie en France (une histoire). *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 4544-50.

[20] Colson R. *La prohibition des drogues, regards croisés sur un interdit juridique*. Presses universitaires de Rennes 2005.

[21] OFDT. *Drogues et toxicomanies, indicateurs et tendances*. Edition 1999.

[22] Lhomme JP. *Sida, toxicomanie : les exclus des exclus*.

[23] Reisinger M. Buprenorphine as new treatment for heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 1985; 16 : 257-62.

- [24] <http://www.asud.org/category/journal/>. Consulté le 23 décembre 2014
- [25] http://www.asud.org/pub/manuel_shoot_moins_risques.pdf. Consulté le 23 décembre 2014
- [26] Chossegros P. Prise en charge de la toxicomanie en France (une histoire). *Gastroenterol Clin Biol* 2007 ; 31 : 4544-50.
- [27] <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/conf&rm/conf/conftox/henrion.html>. Consulté le 06 juin 2015.
- [28] Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants des opiacés
- [29] OFDT. Drogues et toxicomanies, indicateurs et tendances. Edition 1999.
- [30] OFDT. Substitution aux opiacés, synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France. Juin 2003
- [31] Cadet-Tairou A, Cholley D. Approche régionale de la substitution aux opiacés, 1999-2002, pratiques et disparités à travers 13 sites français. 2004
- [32] http://www.pistes.fr/swaps/34_328.htm. Consulté le 8 février 2015.
- [33] http://www.pistes.fr/swaps/35_339.htm. Consulté le 20 avril 2015.
- [34] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/TSO_court.pdf
Consulté le 20 avril 2015
- [35] <http://www.actupparis.org/spip.php?article2338>. Consulté le 14 décembre 2014.
- [36] <http://www.actupparis.org/spip.php?article2358>. Consulté le 14 décembre 2014.
- [37] Arrêté du 26 octobre 2006 relatif à la création et à la composition de la « commission addictions »

[38] http://www.autoritedelaconurrence.fr/user/standard.php?id_rub=482&id_article=2283. Consulté le 7 juillet 2015

[39] http://www.autoritedelaconurrence.fr/user/standard.php?id_rub=482&id_article=2283. Consulté le 7 juillet 2015.

[40] Collin C, Tricotel A, Courné MA. A propos du traitement de substitution aux opiacés. Rev Epidem et Santé pub 2013 ; 61 : 93-4.

[41] <http://www.actupparis.org/spip.php?article376>. Consulté le 14 octobre 2014.

[42] <http://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitution-mso/633-toxicomanie-reckitt-benckiser-lance-suboxone-en-france.html>

Consulté le 12 octobre 2014.

[43] <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques>.

Consulté le 14 décembre 2014.

[44] <http://www.meddispar.fr/Actualites/2012/Modification-des-conditions-de-delivrance-de-certains-medicaments-assimiles-stupefiants>. Consulté le 14 décembre 2014.

[45] Plan gouvernemental de lutte contre la drogue et les conduites addictives (2012 ; Paris, France)

[46] Csete J, Grob PJ. Switzerland, HIV and the power of pragmatism : lessons for drug policy development. International journal of drug policy 2012 ; 23 : 82-6.

- [47] Chappard P, Couteron JP. Salle de shoot, les salles d'injection supervisée à l'heure du débat français. Paris : La Découverte 2013. 200 p.
- [48] Karila L. Dictionnaire des Addictions, Editions Phase 5, 2007
- [49] De Beaurepaire R. Bases biochimiques et neurobiologiques de la psychiatrie. Psychiatrie 2005 ; 2(1) : 4-39.
- [50] Cours du Dr Binder P, faculté de médecine de Poitiers.
- [51] Chenu A, Tassin JP. Le plaisir : conception neurobiologique et conception freudienne. L'Encéphale 2014 ; 40 (2) : 100-7.
- [52] Scuvée-Moreau J. Neurobiologie de l'addiction. Rev Med Liège 2013 ; 68 : 211-7.
- [53] Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Annales pharmaceutiques françaises 2010 ; 68 : 3-11.
- [54] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 2^{ème} édition 2003.
- [55] Laqueille X. Addiction aux substances et traitements pharmacologiques. Annales médico-psychologiques 2009 ; 167 (7) : 508-12.
- [56] Quirion B, Plourde C. L'apport des travaux de Stanton Peele : le cycle de l'assuétude. Drogues, santé et société 2009 ; 2 (8).
- [57] Valleur M, Velea D. Les addictions sans drogue(s). Toxibase 2002 ; 6 : 3.
- [58] Battaglia N, Bruchon-Schweitzer M, Décamps G. Esquisse d'une approche intégrative du concept d'addiction : regards croisés. Psychologie française 2010 ; 55 : 261-77.

- [59] Décamps G, Battaglia N, Idier L. Elaboration du Questionnaire de mesure de l'intensité des conduites addictives (QMICA) : évaluation des addictions et co-addictions avec ou sans substances. *Psychologie française* 2010 ; 55 : 279-94.
- [60] Véléa D. Toxicomanies et conduites addictives. 1^{ère} éd. Paris : Heures de France ; 2005.
- [61] Hansenne M. Le modèle biosocial de la personnalité de Cloninger. *L'année psychologique* 2001 ; 101 (1) : 155-81.
- [62] Lord JAH, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz HW. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors. *Nature* 1977; 267 (5611): 495-9.
- [63] Masabumi M, Masamichi S. Molecular biology of the opioid receptors. *Pharmac Ther* 1995; 68 (3) : 343 – 64.
- [64] Assié G, Rosenberg D, Clauser E, Bertherat J. Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action : récepteurs membranaires. *EMC – Endocrinologie* 2004 ; 1 (4) : 169-99.
- [65] Law PY, Wong YH, Loh HH. Molecular mechanisms and regulation of opioid receptor signaling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 40: 389-430.
- [66] Muller A, Koch B, René F, Boutillier AL, See V, Loeffler JP. Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999 ; 18 : 866-95.
- [67] Marie N. Mécanismes moléculaires de la tolérance aux opiacés et aux cannabinoïdes. *Réanimation* 2009 ; 18: 626-32.

- [68] Ginies P, Kong A Siou D, Grevy V, Draussin G. Place des agonistes antagonistes et des agonistes partiels morphiniques dans le traitement de la douleur, pharmacologie et utilisation thérapeutique. *Doul et Analg* 1997; 4 : 131-7.
- [69] Pasternak G. Multiple opiate receptors: déjà vu all over again. *Neuropharmacology* 2004; 47: 312-23.
- [70] Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Annales pharmaceutiques françaises* 2010 ; 68 : 3-11.
- [71] Warnick J, McCurdy R, Sufka K. Opioid receptor function in social attachment in young domestic fowl. *Behavioural brain research* 2005; 160 : 277-85.
- [72] Lutz PE, Kieffer B. The multiple facets of opioid receptor function: implications for addiction. *Current Opinion in Neurobiology* 2013; 23: 473-9.
- [73] Castanas E, Giraud P, Bourhim N, Cantau P, Oliver C. Kappa 3 : a novel subtype of the opioid site in bovine adrenal medulla, highly selective for Met-enkephalin-Arg6-Phe7. *Neuropeptides* 1984; 5: 133-6.
- [74] Shippenberg TS, Zapata A, Chefer VI. Dynorphin and the pathophysiology of drug addiction. *Pharmacol Ther* 2007; 116: 306–21.
- [75] Cahill C, White T, Sawynok J. Synergy between μ/δ opioid receptors mediates adenosine release from spinal cord synaptosomes. *European Journal of Pharmacology* 1996; 298: 45-9.

[76] Gaveriaux-Ruff C. Le récepteur delta aux opiacés : une nouvelle cible pour le traitement des douleurs chroniques ? Douleurs évaluation – diagnostic – traitement 2008 ; 9 : 175-9.

[77] Cesselin F. Les endomorphines et les récepteurs des opioïdes. Trait-d'Union 1987 ; 2 : 11-20.

[78] Roth-Deri I, Green-Sadan I, Yadid G. Beta-endorphin and drug-induced reward and reinforcement. Prog Neurobiol 2008; 86 : 1-21.

[79] http://www.sfar.org/acta/dossier/archives/ca97/html/ca97_010/97_10.htm

Consulté le 5 juin 2014.

[80] Vidal. 89^e édition : Vidal ; 2013

[81] <http://www.drugs.com/pro/suboxone-film.html> Consulté le 15 septembre 2015

[82] http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/_ucm391465.htm. Consulté le 17 septembre 2015

[83] <http://www.evzio.com/hcp/about-evzio/what-is-evzio.php> Consulté le 17 septembre 2015

[84] <http://www.evzio.com/patient/> Consulté le 15 septembre 2015

[85] <http://harmreduction.org/issues/overdose-prevention/tools-best-practices/od-kit-materials/>

Consulté le 17 septembre 2015

[86] <http://harmreduction.org/wp-content/uploads/2014/10/OD-Response-administer-naloxone-intranasal-instructions.pdf>

Consulté le 17 septembre 2015

- [87] Arnould JF, Pinaud M. Pharmacologie de la buprénorphine. Ann Fr Anesth Réanim 1991 ; 10 : 559-64.
- [88] Ginies P, Kong A Siou D, Grevy V, Draussin G. Place des agonistes antagonistes et des agonistes partiels morphiniques dans le traitement de la douleur. Douleur et analg 1997 ; 4 : 131-7.
- [89] Pacini M, Maremmani I. Buprenorphine : evidence for effectiveness. Heroin Add & Rel Clin Probl 2002 ; 4 (1) : 13-24.
- [90] Vidal. 89^e édition : Vidal ; 2013
- [91] Résumé des caractéristiques du produit SUBUTEX, Vidal 2013
- [92] Résumé des données du CRAT sur le Subutex
- [93] http://www.psychoactif.org/psychowiki/index.php?title=Bupr%C3%A9norphine_%28Subutex%29,_commencer_un_traitement,_effet,_dosage,_sevrage. Consulté le 17 septembre 2015
- [94] http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2013/december2013/r532_december2013. Consulté le 17 septembre 2015
- [95] Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T, Rabaud C. Complications infectieuses et mésusage de la buprenorphine à haut dosage. La presse médicale 2005 ; 34 (10) : 719-24.
- [96] Bouquié R, Wainstein L, Pilet P, Mussini JM, Deslandes G, Clouet J, Dailly E, Jolliet P, Victorri-Vigneau C. Crushed and injected Buprenorphine tablets : characteristics of princeps and generic solutions. Plos One 2014 ; 9(12)

[97] <http://www.theriaque.org>. Consulté le 28 mars 2016

[98] Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T, Rabaud C. Complications infectieuses et mésusage de la buprenorphine à haut dosage. *Presse Med* 2005 ; 34 : 719-24.

[99] Vandhuick O, Pistorius MA, Jousse S, Ferreira-Maldent N, Guilmot JL, Guias B, Bressollette L. Toxicomanie et pathologies cardiovasculaires. *Journal des maladies vasculaires* 2004 ; 29 (5) : 243-8.

[100] Potier A, Leclech C, Croue A, Chappard D, Verret JL. Livédo nécrotique après injections de buprénorphine (SUBUTEX) : rôle de l'amidon de maïs contenu dans l'excipient. *Ann Dermatol Veneréol* 2007 ; 134 : 148-50.

[101] Delage M, Samimi M, Lebidre E, Baulieu F, Lorette G, Maruani A. Syndrome des « mains bouffies ». *La Presse Médicale* 2009 ; 33 (20) : 1477.

[102] Roux P, Villes V, Blanche J, Bry D, Spire B, Feroni I, Carrieri P. Buprenorphine in primary care : risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug and alcohol dependence* 2008 ; 97 (1) : 105 – 13.

[103] Roux P, Villes V, Bry D, Spire B, Feroni I, Marcellin F, Carrieri P. Buprenorphine sniffing as a response to inadequate care in substituted patients : results from the subazur survey in south-eastern France. *Addictive Behaviors* 2008 ; 33 (12) : 1625 – 9.

[104] Vidal. 89^e édition : Vidal ; 2013

[105] http://www.howtoquitheroin.com/Quitting_Heroin_with_Suboxone.html

Consulté le 17 septembre 2015

[106] http://www.howtoquitheroin.com/Quitting_Heroin_with_Suboxone.html

Consulté le 17 septembre 2015

[107] <http://www.drugs.com/pro/suboxone-film.html>

Consulté le 17 septembre 2015

[108] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm225677.pdf>. Consulté le 26 février 2015.

[109] <http://www.fda.gov/downloads/drugs/drugsafety/ucm225677.pdf>

Consulté le 26 février 2015

[110] <http://www.suboxone.com/medical-treatment/how-to-take-suboxone>

Consulté le 26 février 2015

[111] <https://www.zubsolv.com/zubsolv/patient-preferred/>. Consulté le 26 février 2015

[112] http://www.bunavail.com/assets/pdf/BUNAVAIL_Administration_Instructions.pdf Consulté le 26 février 2015

[113] http://www.bunavail.com/assets/pdf/BUNAVAIL_Full_Prescribing_Information.pdf Consulté le 27 octobre 2015.

[114] Résumé des caractéristiques du produit SUBOXONE.

[115] Vazquez V, Gury C, Laqueille X. Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique. L'Encéphale 2006 ; 32 : 478-86.

[116] Vidal. 89^e édition : Vidal ; 2013

[117] Décret n° 92-590 du 29 juin 1992 relatif aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes

[118] OFDT. Drogues et Toxicomanies, indicateurs et tendances. Edition 1999

[119] OFDT. Drogues et addictions, données essentielles. OFDT 2013

[120] Décret n°2007-877 du 14 mai 2007 relatif aux missions des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie.

[121] Chalumeau M. Les CAARUD en 2008, analyse nationale des rapports d'activité ASA-CAARUD. OFDT 2010

[122] Karila L. Troubles psychiatriques et addictions, en question. Phase 5 2010

[123] Karila L. Conduites addictives, du risque au changement. Phase 5 2012

[124] <http://www.sante.gouv.fr/ordonnances-securisees.html>

Consulté le 29 septembre 2014.

[125] <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription>

Consulté le 29 septembre 2014.

[126] Fontaa V et al. Le médecin et le toxicomane. Guide pratique. Editions Heures de France 2003

[127] Résumé des caractéristiques du médicament SUBUTEX

[128] Moolchan ET, Hoffman JA. Phases of treatment : a practical approach to methadone maintenance treatment. Int J Addict 1994 ; 29 : 135-60.

[129] Ksouda K, Bloch V, Dugarin J, Dupuy G, LaqueilleX, Lépine JP, Vorspan F. Stratégies d'arrêt du traitement de substitution par méthadone. Press Med 2013 ; 42 : 28 – 36.

[130] Beck F, Legleye S, Maillochon F, De Peretti G. Le rôle du milieu social dans les usages de substances psychoactives des hommes et des femmes. Regards sur la parité 2008 : 65 - 82

[131] Karila L. Troubles psychiatriques et addictions, en question. Phase 5 ; 2010

[132] <http://www.nimh.nih.gov/funding/clinical-research/practical/stard/allmedicati onlevels.shtml>. Consulté le 6 janvier 2016

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

CLOZEL Shirley

La Suboxone dans les traitements de substitution : Etude au sein du CSAPA de la Croix-Rousse

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2016, 239 p.

RESUME

Après de longues années de mise en place, la prise en charge de l'addiction et la politique de prévention des risques prennent de plus en plus d'ampleur dans le domaine de la Santé Publique. Les cibles sont multiples, comme par exemple la propagation des virus (VIH, VHB, VHC), les coûts pour les finances publiques, les pertes humaines ou l'engorgement judiciaire.

Le pharmacien d'officine est confronté aux traitements de substitution tels que la Méthadone, le Subutex et la Suboxone. Après l'étude de l'histoire des opiacés, nous examinons l'aspect historique de la substitution, avec l'exemple de trois pays : les Etats-Unis, la France et la Suisse. Chaque pays a eu sa propre histoire, ses propres événements, et c'est cette individualité qui forge la politique actuelle de substitution. Puis, pour mieux comprendre la prise en charge du patient usager de drogues, il est nécessaire d'expliquer les mécanismes de l'addiction, sous des points de vue physiologique et psychologique, les aspects pharmacologiques des traitements disponibles en officine et le principe général d'un traitement de substitution.

Une étude réalisée au CSAPA de l'hôpital Croix-Rousse en 2012 sur 47 patients ayant eu au moins une prescription de Suboxone par un médecin du centre permet d'esquisser un modèle-type : son profil socio-professionnel, ses co-morbidités psychiatriques, ses habitudes de consommation, les substances consommées et l'âge de primo-consommation.

A travers ce travail, nous avons pu voir que la prise en charge d'un usager de drogues est pluridisciplinaire, de longue durée et dont la réussite dépend du patient lui-même, mais aussi de sa relation avec les professionnels de santé. Chaque cas est unique et, même si l'on arrive à tisser une trame, on ne peut pas émettre de modèle fixe. Le pharmacien d'officine n'a pour l'instant pas approfondi son implication dans le domaine de l'addiction. Grâce à la proximité avec sa patientèle et à son lien fort avec la médecine de ville, l'officine pourrait élargir ses compétences.

MOTS CLES

Addiction
Suboxone
Buprénorphine
Substitution
CSAPA

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. LACK Philippe, Praticien Hospitalier, Docteur en Médecine
Mme PERDRIX Claire, Pharmacien Officinal, Docteur en Pharmacie
M. BAYARD Philippe, Pharmacien Officinal, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Mercredi 25 mai 2016