

Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 26 janvier 2021

Par

Chloé Gomez

Né(e) le 13 juillet 1994 à Toulouse

Les nouveaux traitements de substitution aux opioïdes

Thèse dirigée par le Professeur Franck Saint-Marcoux

Examineurs :

M. le Professeur Franck Saint-Marcoux, UFR Pharmacie, Limoges

M. le Docteur André N'Guyen, Faculté de pharmacie de Limoges

Mme le Professeur Catherine Fagnère, UFR Pharmacie, Limoges

M. le Docteur Patrice Marco, Pharmacien d'officine, Lubersac

Mme le Docteur Catherine Chevalier, CSAPA Bobillot, Limoges



Faculté de Pharmacie

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le **26 janvier 2021**

Par Chloé Gomez

Né(e) le 13 juillet 1994 à Toulouse

Les nouveaux traitements de substitution aux opioïdes

Thèse dirigée par le Pr Franck Saint-Marcoux

Examineurs :

M. le Professeur **Franck Saint-Marcoux**, UFR Pharmacie, Limoges

M. le Docteur **André N'Guyen**, Faculté de pharmacie de Limoges

Mme le Professeur **Catherine Fagnère**, UFR Pharmacie, Limoges

M. le Docteur **Patrice Marco**, Pharmacien d'officine, Lubersac

Mme le Docteur **Catherine Chevalier**, CSAPA Bobillot, Limoges

Liste des enseignants

Le 1^{er} octobre 2020

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Bertrand **COURTIOUX**

VICE-DOYEN :

Monsieur David **LEGER**, Maître de conférences

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Serge **BATTU**, Monsieur le Professeur Nicolas **PICARD**

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COURTIOUX Bertrand	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
VIANA Marylène	PHARMACIE GALÉNIQUE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MCU-P DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
JOST Jérémy	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACIE GALÉNIQUE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
CHEMIN Guillaume	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
COOK-MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LAVERDET Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LAWSON Roland	PHARMACOLOGIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

MERCIER Aurélien	MICROBIOLOGIE, PARASITOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET HÉMATOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
PASCAUD-MATHIEU Patricia	PHARMACIE GALÉNIQUE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE ET MATHÉMATIQUES

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

AUDITEAU Émilie	ÉPIDÉMIOLOGIE, STATISTIQUE, SANTÉ PUBLIQUE
MARCHAND Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE, THÉRAPEUTIQUE ET PHARMACIE CLINIQUE

ENSEIGNANTS D'ANGLAIS :

HEGARTY Andrew	CHARGÉ DE COURS
VERCELLIN Karen	PROFESSEUR CERTIFIÉ

Remerciements

A mon Président de jury et directeur de thèse Monsieur le Professeur Franck Saint-Marcoux

Merci pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury.

Merci d'être aussi investi auprès des étudiants et de m'avoir transmis vos connaissances en toxicologie et en addictologie.

A mon Co-directeur de thèse Monsieur le Docteur André N'Guyen

Merci pour l'honneur que vous me faites par votre présence dans ce jury.

Merci pour votre aide précieuse lors de la réalisation de ce travail. Vos conseils et votre soutien m'ont été très précieux.

A mon Jury

Madame le Professeur Catherine Fagnère

Merci pour l'honneur que vous me faites de siéger dans ce jury.

Je vous remercie aussi pour votre bienveillance et votre implication auprès des étudiants.

Monsieur le Docteur Patrice Marco

Merci pour l'honneur que vous me faites de participer à ce jury.

Merci pour votre gentillesse et pour votre accueil au sein de votre pharmacie.

Madame le Docteur Catherine Chevalier

Merci de votre présence au sein de ce jury.

A mon maitre de stage Madame le Docteur Bénédicte Laurent

Merci de m'avoir si bien encadré durant tous mes stages et de m'avoir transmis vos connaissances et votre passion du métier de pharmacien d'officine.

A tous les pharmaciens et préparatrices en pharmacie qui ont contribué à enrichir mes connaissances et qui ont participé à l'apprentissage de mon métier. Je pense notamment à Mme Vallade, Mme Laborde, Mme David, Mme Dulac et Mme Leysse.

A mes Parents, mes Frères et Didier qui m'ont tant apporté dans la réalisation de ce travail. Merci infiniment pour votre accompagnement, votre soutien et votre amour durant toutes ces années.

A mes meilleurs amis Jean et Nathalie qui ont été et sont toujours d'un grand soutien tout au long de ma vie.

Merci aussi pour toutes vos lectures et relectures et vos conseils lors de la rédaction de cette thèse. Et surtout merci de faire partie de ma vie.

A mes Amies

Mathilde

Merci pour ton amitié durant ces années. Merci aussi d'en être au même point que moi et de me motiver. Merci aussi de me suivre dans mes folies et lors de mes voyages.

Aurélie

Merci pour ton amitié. Merci aussi pour tes conseils et tes relectures pour ce travail.

A Minouchka qui est toujours présente.

Enfin, je voudrais aussi exprimer ma gratitude envers tous ceux et celles qui, directement ou indirectement, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ces années d'étude.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	19
I. Généralités	20
I.1. Définitions	20
I.1.1. Générales	20
I.1.1.1. Substances psychoactives	20
I.1.1.2. Addiction, pharmacodépendance et toxicomanie	20
I.1.1.3. Tolérance et syndrome de sevrage	22
I.1.1.4. Spécificités de la dépendance à l'héroïne	23
I.1.1.5. Réduction des risques	23
I.1.2. Médicaments	24
I.1.2.1. Stupéfiants	24
I.1.2.2. Opioïdes et opiacés	24
I.1.2.3. Traitement de Substitution aux Opioïdes (TSO) et Traitement de l'Addiction aux Opioïdes (TAO)	25
I.2. Pharmacologie	26
I.2.1. Neurobiologie	26
I.2.1.1. Récepteurs morphiniques	26
I.2.1.2. Le système de récompense	27
I.2.1.3. Effets sémiologiques	28
I.2.2. Mode d'action des médicaments	30
I.2.2.1. Agoniste	30
I.2.2.2. Agoniste partiel	30
I.2.2.3. Antagoniste	30
I.3. Épidémiologie	31
I.3.1. Remboursement des TSO	31
I.3.1.1. Par médicament	31
I.3.1.2. Par forme galénique	32
I.3.1.3. Par taux de substitution	33
I.3.2. Données socio-économiques	34
I.3.2.1. Profil	34
I.3.2.2. Couverture sociale	35
I.3.3. Prescription	35
I.3.3.1. Doses prescrites	35
I.3.3.2. Prescription ville / CSAPA	36
I.3.4. Mortalité en lien avec les MSO	37
I.3.5. Situation géographique	38
I.3.5.1. En France	38
I.3.5.2. En Europe	39
II. Les traitements de substitution aux opioïdes (TSO)	41
II.1. Les traitements de substitution actuels	41
II.1.1. Molécules	41
II.1.1.1. BHD	41
II.1.1.2. Méthadone	42
II.1.1.3. Sulfate de morphine	43
II.1.2. Indications	43

II.1.2.1. BHD et méthadone.....	43
II.1.2.2. Cas particulier du sulfate de morphine	43
II.1.3. Législation des médicaments de substitution au opioïdes.....	44
II.1.3.1. BHD	44
II.1.3.2. Méthadone	44
II.1.3.3. Sulfate de morphine	45
II.1.4. Pharmacologie	45
II.1.4.1. BHD	45
II.1.4.2. Naloxone	45
II.1.4.3. Méthadone	46
II.1.4.4. Sulfate de morphine	46
II.1.5. Caractéristiques principales des MSO actuels	48
II.1.6. Cas particulier du Zoryon®	49
II.1.7. Un antidote : la naloxone	50
II.1.8. Prise en charge	51
Généralités	51
II.2. Les tendances et pistes de recherche	53
II.2.1. Orobupré®	53
II.2.1.1. Généralités	53
II.2.1.2. Voie d'administration	53
II.2.1.3. Posologie.....	54
II.2.1.4. Effets indésirables	54
II.2.1.5. Etudes	54
II.2.2. Zubsolv®	56
II.2.2.1. Généralités	56
II.2.2.2. Voie d'administration	56
II.2.2.3. Posologie.....	56
II.2.2.4. Etudes	57
II.2.3. Implant sous-cutané de buprénorphine.....	58
II.2.3.1. Généralités	58
II.2.3.2. Voie d'administration	59
II.2.3.3. Posologie.....	60
II.2.3.4. Effets indésirables	60
II.2.3.5. Etudes	60
II.2.4. Buprénorphine dépôt	61
II.2.4.1. Généralités	62
II.2.4.2. Voie d'administration	62
II.2.4.3. Posologie.....	62
II.2.4.4. Etudes	63
II.2.5. Buprénorphine par voie IV	64
II.2.5.1. Généralités	64
II.2.5.2. Etudes	64
II.2.6. Héroïne médicalisée	66
II.2.6.1. Généralités	66
II.2.6.2. Etudes	66
II.2.7. Hydromorphone injectable.....	68
II.2.7.1. Généralités	68
II.2.7.2. Etudes	68

III. Réflexions.....	70
III.1. Avantages et inconvénients par rapport aux formes actuelles.....	70
III.1.1. Orobupré®.....	70
III.1.1.1. Avantages.....	70
III.1.1.2. Inconvénients.....	70
III.1.2. Zubsolv®.....	71
III.1.2.1. Avantages.....	71
III.1.2.2. Inconvénients.....	71
III.1.3. Implant sous cutanée de buprénorphine.....	72
III.1.3.1. Avantages.....	72
III.1.3.2. Inconvénients.....	73
III.1.4. Buprénorphine dépôt.....	74
III.1.4.1. Avantages.....	74
III.1.4.2. Inconvénients.....	75
III.1.5. Buprénorphine par voie IV.....	75
III.1.5.1. Avantages.....	75
III.1.5.2. Inconvénients.....	76
III.1.6. Héroïne médicalisée.....	76
III.1.6.1. Avantages.....	76
III.1.6.2. Inconvénients.....	77
III.1.7. Hydromorphone injectable.....	77
III.1.7.1. Avantages.....	77
III.1.7.2. Inconvénients.....	78
III.1.8. Point de vue des patients sur la buprénorphine à action prolongée.....	78
III.1.8.1. Etudes.....	78
III.1.8.2. Forums français d'autosupports d'usagers de drogues.....	80
III.1.9. Point de vue des soignants sur les formes IV.....	80
III.2. Comment trouver la forme la plus adaptée et intégrer l'injection dans le suivi ?.....	83
III.3. Intégration dans la RdRD.....	86
III.3.1. Actions de RdRD pour les substances injectables.....	86
III.3.2. Les nouveaux TSO entrent-ils dans le cadre de la RdRD ?.....	88
III.3.3. Autres actions de RdRD en lien avec les TSO.....	89
III.4. Coût.....	89
III.4.1. Médicaments déjà commercialisés en France.....	89
III.4.1.1. Orobupré®.....	89
III.4.2. Médicaments non commercialisés en France.....	90
III.4.2.1. Zubsolv®.....	90
III.4.2.2. Buprénorphine sous forme de dépôt sous-cutané et d'implant.....	90
III.4.2.3. Héroïne médicalisée.....	91
III.4.2.4. Hydromorphone.....	91
III.5. Préparer l'arrivée de ces nouveaux médicaments.....	92
III.5.1. Législation.....	92
III.5.2. Formation des professionnels de santé.....	95
III.5.3. Surveillance.....	95
III.6. Proposition de réponses sur des interrogations types.....	96
III.6.1. Qui fait l'acte d'injecter ? Qui supervise ?.....	96
III.6.2. Quelles surveillances et quels suivis peut-on réaliser à l'officine ?.....	97
Conclusion.....	100

Références bibliographiques.....	101
Annexes.....	114
Serment De Galien.....	131

Table des illustrations

Figure 1 : Nouvelle classification de l'addiction avec le DSM-5	21
Figure 2 : Le système de récompense	28
Figure 3 : Evolution de la répartition des TSO prescrits en prison.....	32
Figure 4 : Evolution de la répartition des bénéficiaires selon la forme galénique de méthadone remboursée en ville.....	32
Figure 5 : Evolution de la répartition des remboursements de la BHD : princeps, génériques ou Suboxone®.....	33
Figure 6 : Evolution de la répartition par classe d'âge des bénéficiaires de MSO.....	34
Figure 7 : Evolution de la part de personne détenues ayant une prescription de MSO	35
Figure 8 : Evolution des doses quotidiennes moyennes de BHD, Suboxone® et méthadone	36
Figure 9 : Répartition des bénéficiaires selon l'origine de leur prescription	36
Figure 10 : Evolution du pourcentage de décès par surdose selon l'opioïde utilisé	38
Figure 11 : Répartition départementale des ventes de MSO en doses journalières par 10 000 habitants par jour.....	39
Figure 12 : Evolution du nombre de patients en TSO en Europe	40
Figure 13 : Structure chimique de la buprénorphine	41
Figure 14 : Subutex®	41
Figure 15 : Structure chimique de la naloxone	42
Figure 16 : Suboxone®	42
Figure 17 : Structure chimique de la méthadone.....	42
Figure 18 : Méthadone	43
Figure 19 : structure chimique de la morphine	43
Figure 20 : Prenoxad®	50
Figure 21 : Orobupré®	53
Figure 22 : Zubsolv®.....	56
Figure 23 : Probuphine®	58
Figure 24 : Lieu d'insertion de Probuphine®	59
Figure 25 : Schéma montrant le retrait d'un bâtonnet de Probuphine®	59
Figure 26 : Buvidal®.....	61
Figure 27 : Tableau des équivalences entre la forme sublinguale de buprénorphine et Buvidal®	63
Figure 28 : Tableau des équivalences entre les doses hebdomadaires et mensuelles de Buvidal®	63
Figure 29 : Héroïne médicalisée	66

Figure 30 : Structure chimique de l'héroïne	66
Figure 31 : hydromorphone injectable	68
Figure 32 : structure chimique de l'hydromorphone	68
Figure 33 : Avantage d'une forme à action longue	72
Figure 34 : Représentation de la stigmatisation	85
Figure 35 : illustration de Stéribox® et de Stérifilt®	87
Figure 36 : tableau indiquant le délai entre une prise de risque et un dépistage pour une infection sexuellement transmissible	88
Figure 37 : Les points d'injection à risques.....	127
Figure 38 : Boîte à aiguilles pour éliminer le matériel utilisé pendant une injection	128

Table des tableaux

Tableau 1 : Présentation des MSO actuels	47
Tableau 2 : Caractéristiques des MSO actuels	48
Tableau 3 : Récapitulatif des avantages et inconvénients des nouveaux TSO	82
Tableau 4 : Situations et personnes pour lesquelles un BAP pourrait être utilisé (liste non exhaustive)	84

Liste des abréviations

ACTH : adrénocorticotrophine (Adreno-CorticoTropic Hormone)
ADH : Hormone anti-diurétique (Anti-Diuretic Hormone)
AERLI : Accompagnement et Education aux Risques Liés à l'Injection
ALD : Affectation Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique
ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
ASDEC : Association Déconseillée
ATV : Aire tegmentale Ventrale
BAP : Buprénorphine à Action Prolongée
BHD : Buprénorphine Haut Dosage
CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CEIP : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CI : Contre-Indication
CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} révision
CMU-C : Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CRH : Corticotriphin-Releasing Hormone
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST : Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes
CYP 3A4 : cytochrome P450 3A4
DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ème edition
ECG : ElectroCardioGramme
EDDP : 2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine
EI : Effets Indésirables
FA : Fédération Addiction
GABA : Gamma-Amino-Butyrique Acid
HAS : Haute Autorité de Santé
IAM : Interaction médicamenteuse
IM : Intra-Musculaire

Inserm : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale
IV : Intra-Veineuse
LP : Libération Prolongée
mg : milligramme
mm : millimètre
MSO : Médicaments de Substitution aux Opioïdes
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PESP : Programme d'Echange de Seringues en Pharmacie
PPMV : Primo-Préscription de Méthadone en Ville
QALY : Année de Vie pondérée par la Qualité (Quality-Adjusted Life Year)
RCP : Résumés des Caractéristiques des Produits
RdRD : Réduction des Risques et des Dommages
SIDA : Syndrome de l'Immunodéficience Acquise
SCMR : Salles de Consommation à Moindre Risque
SMR : Service Médical Rendu
SNC : Système Nerveux Central
SSNN : Syndrome de sevrage Néonatal
TAO : Traitement de l'Addiction aux Opioïdes / Traitement par Agoniste opioïde
TSO : Traitement de Substitution aux Opioïdes
TUS : Troubles liés à l'Usage d'une Substance
UE : Union-Européenne
USA : Etats-Unis d'Amérique (United States of America)
VHB : Virus de l'Hépatite B
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Les vertus antalgiques de l'opium sont connues depuis très longtemps. En occident, l'opium est utilisé dans de nombreuses préparations pharmaceutiques comme la thériaque (électuaire contenant environ 60 substances dont la seule active est l'opium) ou le laudanum. A partir du début du XIX^{ème} siècle, la chimie se développe fortement et permet d'extraire les principes actifs des plantes. Les alcaloïdes de l'opium ont alors été découverts. La morphine est découverte en 1804 et devient rapidement l'antalgique de référence dans le traitement de la douleur. La prescription de morphine s'est d'autant plus développée que la douleur, qui est longtemps restée ignorée par la médecine, devient une préoccupation importante pour le corps médical (1). D'ailleurs, en France, la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 fait du soulagement de la douleur un droit fondamental (2). Ce droit est renforcé en 2004 où la lutte contre la douleur devient une priorité de Santé Publique (3). L'héroïne est, quant à elle, synthétisée en 1898. Du fait de ses propriétés antalgiques et antitussives, elle est utilisée dans le traitement de la tuberculose. Cependant, l'usage massif des opiacés et leur prescription non contrôlée a permis des écarts à leur utilisation et créé des usages récréatifs à l'origine de dépendances. Ainsi, dès 1875, on repère des détournements de morphine. L'héroïne est, à cette époque, elle-même utilisée dans le traitement des « morphinomanies ». Ainsi, même si le cadre conceptuel n'est pas encore formulé, et tout aussi paradoxal que cela puisse paraître, l'héroïne est le premier traitement de substitution aux opioïdes (TSO). Cependant, dès 1905, on s'aperçoit que ce produit est à son tour détourné, notamment par injection. Cet usage non thérapeutique de l'héroïne se développe et le corps médical se met alors en quête d'un nouveau traitement (1) (4).

Dans les années 1970, l'arrivée des TSO sur le marché français est venue apporter une nouvelle aide thérapeutique dans la prise en charge des héroïnomanes. Malgré les polémiques que cela a entraîné, les TSO se sont rapidement développés et ont changé la façon de prendre en charge les personnes dépendantes aux opioïdes. Cela a d'abord commencé par l'arrivée de la méthadone, puis 20 ans après par celle de la buprénorphine haut dosage (BHD) en 1996 (1) (5). Depuis les années 90, il n'y avait plus eu d'avancée majeure.

Depuis quelques années, de nouvelles formes se développent et laissent percevoir des progrès thérapeutiques innovants et prometteurs, centrés sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes dépendantes (6).

Nous pouvons donc nous demander quels sont ces nouveaux traitements et qu'apportent-ils de plus par rapport aux traitements déjà existants ?

Pour répondre à ces questions, nous allons voir, dans une première partie, quelques définitions, nous aborderons aussi quelques notions de neurobiologie avant d'apporter quelques éléments d'épidémiologie de l'addiction aux opioïdes.

Dans une deuxième partie, nous présenterons les TSO déjà présents sur le marché ainsi que leurs caractéristiques avant de développer les nouveaux médicaments ; c'est-à-dire ceux étant commercialisés depuis peu ou qui seront commercialisés sous peu.

Dans la troisième et dernière partie nous discuteront des avantages et des inconvénients de ces nouveaux médicaments et tenterons de répondre à certaines questions que leurs utilisations soulèvent mais qui n'ont pas encore de réponses officielles.

I. Généralités

I.1. Définitions

I.1.1. Générales

I.1.1.1. Substances psychoactives

Selon l’OMS, une substance psychoactive est une substance qui, lorsqu’elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l’affect.

Cette désignation, ainsi que la notion de psychotrope, sont les termes les plus neutres qui puissent s’appliquer à toute la catégorie des substances, licites ou non.

Le terme psychoactif et la consommation d’une substance psychoactive n’impliquent pas forcément une dépendance (7).

I.1.1.2. Addiction, pharmacodépendance et toxicomanie

Une addiction est une impossibilité répétée de contrôler un comportement visant à produire du plaisir ou à écarter un malaise interne et poursuivre ce comportement en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives (8). Cela pousse la personne addictive à ne penser qu’à la drogue et aux moyens de s’en procurer (9).

La pharmacodépendance est définie dans le Code de la Santé Publique comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d’intensité variable, dans lesquels l’utilisation d’une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente. L’état de dépendance peut aboutir à l’auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique (9).

Le terme toxicomanie, quant à lui, a été éliminé de la terminologie technique par l’OMS, mais est encore souvent employé. Lorsque ce terme est utilisé, il renvoie généralement à des cas graves de dépendance (10).

Depuis 2013, on parle aussi de trouble d’utilisation d’une substance ou TUS. En effet ce terme, apparu dans le DSM-5, regroupe l’abus d’une substance et la dépendance (11).

Trouble de l'usage de substance – Addiction

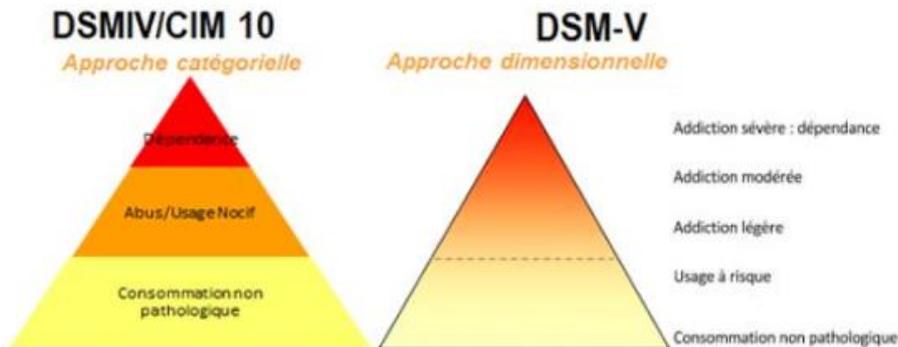


Figure 1 : Nouvelle classification de l'addiction avec le DSM-5

Source : < <https://www.addictaide.fr/comprendre-l-addiction/> >

On parle d'un mode d'utilisation inadapté d'un produit lorsque qu'au moins deux des manifestations suivantes ont lieu à un moment quelconque d'une période de douze mois :

- Le produit est pris en quantité plus importante et / ou pendant une période plus prolongée que prévu,
- Un désir persistant se fait ressentir ou l'on constate des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation du produit,
- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir, utiliser le produit ou récupérer de leurs effets,
- Il y a un craving qui correspond à une envie intense de consommer le produit,
- Il y a une utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures au travail, à l'école ou à la maison,
- Il y a une utilisation du produit malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par le produit consommé,
- Des activités sociales, occupationnelles ou récréatives importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation du produit,
- Il y a une utilisation répétée du produit dans des situations où cela peut être physiquement dangereux,
- La personne continue d'utiliser le produit même si elle sait avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par cette substance,
- Il y a une tolérance,
- Il y a un syndrome de sevrage ou le produit est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage (12).

En France, on utilise cette classification pour diagnostiquer un trouble d'utilisation d'une substance (TUS).

L'association américaine de psychiatrie définit le trouble d'utilisation d'une substance (TUS) comme étant une maladie chronique du cerveau qui cause une consommation excessive de substance psychoactive malgré les conséquences néfastes associées à une telle consommation. Le fait d'utiliser le terme « chronique » est important car cela montre bien qu'une addiction ou un problème d'abus doit être traité, géré et suivi tout au long de la vie ou au moins sur une longue période (13).

I.1.1.3. Tolérance et syndrome de sevrage

Tolérance

La tolérance se caractérise par une diminution des effets produits par une même dose de drogue et donc une perte de sensibilité à la substance. L'utilisateur doit donc, pour ressentir les mêmes effets, consommer des doses de plus en plus fortes ou augmenter la fréquence des prises (8).

Syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage se caractérise par un ensemble de symptômes qui surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Sa gravité peut être variable mais entraîne rarement la mort (c'est toutefois le cas du sevrage alcoolique). Il est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance et ses caractéristiques sont à l'opposé de celles d'une intoxication.

L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la nature et de la dose de la substance consommée avant l'arrêt ou la réduction de la consommation (14).

Le syndrome de sevrage aux opioïdes associe :

- des signes généraux avec un syndrome pseudo-grippal,
- des signes neurovégétatifs avec des bâillements, des larmoiements, une rhinorrhée, une mydriase bilatérale, une tachycardie, une hypertension artérielle,
- des signes psychiatriques avec une anxiété, une irritabilité, une sensation de manque avec une envie irrésistible de consommer (craving), une insomnie,
- des signes biologiques avec une hémococoncentration, une hyperglycémie (15).

Un syndrome de sevrage à l'héroïne commence usuellement quelques heures après l'arrêt du produit, atteint son paroxysme 24 à 48 heures après et se termine au bout d'une semaine environ. Toutefois certaines personnes ont encore quelques signes de sevrage pendant quelques mois (16).

Pour d'autres substances, les signes cliniques du sevrage apparaissent plus tard et durent généralement plus longtemps : pour la méthadone, il faut environ 10 jours pour que le syndrome de manque s'estompe (17) et entre 10 et 15 jours pour la BHD (18).

Bien évidemment, l'intensité du syndrome de sevrage dépend du produit (15). Par contre, son intensité ne dépend pas de la dose (19).

I.1.1.4. Spécificités de la dépendance à l'héroïne

Les effets

Une consommation d'héroïne entraîne tout d'abord une phase dite « flash » qui procure une sensation de bien-être intense et brutale. L'effet dure en général 30 minutes avant de s'estomper. Survient alors une phase de somnolence qui dure généralement entre 2 et 5 heures. Ensuite l'utilisateur ressent généralement une sensation de mal-être et d'anxiété. Les deux premières phases diminuent en intensité au fur et à mesure que l'utilisateur continue de consommer et l'utilisateur consomme donc pour ne plus ressentir l'angoisse qui s'ensuit. Le simple usager devient alors « addict » (15).

Diagnostic et prise en charge (PEC)

Pour diagnostiquer un TUS, on peut utiliser la classification DSM-5 comme vu précédemment. Il est également possible d'utiliser une autre classification : la CIM-10 (12).

Pour traiter cette dépendance, il faut une prise en charge globale avec une composante médicale (traitement de la partie physique de l'addiction ainsi que des possibles comorbidités associées), psychologique (prise en charge psychologique de la personne) et sociale (amélioration du cadre de vie comme avoir accès à une couverture sociale, à un endroit où vivre, ...). De plus, cette prise en charge se fera sur le long cours et demande donc un réel engagement de la part du patient (15).

I.1.1.5. Réduction des risques

La réduction des risques et des dommages (RdRD) vise à réduire les conséquences néfastes des consommations de drogues (licites ou illicites), sans exiger un arrêt ou une diminution de celles-ci (8).

La RdRD comprend donc les éléments suivants :

- accueillir sans conditions les usagers,
- promouvoir, distribuer et récupérer du matériel à usage unique (seringues, pipes à crack, matériel de sniff, kits d'injection et d'inhalation...),
- informer sur les risques associés à l'usage de drogues via des messages de prévention, des conseils personnalisés ou des interventions de groupes,
- favoriser l'accès aux traitements de substitution aux opioïdes ou encore aux bonnes pratiques d'injection,
- favoriser l'accès des usagers de drogues aux soins et aux droits sociaux,
- permettre aux gens de se soutenir via des groupes d'entraide.

Deux structures ont pour mission la RdRD: les CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) et les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) (8) (15).

Cette politique de réduction des risques a été mise en place dès la fin des années 1980 en France, avec pour but principal de limiter les contaminations par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Son second objectif était, quant à lui, de réduire les overdoses liées à l'héroïne.

Ces pratiques de réduction des risques sont parfois décriées et vues comme « une incitation à la consommation ». Néanmoins, les moyens mis en place sont globalement efficaces pour diminuer la dépendance aux drogues (20).

Points importants

- . L'addiction est une pathologie complexe chronique
 - . La PEC nécessite une approche globale et multidimensionnelle
 - . La RdRD vise à réduire les conséquences néfastes des consommations de drogues, sans exiger un arrêt ou une diminution de celles-ci
-

I.1.2. Médicaments

I.1.2.1. Stupéfiants

Historiquement, le terme « stupéfiant » a d'abord été attribué aux molécules susceptibles de « stupéfier » l'utilisateur, c'est-à-dire d'avoir les mêmes effets de type sédatifs que ceux observés lors de la consommation de morphine, notamment lorsque celle-ci était fumée dans les opiumeries (21).

Le terme stupéfiant est défini par l'ANSM comme une substance psychoactive pouvant, dans le cadre d'un usage détourné, faire l'objet de pharmacodépendance ou d'abus. Plus précisément, il s'agit d'une substance chimique qui agit sur le système nerveux central et induit des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur ou de la conscience.

Les Nations-Unies ont établi des listes de stupéfiants. Ces listes sont reprises dans la réglementation française. Toutefois, le droit français précise aussi les substances qui nécessitent une surveillance particulière sur le sol français. C'est pour cela que l'ANSM a mis en place, depuis 1990, un système d'addictovigilance permettant la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que de tout médicament ou autre produit en contenant (22).

I.1.2.2. Opiïdes et opiacés

Les termes « opioïdes » et « opiacés » sont souvent confondus. Leurs définitions, bien que proches, possèdent des différences.

Le terme « opiacé » s'adresse à la famille de produits dérivés de l'opium, substance provenant de la culture du Pavot à opium, *Papaver somniferum*, de la famille des Papavéracées. La morphine ou sulfate de morphine est le produit de référence de cette famille. Les opiacés sont des substances d'origine naturelle pouvant être obtenus à partir de produits extraits de l'opium. Ce sont des alcaloïdes dont les principaux utilisés en thérapeutique sont la morphine, la codéine et la pholcodine.

Le terme « opioïde » désigne quant à lui l'ensemble des substances ayant un effet morphinique qu'elles soient d'origine naturelle (morphine), semi-synthétique (Buprénorphine Haut Dosage) ou synthétique (méthadone, fentanyl, ...) (23).

Un opiacé est donc un opioïde. Mais, au-delà de ces définitions officielles, les 2 termes sont le plus souvent utilisés indifféremment.

Toutes ces substances ont des actions analgésiques, anesthésiques, antidiarrhéiques ou encore antitussives. Ils peuvent aussi provoquer une dépendance qui entraîne un manque lorsque l'utilisateur arrête de prendre le produit (8) (24).

I.1.2.3. Traitement de Substitution aux Opioïdes (TSO) et Traitement de l'Addiction aux Opioïdes (TAO)

Historique

Le premier médicament expérimenté pour diminuer l'addiction à l'héroïne est la méthadone. Elle est utilisée dès les années 1960 aux Etats -Unis d'Amérique (USA).

En France, l'expérimentation de traitement par méthadone débute en 1972 dans deux hôpitaux parisiens (chacun avec une capacité d'accueil d'une vingtaine de places). Ces programmes sont beaucoup critiqués tant par les pouvoirs publics que par le corps médical. Malgré tout, ils restent ouverts même si aucune place supplémentaire n'est créée. Avec l'épidémie de Sida qui a lieu dans les années 1980, le débat sur la substitution est relancé. C'est ainsi qu'à la fin des années 1980, le corps médical tente de traiter ces addictions avec de la buprénorphine (Temgésic[®]) ou de la morphine (Moscontin[®], Skénan[®]). A partir de 1996 est mis sur le marché la spécialité Subutex[®] constituée de BHD (plus fortement dosée que celle présente dans le Temgésic[®]). Quant à la méthadone, son développement a été plus lent. En effet, les pouvoirs publics mettent en place de nouveaux programmes de substitution aux opioïdes avec de la méthadone (en plus des deux autres) à partir de 1990. Toutefois, l'initiation de traitement se fait dans une structure spécialisée : les CSST (Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes, actuels CSAPA) et la méthadone est classée comme stupéfiant. Ainsi, en France, contrairement au reste du monde, la méthadone reste moins utilisée que la buprénorphine (25).

Indication TSO

Aujourd'hui encore, ces deux molécules ont l'AMM dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes (26) (27). Elles sont utilisées chez les personnes de plus de 15 ans qui ont une addiction aux opioïdes et qui souhaitent être traitées. Toujours en accord avec le patient, les doses peuvent être diminuées au cours du temps. Puis, quand la personne est stabilisée, on peut discuter de sevrage et aider le patient dans cette démarche s'il le souhaite (25) (28).

Evolution des termes

TSO

Le terme TSO signifie à l'origine traitement de substitution aux « opiacés ». Ce terme a été officialisé en France lors de la conférence de consensus sur les opiacés de 2004. Actuellement, le terme a tendance à être employé pour désigner un traitement de substitution aux « opioïdes » (29).

Ce terme regroupe tant la prise en charge médicale du traitement que la prise en charge sociale et psychologique.

Nous allons surtout développer la part pharmacologique des TSO et donc traiter principalement des médicaments utilisés, que l'on peut abrégé par le sigle MSO (médicaments de substitution aux opioïdes).

TAO

En 2018 est apparu dans les publications Françaises, le terme de « traitement de l'addiction aux opioïdes » (TAO). Ce terme est utilisé pour parler des TSO, cependant, il ne fait pas l'unanimité au sein des spécialistes. Par rapport aux TSO, le TAO :

- supprime la notion de médicament de substitution,
- ajoute la notion d'addiction,
- remplace le terme opiacé par opioïde (30).

Pour éviter toute confusion, dans un esprit d'uniformité et en accord avec les indications d'AMM des médicaments utilisés lors d'une addiction, nous allons utiliser uniquement le sigle TSO dans cette thèse.

Point important

- . 2 molécules ont l'AMM dans le traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes : la BHD et la méthadone
-

I.2. Pharmacologie

I.2.1. Neurobiologie

I.2.1.1. Récepteurs morphiniques

Dans cette partie, nous allons voir plus en détail les récepteurs aux opioïdes et leurs rôles.

Description

Les récepteurs aux opioïdes, aussi appelés récepteurs morphiniques, ont été découvert en 1973 par Candace PERT. Ces récepteurs font partie de la superfamille des récepteurs à sept hélices transmembranaires avec une partie extracellulaire N-terminale et une partie intracellulaire C-terminale. Ils sont couplés à des protéines G de transduction (31) (32). Ces récepteurs ont pour substrat des opioïdes endogènes tels que les enképhalines, les endorphines et les dynorphines. Lorsque les opioïdes endogènes se lient aux récepteurs, il y a régulation de nombreux neurotransmetteurs comme la dopamine, la norépinéphrine et l'acétylcholine. Ces neurotransmetteurs modulent plusieurs fonctions dans l'organisme et ont notamment un rôle dans la réponse à la douleur, au stress et au contrôle des émotions (33). C'est pour cela qu'on retrouve d'importantes concentrations de ces récepteurs au niveau du système de récompense, du système de la transmission de la douleur, des voies nigro-striales (qui ont un rôle dans la coordination motrice), de l'amygdale (impliquée dans la mémoire et les

émotions) ainsi qu'au niveau de l'hypothalamus et de l'hippocampe (qui sont impliqués dans de nombreuses fonctions) (19).

Différents types de récepteurs

Au cours des années 1990, les scientifiques ont réussi à cloner et à caractériser « moléculairement » trois types différents de récepteurs morphiniques : les récepteurs μ , δ et κ . Ces trois récepteurs sont les plus importants. Ils ont différentes répartitions dans notre système nerveux et ont différentes affinités avec les opioïdes (31) (32).

Il existe deux sous-types de récepteurs μ : 1 et 2. Ils ont une forte affinité avec la β -endorphine. Ils sont particulièrement présents au niveau des cellules situées autour du système limbique (en particulier au niveau du noyau accumbens), dans les terminaisons nerveuses du système dopaminergique mésolimbique, dans la partie ventrale du tegmentum (qui est le point de départ de la voie dopaminergique mésolimbique), dans l'hypothalamus, dans l'hypophyse et dans les ramifications de la musculature lisse du tube digestif. Ces récepteurs ont un rôle important dans l'euphorie, pour la dépendance à une substance, pour l'analgésie, dans la sédation et dans le myosis. Les récepteurs μ_2 ont aussi un rôle dans la dépression respiratoire et pour les troubles de la motilité du système digestif.

Les récepteurs δ sont aussi séparés en deux sous-types : 1 et 2 qui ont une affinité pour la β -endorphine et pour les enképhalines. Ils sont situés au niveau spinal et supra-spinal et plus particulièrement sur les interneurones du noyau accumbens et sur les neurones de projection du néocortex. Ils entraînent une euphorie et une analgésie.

On distingue parmi les récepteurs κ deux sous-types : 1 et 2. Ceux-ci ont une affinité pour les dynorphines. Ils se concentrent principalement au niveau spinal mais on en retrouve aussi ailleurs dans le système nerveux central. Ils entraînent une dysthymie, une analgésie spinale et la sédation (19).

L'activation de ces récepteurs entraîne une inhibition de l'adénylcyclase ce qui diminue la production d'AMP cyclique qui entraîne l'ouverture des canaux potassique et la fermeture des canaux calciques. Cela entraîne une hyperpolarisation de la cellule neuronale et une augmentation de la fréquence des potentiels d'action. Ainsi, il y a une diminution de la libération du neurotransmetteur contenu dans les vésicules pré-synaptiques. Par exemple, en cas de douleurs, l'activation des récepteurs opioïdes entraîne une inhibition de la libération de la substance P et donc la douleur est moins ressentie (32).

I.2.1.2. Le système de récompense

Le système opioïde endogène permet de réguler de nombreux neurotransmetteurs dont la dopamine qui est principalement responsable du plaisir. La dopamine est libérée via le système dopaminergique méso-cortico-limbique, aussi appelé système de récompense. Son but est de favoriser les comportements bénéfiques (34).

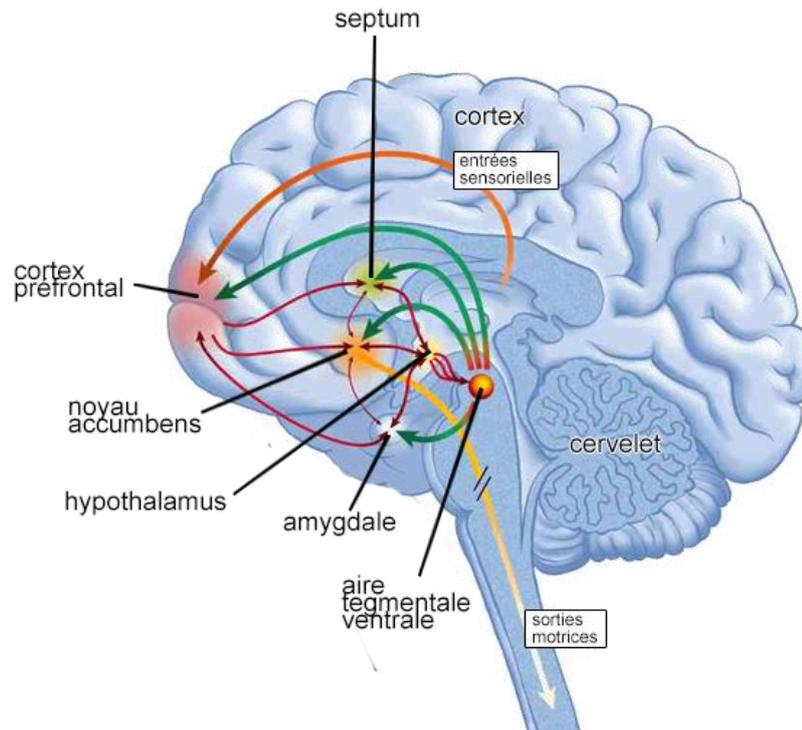


Figure 2 : Le système de récompense

Source : < <https://www.neuroperformance.fr/satisfaction-et-recompenses/>>

Lorsque qu'un signal arrive au cerveau et qu'il est ressenti comme gratifiant, l'activité des neurones de l'aire tegmentale ventrale (ATV) est modifiée. Cela entraîne une libération de dopamine par ces neurones dans le septum, le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal et conduit à une sensation de plaisir. Il y a alors innervation de l'hypothalamus et celui-ci enregistre donc que tel comportement entraîne telle récompense. La dopamine joue donc un rôle majeur dans le système de récompense. En effet, lorsqu'il y a une récompense (physiologique ou due à une drogue) les transmissions dopaminergiques sont augmentées au niveau de l'ATV (34).

Lors des réactions physiologiques au plaisir, l'activité neuronale dopaminergique ne dure que quelques instants alors que lorsqu'une drogue est administrée, la réponse dopaminergique est plus longue (34).

Points importants

- . La physiopathologie de l'addiction est complexe
 - . Importance des récepteurs morphiniques, de la dopamine et du circuit de la récompense
-

I.2.1.3. Effets sémiologiques

Clinique

La mise en place de mécanismes neurobiologiques à la suite d'une consommation d'opioïde entraîne des effets sur différents organes provoquant des signes cliniques plus ou moins spécifiques. L'action sur le système nerveux central (SNC) entraîne une ivresse dite morphinique (se caractérisant par une euphorie, un bien-être, une somnolence et une analgésie) qui est recherchée par les consommateurs d'opioïdes, une chaleur périphérique mais aussi des convulsions, une panique, des tremblements, des délires qui, eux, bien entendu, ne sont généralement pas recherchés. L'analgésie se fait surtout ressentir pour de fortes douleurs. Elle s'explique par le fait que les opioïdes augmentent le seuil de perception de la douleur et la capacité à tolérer celle-ci. La consommation d'opioïdes entraîne au niveau cardio-vasculaire une hypotension, une accélération de la fréquence cardiaque et peut même entraîner une syncope. Au niveau digestif, on observe des nausées et des vomissements ainsi qu'une constipation. Les nausées et vomissements surviennent principalement chez le consommateur naïf et disparaissent chez le sujet dépendant mais cet effet peut persister et peut être problématique. La constipation, elle, est due à une augmentation du tonus du sphincter anal et d'une diminution du péristaltisme intestinal. Enfin on observe un myosis très marqué, une inhibition de la toux, une possible dépression respiratoire, une hyperthermie avec des sueurs, une sécheresse buccale, une rétention urinaire, une diminution de la sécrétion d'acide gastrique ainsi qu'une baisse de la libido. Au niveau biologique, il y a une augmentation de l'hormone anti-diurétique (ADH), de prolactine et de calcitonine et une diminution de sécrétion d'ACTH, d'hormone lutéinisante et d'hormone de croissance. On observe aussi une diminution de la réponse insulinaire au glucose (19) (33) (35).

Tolérance

Au fur et à mesure de la consommation, une tolérance s'installe. Néanmoins, ce phénomène ne joue pas sur les effets des opioïdes de la même façon. La tolérance est significative pour l'euphorie, l'analgésie et la dépression respiratoire alors qu'elle est moindre pour la constipation et le myosis. Généralement on remarque que les sujets dépendants sont dysphoriques, hypocondriaques, irritables et en marge de la société (35).

Surdosage

Un surdosage survient généralement chez des sujets naïfs ou s'il y a une reprise du produit après un sevrage souhaité ou obligé (par exemple après une période d'incarcération) (35). En effet si, après un sevrage la personne reprend un opioïde à la même dose qu'avant, il n'y a plus de tolérance, les effets sont bien plus marqués et entraînent souvent une overdose (36). Un surdosage provoque un coma, une dépression respiratoire voire une apnée, ainsi qu'un myosis (35). Ainsi le toxidrome des opioïdes comprend : défaillance neurologique majeure (coma), dépression respiratoire et myosis (21).

Le traitement d'une overdose nécessite une hospitalisation en urgence avec une prise en charge en réanimation. Tout d'abord, on traite symptomatiquement la dépression respiratoire. Pour cela on ventile mécaniquement au masque et, si besoin, on intube la personne. En parallèle on administre un antagoniste des récepteurs morphiniques : la naloxone jusqu'à reprise d'un rythme respiratoire. On traite aussi les possibles complications : s'il y a des convulsions on administre du diazépam par voie intra-musculaire (IM), s'il y a de la fièvre on peut faire une antibiothérapie probabiliste... On peut aussi faire un bilan infectieux et une vaccination antitétanique. Tout ceci s'accompagne d'une surveillance régulière de la

fréquence respiratoire, de la fréquence cardiaque, de la conscience et de la saturation du patient (15).

Points importants

. L'activation des récepteurs morphiniques entraîne une ivresse morphinique, une analgésie, une hypotension, des nausées et des vomissements, une constipation ainsi qu'une inhibition de la toux

. Une tolérance se met en place au fur et à mesure des consommations

I.2.2. Mode d'action des médicaments

Les médicaments utilisés lors d'une addiction peuvent avoir différents effets sur le corps humain. En général, ils se différencient en trois catégories : les agonistes, les agonistes partiels et les antagonistes. Néanmoins, à haute concentration, ces molécules se lient aussi à d'autres récepteurs et peuvent donc entraîner des actions aspécifiques (19).

I.2.2.1. Agoniste

Un agoniste est une molécule qui mime l'action d'une molécule physiologique (ici des neurotransmetteurs) sur son site récepteur et entraîne par conséquent des effets identiques. Il faut distinguer les agonistes endogènes (comme les endomorphines) des agonistes exogènes (comme l'héroïne). Comme agoniste, on peut citer la morphine, la méthadone, le fentanyl ou encore la codéine (8) (35) (37).

I.2.2.2. Agoniste partiel

Un agoniste partiel a un effet agoniste lorsqu'il est administré seul ou avec un agoniste à faible dose et a une action antagoniste lorsqu'il est administré avec une forte dose d'agoniste. La buprénorphine et la nalbuphine sont des agonistes partiels.

Une molécule peut aussi être agoniste-antagoniste : elle a un effet agoniste à faible dose et antagonise les effets des agonistes purs quelle que soit la dose. C'est le cas de la nalorphine et de la cyclazocine (35).

I.2.2.3. Antagoniste

Un antagoniste est, quant à lui, une molécule qui supprime l'action d'une molécule physiologique donnée et du ou des agonistes correspondants en se fixant au niveau de son site récepteur sans le stimuler. En tant que telle, cette molécule n'a aucun effet.

Par exemple, la naloxone, la naltrexone ou encore le nalméfène sont des antagonistes aux opioïdes (8) (35).

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des morphino-mimétiques. Administrée seule, elle n'a pas de propriétés pharmacologiques propres mais lorsqu'elle est administrée après consommation d'opioïdes, elle antagonise leurs effets (notamment la

dépression respiratoire, la sédation, l'hypotension, le myosis et l'analgésie). Son action dépend toutefois de la dose et de la puissance de l'opioïde. On l'utilise pour :

- Confirmer une non-dépendance aux opioïdes chez les personnes sevrées,
- Traiter une dépression respiratoire due aux opioïdes avec une prise en charge par une structure médicalisée,
- Faire un diagnostic différentiel des comas toxiques,
- Une dépendance aux morphino-mimétiques en association avec la buprénorphine.

Après l'administration de la première dose, il peut être nécessaire de recommencer quelques minutes après car la naloxone agit certes rapidement mais a une durée d'action courte. Ainsi, si l'opioïde est toujours actif, la dépression respiratoire due à ce dernier peut réapparaître. Toutefois, la naloxone n'a une action que s'il y a eu une prise d'opioïdes. C'est pourquoi il faut être particulièrement vigilant s'il y a eu une consommation d'autres substances.

A ce jour, il existe trois spécialités contenant de la naloxone (sans compter les associations avec d'autres molécules) : Narcan[®], Nalscue[®] et Prenoxad[®]. Le Narcan[®] et le Prenoxad[®] sont des spécialités injectables tandis que le Nalscue[®] est à administrer par voie intra-nasale (38) (39) (40).

Point important

. 3 modes d'actions : agoniste, agoniste partiel et antagoniste

I.3. Epidémiologie

L'usage, au moins une fois dans la vie, d'héroïne ou d'autres opioïdes illicites seraient de 1,5% chez les moins de 65 ans (soit environ 600 000 français) et de 1% chez les moins de 17 ans. Cependant tous les usagers ne deviendront pas dépendants. La dépendance à l'héroïne est estimée à 150 000 – 200 000 personnes. Ce chiffre est actuellement en baisse (41).

Les données présentées dans cette partie se basent principalement sur les données de l'Assurance maladie. Elles n'incluent pas les données issues de la consommation de rue mais donnent tout de même une idée des habitudes de consommation.

Depuis l'introduction des MSO dans le traitement des addictions, il y a eu une diminution importante des décès par surdose. Par exemple, entre 1994 et 2002, on a observé que le nombre de décès par surdoses liées à l'héroïne a été divisé par 5 (29) (42).

I.3.1. Remboursement des TSO

On estime qu'entre 2011 et 2017 environ 180 000 personnes ont eu une délivrance de MSO (42).

I.3.1.1. Par médicament

En ville, le médicament le plus délivré est la BHD (61%) suivi par la méthadone (qui représente 38% des délivrances de MSO). Le Suboxone[®] (médicament associant la

buprénorphine avec de la naloxone) ne représente que 5% des délivrances des MSO. Il est donc peu prescrit (ici, les chiffres sont légèrement supérieurs à 100% car au cours d'une année une même personne a pu avoir un changement de traitement).

On peut aussi relever que depuis 2011, il y a une baisse de délivrance de BHD et une hausse de délivrance de méthadone.

Dans les centres pénitenciers, en 2017, la méthadone a été plus prescrite (43%) que la BHD (42%). De plus, 15% des prescriptions concernent des spécialités associant de la BHD avec de la naloxone ce qui est plus qu'en ville (42).



* Les patients traités par BHD/naloxone ne sont comptabilisés de façon distincte de ceux traités par BHD qu'à partir de 2017. Pour les années 2013 et 2015, les détenus traités par BHD/naloxone sont inclus dans l'ensemble BHD.

Figure 3 : Evolution de la répartition des TSO prescrits en prison

Source : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

I.3.1.2. Par forme galénique

Il existe deux formes de méthadone commercialisées : la forme sirop et la forme gélule (commercialisée depuis 2008).

Depuis quelques années, les prescriptions de gélules sont en nettes augmentation. En effet, elles sont majoritaires depuis 2014 et continuent d'être plus importantes que celles de sirops. A ce jour, 57% des bénéficiaires d'un remboursement de méthadone ont eu celle-ci sous forme de gélules (contre 31% sous forme de sirop) (42).

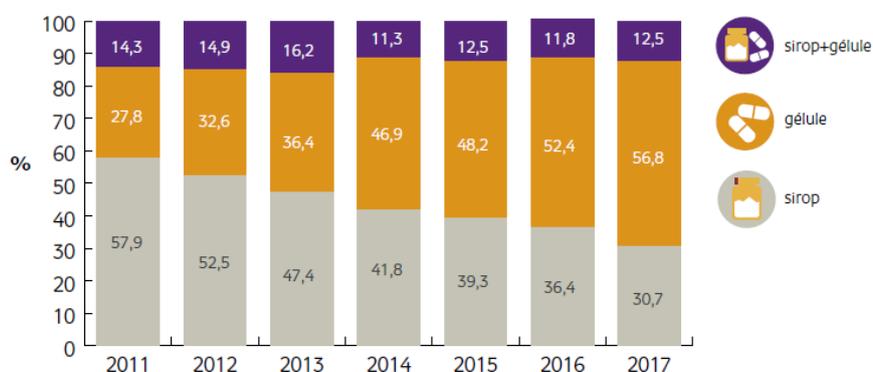


Figure 4 : Evolution de la répartition des bénéficiaires selon la forme galénique de méthadone remboursée en ville

Source : <<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>>

Depuis novembre 2018, une nouvelle formulation en lyophilisat oral est commercialisée sous le nom d'Orobuprè®. Sa dissolution de quelques secondes est beaucoup plus rapide que celle des autres spécialités (Subutex® et Suboxone®) et cette spécialité devrait donc être, en théorie, préférée dans les années à venir (42).

I.3.1.3. Par taux de substitution

Il n'existe, à ce jour, pas de générique pour la méthadone.

Le Subutex® et le Suboxone® ont des génériques commercialisés par les laboratoires Arrow, Biogaran, Cristers, EG, Mylan, Sandoz et Teva. Pourtant, la forme princeps est délivrée dans plus de 50% des cas. Cela peut s'expliquer par le fait que les médicaments princeps contenant de la BHD peuvent être exclus des règles de substitution. En effet jusqu'à fin 2019, ils n'étaient pas soumis aux objectifs de délivrance nationale des génériques. On pouvait donc délivrer le princeps sans la mention « non substituable » marquée sur l'ordonnance (42).

Depuis janvier 2020, la législation concernant substitution des médicaments a changé. Cependant, la buprénorphine étant une molécule à marge thérapeutique étroite (MTE), on peut toujours délivrer le princeps si le prescripteur indique la mention « non substituable MTE » sur l'ordonnance ou si le pharmacien indique la mention « non substituable MTE-PH » sous forme manuscrite sur la prescription (43). De plus, jusqu'en 2014 les génériques contenaient des excipients qui entraînaient plus fréquemment des complications cutanées pouvant aller jusqu'à une nécrose locale en cas d'injection par voie IV (tels que le talc et la silice). A partir de 2014, une nouvelle formulation a vu le jour sans talc ni silice mais les patients n'ont pas toujours voulu revenir à la forme générique. Cela explique le fait que les chiffres n'aient que très peu bougé sur les dernières années (42).



Figure 5 : Evolution de la répartition des remboursements de la BHD : princeps, génériques ou Suboxone®

Source : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

Point important

. Il y a une délivrance plus importante de BHD

I.3.2. Données socio-économiques

I.3.2.1. Profil

Un vieillissement de la population

La population bénéficiant de remboursement de MSO par l'Assurance maladie, est majoritairement masculine (à 77%). La moyenne d'âge est de 40,6 ans. Cette moyenne d'âge a évolué entre 2011 et 2017 : en effet la part des personnes de moins de 35 ans a régressé alors que celle des personnes de 45 ans et plus a progressé. Il y a donc un vieillissement de cette population qui peut s'expliquer par le fait que ces traitements se poursuivent sur le long cours et que le taux d'usage diminue (42).

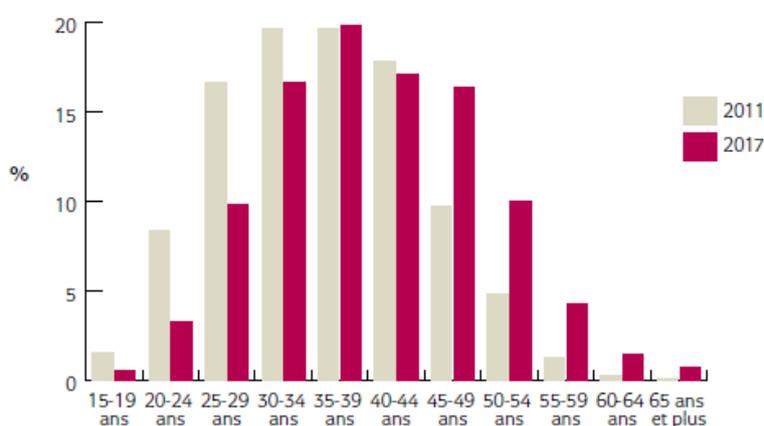


Figure 6 : Evolution de la répartition par classe d'âge des bénéficiaires de MSO

Source : <<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>>

Un recul de l'âge du début de traitement

L'âge moyen des personnes débutant un traitement est de 39,8 ans en 2017 contre 31,6 ans en 2011. Pour expliquer ce changement on peut faire l'hypothèse d'un recul de l'âge des premières prises d'héroïne ou encore d'un recours plus tardif à un médecin compte tenu du fait que l'on peut se procurer des MSO dans la rue, notamment de la BHD. Ces hypothèses, fortement probables, ne sont néanmoins pas étayées par des études (42).

Des prescriptions stables en établissement pénitencier

En établissement pénitencier, en 2017, 8% des détenus ont bénéficié d'une prescription de MSO. Toutefois, ces chiffres varient en fonction du type d'établissement : dans les centres pour les prévenus et les condamnés à une courte peine 8% des détenus bénéficient d'un TSO contre 5% dans les centres pour les condamnés à une longue peine.

Cela reste assez stable depuis 2010. Entre 1998 et 2010, il y a eu une nette augmentation de prescription de TSO : nous sommes passés de 2% en 1998 contre 7,9% en 2010 (42).

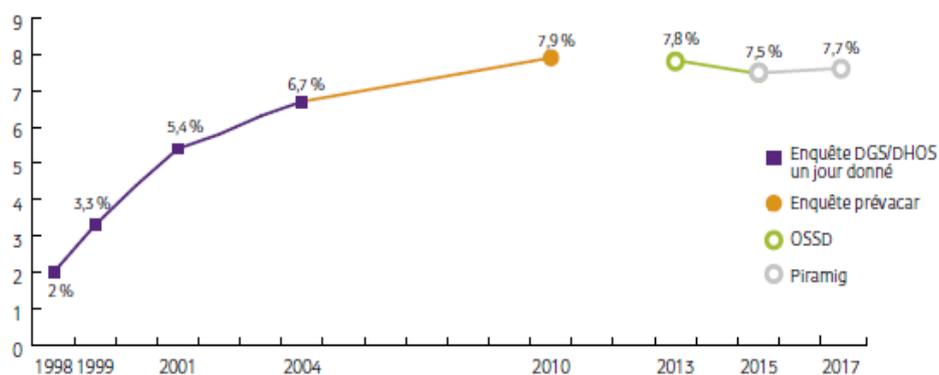


Figure 7 : Evolution de la part de personne détenues ayant une prescription de MSO

Source : <<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>>

I.3.2.2. Couverture sociale

Les bénéficiaires des MSO bénéficient à 40% de la couverture maladie universelle complémentaire (CMU-C) en 2017 comme en 2011. Les personnes sous MSO sont 4,6 fois plus fréquemment affiliés à la CMU-C que le reste des assurés de même sexe et de même âge. Les femmes bénéficient à 45% de la CMU-C contre 37% pour les hommes.

Pour un tiers des cas, il existe une prise en charge pour une affection longue durée (ALD). Celle-ci est le plus souvent justifiée par un trouble psychiatrique (pour 21% des patients). La prise en charge en ALD en raison d'une hépatite virale chronique ou d'une infection par le VIH concerne respectivement 6% et 1,7% des bénéficiaires de MSO (42).

Points importants

- . Le plus souvent, le bénéficiaire d'un TSO est un homme de plus de 40 ans
 - . On observe un vieillissement de la population sous TSO
-

I.3.3. Prescription

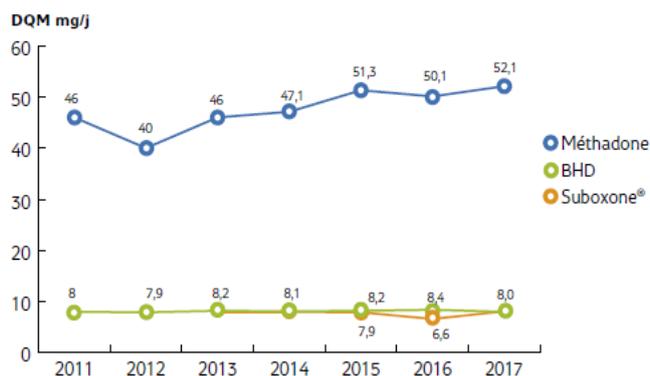
I.3.3.1. Doses prescrites

En moyenne, il est prescrit des doses quotidiennes de BHD et de Suboxone® de 8 mg. La dose maximale de BHD est de 24 mg par jour selon les résumés des caractéristiques des produits (RCP). Malgré tout, 2% des prescriptions mentionnent des doses quotidiennes supérieures à 32 mg. Cela peut donc indiquer un possible mésusage ou un détournement de produit (42).

Ces chiffres sont stables entre 2011 et 2016.

Depuis 2012, les doses quotidiennes moyennes de méthadone ont augmenté mais restent plus faibles que les doses d'entretien mentionnées dans les RCP, à savoir entre 60 et 100 mg par jour. En effet, en 2012, il était moyennement prescrit des doses quotidiennes de 40 mg de méthadone contre 52,1 mg en 2017.

Les doses moyennes quotidiennes ont été calculées chez des patients ayant un traitement régulier (42).



Les DQM ont été calculés chez les patients ayant un traitement régulier.
Un traitement régulier est défini par des délais entre deux délivrances ≤ 30 jours pour la BHD et la MTD gel et ≤ 15 jours pour la MTD sirop. Ces délais peuvent être légèrement dépassés pour 3 occurrences au maximum dans l'année (> 30 jours et ≤ 40 jours pour la BHD et MTD gel et > 15 jours et ≤ 25 jours pour le MTD sirop).

Figure 8 : Evolution des doses quotidiennes moyennes de BHD, Suboxone® et méthadone

Source : <<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>>

I.3.3.2. Prescription ville / CSAPA

Les principaux prescripteurs de MSO délivrés en ville sont des médecins généralistes. Néanmoins, de plus en plus de patients ont des prescriptions en établissement (CSAPA ou hôpital) et des prescriptions mixtes. Par exemple, en 2017, 67% des prescriptions de MSO proviennent exclusivement de médecins libéraux exerçant en ville (contre 73% en 2011), 19% sont des prescriptions provenant de la ville et d'établissements (contre 17% en 2011) et 13% des prescriptions proviennent d'établissements (contre 10% en 2011) (42).

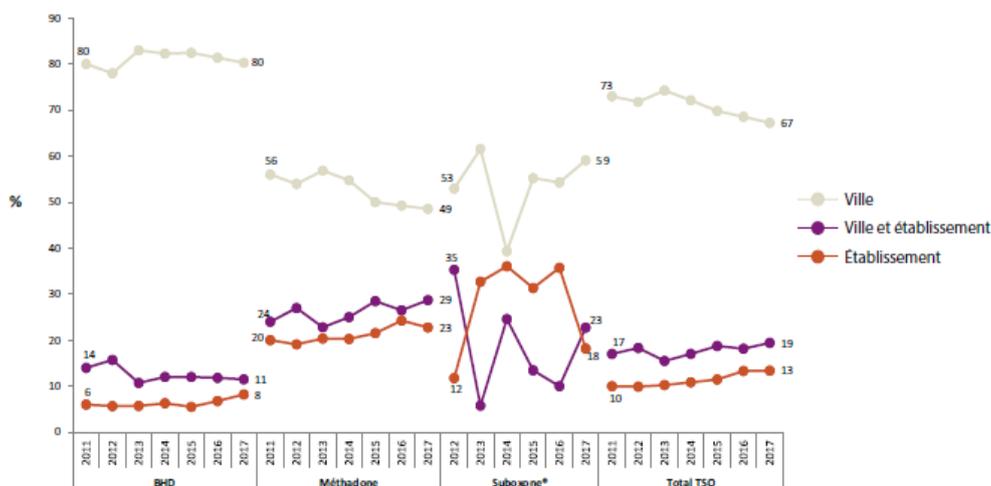


Figure 9 : Répartition des bénéficiaires selon l'origine de leur prescription

Source : <<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>>

La délivrance de méthadone se fait en pharmacie d'officine à 80% et à 20% dans les CSAPA et les hôpitaux.

Les CSAPA prescrivent et délivrent majoritairement de la méthadone. Certains CSAPA prescrivent du sulfate de morphine comme MSO ; néanmoins cela reste peu pratiqué (54 centres en ont prescrit en 2016 contre 34 en 2010).

L'existence de plusieurs prescripteurs pour un même patient peut faire suspecter un mésusage ou un trafic de MSO. Il peut également être un indicateur de sous-dosage par un prescripteur ou correspondre à un profil de patient itinérant. En 2017, les prescriptions de MSO par au moins trois prescripteurs différents pour un même bénéficiaire s'élèvent à 23% et 9% des bénéficiaires de MSO vont dans au moins trois pharmacies différentes pour la délivrance (42).

Points importants

- . Les doses prescrites sont généralement plus faibles que celles indiquée dans les recommandations
 - . Les médecins généralistes prescrivent plus de TSO
-

I.3.4. Mortalité en lien avec les MSO

Les opioïdes sont des drogues dont l'usage est peu fréquent mais qui sont associés à une forte mortalité, surtout par une surdose. Ces décès par surdose d'héroïne ont quand même diminué depuis 1994. Cela peut s'expliquer par la mise sur le marché de la BHD et de la méthadone (41).

Le risque principal des MSO est également le décès par surdose. Ce risque est majoré lorsqu'il y a consommation concomitante de benzodiazépines ou d'alcool, après une période d'arrêt de MSO, à la sortie de prison, lorsque le MSO est pris sans suivi médical ou encore chez les sujets naïfs (qui consomment le MSO pour la première fois). En 2016, 46% des décès par surdose impliquent un MSO. La méthadone est impliquée dans 36% des cas contre 10% pour la BHD. Toutefois il y a des fluctuations pour la méthadone : elle était responsable de décès à 45% en 2012 et de 31% des décès en 2015. Le profil pharmacologique explique, au moins en partie, ce phénomène : la méthadone est un agoniste alors que la buprénorphine est un agoniste partiel (42).

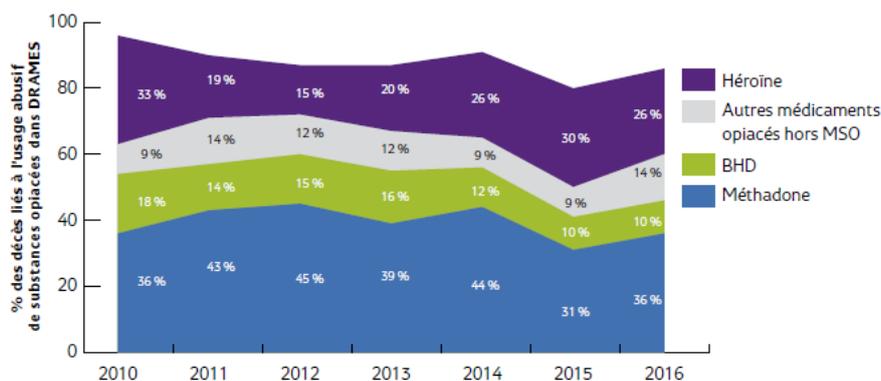


Figure 10 : Evolution du pourcentage de décès par surdose selon l'opioïde utilisé

Source : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

Points importants

- . Risque majeur des MSO : décès par surdose
 - . La méthadone est le plus souvent impliquée
-

I.3.5. Situation géographique

I.3.5.1. En France

En France, on compte en moyenne 66 doses journalières de MSO pour 10 000 habitants de 20 à 49 ans par jour. Toutefois, il existe des inégalités territoriales : 20 doses journalières par 10 000 habitants par jour dans les Yvelines contre 159 doses journalières par 10 000 habitants par jour en Haute-Marne, par exemple.

Il y a plus de ventes de MSO dans le grand-est. Cela est en lien avec la plus forte consommation d'opioïdes et notamment d'héroïne dans cette région (d'après les chiffres rapportés par les CSAPA et les CAARUD de cette région). Mais il y en a aussi beaucoup en Bourgogne-Franche-Comté. Ces ventes sont plus faibles en Ile-de-France et dans les Pays-de-la-Loire. La Haute-Vienne se situe dans la moyenne (42).

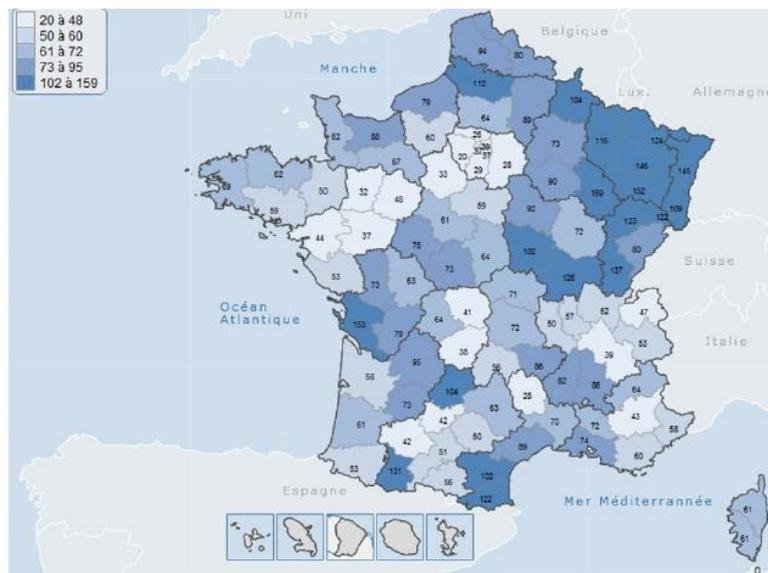


Figure 11 : Répartition départementale des ventes de MSO en doses journalières par 10 000 habitants par jour

Source : <<https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>>

I.3.5.2. En Europe

Les chiffres entre les différents pays peuvent être difficiles à analyser car l'estimation du nombre de patients n'est pas calculée de la même façon : prise en compte de données individuelles de prise en charge, base médico-administrative, données de vente de MSO, ...

On peut néanmoins dire que la France, la Grèce, la Suède, la République tchèque, la Croatie et à Chypre se distinguent de leurs voisins européens par le fait qu'il y ait une majorité de prescription de BHD et non de méthadone. En effet, en moyenne, dans l'UE, près de deux tiers de patients sous MSO reçoivent de la méthadone.

Malgré la difficulté de comparer les chiffres entre les pays, on peut dire que la France est le pays européen ayant le plus grand nombre de patients en TSO pour la population des 15 – 64 ans. Cela s'explique par la large utilisation et accessibilité de BHD.

Enfin, on peut voir que le nombre moyen de personnes sous TSO en Europe diminue depuis 2010. Malgré cela, la situation dans chaque pays est singulière : en France et en Irlande les courbes restent ascendantes alors qu'elles sont descendantes ou plates dans les autres pays, avec de grandes disparités (30) (42).

Figure 28. Évolution du nombre de patients en TSO pour 1000 habitants de 15 à 64 ans selon les pays frontaliers de la France

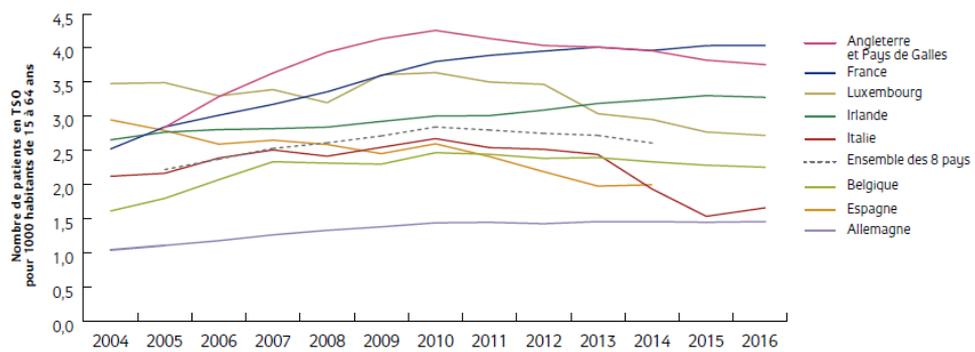


Figure 12 : Evolution du nombre de patients en TSO en Europe

Source : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/TabTSO190308.pdf>

Points importants

- . Inégalités territoriales en France
 - . La France est le pays européen ayant le plus de prescription de MSO
-

II. Les traitements de substitution aux opioïdes (TSO)

II.1. Les traitements de substitution actuels

Un médicament de substitution aux opioïdes (MSO) idéal doit agir sur le craving (envie irrésistible de consommer (12)), ne pas être toxique pour le patient, avoir une demi-vie longue pour ne pas entraîner d'effet flash, ne pas entraîner de tolérance, avoir peu d'effets euphorisants aux doses thérapeutiques, être sûr d'emploi, limiter les risques de surdosage, provoquer peu d'effets secondaires et ne pas être détectable au niveau urinaire en cas de dépistage d'opioïdes par des méthodes non spécifiques (33) (1).

Comme vu plus haut, à ce jour, deux molécules ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la prise en charge des dépendances aux opioïdes. Il s'agit de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage (BHD). Nous aborderons également le cas particulier de la morphine.

II.1.1. Molécules

II.1.1.1. BHD

La spécialité contenant la BHD seule se nomme Subutex®. Il existe aussi des génériques (44).

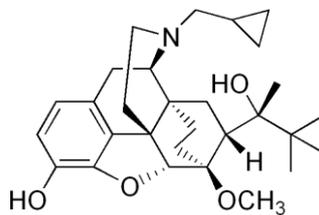


Figure 13 : Structure chimique de la buprénorphine

Source : < <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/1a7b7e01-6a2f-4db4-9d94-065839c25967/blobholder:0/P20163348.pdf> >



Figure 14 : Subutex®

Source : < [https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Bupr%C3%A9norphine_\(Subutex\),_commencer_un_traitement,_effet,_dosage,_sevrage](https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Bupr%C3%A9norphine_(Subutex),_commencer_un_traitement,_effet,_dosage,_sevrage) >

Une spécialité appelée Suboxone® contient de la BHD et de la naloxone. Des génériques sont aussi disponibles depuis 2018 (44).

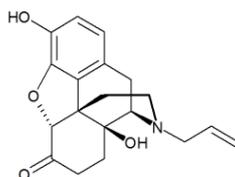


Figure 15 : Structure chimique de la naloxone

Source : < <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/1a7b7e01-6a2f-4db4-9d94-065839c25967/blobholder:0/P20163348.pdf> >



Figure 16 : Suboxone®

Source : < [https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Bupr%C3%A9norphine_\(Subutex\),_commencer_un_traitement,_effet,_dosage,_sevrage](https://www.psychosocial.org/psychowiki/index.php?title=Bupr%C3%A9norphine_(Subutex),_commencer_un_traitement,_effet,_dosage,_sevrage) >

II.1.1.2. Méthadone

La méthadone est présente dans la spécialité Méthadone. Il n'existe, à ce jour, pas de générique. Il existe deux formes galéniques de méthadone : une forme sirop et une forme gélule. Il faut savoir que la solution buvable est présentée sous forme unidose. Une fois entamé, le flacon doit être terminé et s'il ne l'est pas, il doit être jeté (44).

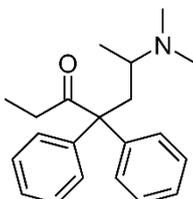


Figure 17 : Structure chimique de la méthadone

Source : < <http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/1a7b7e01-6a2f-4db4-9d94-065839c25967/blobholder:0/P20163348.pdf> >



Figure 18 : Méthadone

Source : < http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Besancon_Schaeffer_Muyard_TraitementsSubstitutifs/res/Schaeffer_Muyard_Besancon_papier.pdf >

II.1.1.3. Sulfate de morphine

Avec un protocole spécifique, une autre molécule pouvant être utilisée comme TSO est le sulfate de morphine présent notamment dans les spécialités Skénan[®] ou Moscontin[®] ou encore Sevredol[®]. La spécialité la plus utilisée dans cette indication est le Skénan[®] (45).

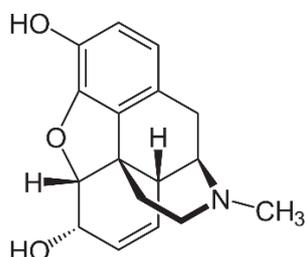


Figure 19 : structure chimique de la morphine

Source : < <https://fr.wikipedia.org/wiki/Morphine> >

II.1.2. Indications

II.1.2.1. BHD et méthadone

L'indication de la BHD et de la méthadone est le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes pour les personnes ayant au moins 15 ans. Ce traitement doit s'intégrer dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique (46) (47) (48). La méthadone sous forme gélule doit être instaurée en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment sur le plan médical et des conduites addictives (49).

II.1.2.2. Cas particulier du sulfate de morphine

Le sulfate de morphine est indiqué en cas de douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier douleurs d'origine cancéreuse (50). Il ne possède pas d'AMM dans le cadre de la dépendance aux opioïdes. Cependant, il existe un protocole, délivré à titre exceptionnel par le médecin conseil de la sécurité sociale. Dans les premiers temps de la substitution et dans l'urgence de l'épidémie du Sida, l'absence de médicaments spécifiques

a conduit certains praticiens à prescrire de la morphine à libération prolongée. Lors de la mise sur le marché de la méthadone et la BHD, la Direction générale de la Santé a diffusé, le 27 juin 1996, une note d'information (dite « circulaire Girard ») énonçant les conditions de poursuite des traitements aux sulfates de morphine. Cette circulaire précise que la poursuite des traitements utilisant des sulfates de morphine dans le cadre d'un TSO n'est tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 pour assurer un relais par les MSO validés. Cependant, « à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptations des traitements à la Méthadone et au Subutex® aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil, conformément aux dispositions de l'article L. 324-1 du code de la sécurité sociale. L'ordonnance extraite du carnet à souches devra porter la mention manuscrite "concertation avec le médecin conseil" » (1) (51).

II.1.3. Législation des médicaments de substitution au opioïdes

II.1.3.1. BHD

La BHD est inscrite sur liste I mais elle est assimilée à la législation des stupéfiants. Elle suit donc globalement les règles de prescription et de délivrance de ces derniers. La prescription initiale peut se faire par tout médecin (1) (52).

II.1.3.2. Méthadone

La méthadone est un stupéfiant. Elle est à conserver sous clé, dans un coffre. La primo-prescription de méthadone ne peut se faire que par un médecin exerçant en CSAPA ou par un médecin hospitalier à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire. Le relai peut être fait par un autre médecin après stabilisation du patient et après rédaction d'une ordonnance de délégation du primo-prescripteur. Dans ce cas, le médecin prescrit de la méthadone en sirop. Il existe une deuxième forme de méthadone : la forme gélule. Au bout d'un an, si le patient est stabilisé, le médecin addictologue peut envisager un passage de la forme sirop à la forme gélule. La prescription initiale de méthadone en gélule est réservée aux médecins exerçant en CSAPA et à ceux exerçant en service d'addictologie des établissements de santé. Là encore, en accord avec le patient, le relai peut être effectué par un autre médecin après rédaction d'une ordonnance de délégation par le primo-prescripteur (1) (53) (49).

Primo-prescription de la méthadone en ville

La primo-prescription de méthadone n'est pour l'instant réservée qu'à certains spécialistes. Cependant, depuis quelques temps, certains médecins se positionnent en faveur d'une primo-prescription de méthadone en ville (PPMV). C'est notamment le cas du groupe Médecin Généraliste Addiction et de la Fédération Addiction (FA). Ils proposent donc d'élargir la primo-prescription aux médecins généralistes avec un prérequis de formation et une liaison formalisée entre le médecin généraliste, le pharmacien et les dispositifs spécialisés en addictologie. Selon eux, cela permettrait une meilleure implication des acteurs de la ville mais aussi de désengorger les CSAPA et de lutter contre le recours des usagers à de la méthadone « de rue ». Pour les opposants, la PPMV entrainerait plus de surdosages car les médecins

généralistes ne sont pas formés et le maniement de la méthadone reste complexe (54) (55). L'ANSM a été saisie par la Direction Générale de la Santé sur la PPMV. La commission des stupéfiants s'est déjà prononcée favorablement à cette mesure à condition que les médecins soient volontaires et formés et qu'il y ait une collaboration entre les différents acteurs de santé qui prennent en charge le patient. Elle a cependant précisé que la PPMV ne serait pas une mesure de réduction des overdoses aux opioïdes. L'ANSM doit donc encore réfléchir sur les conditions de prescription de méthadone (56) (57). L'étude Méthaville qui évalue la sécurité et la faisabilité de la PPMV a vu le jour dès 2006. Les résultats publiés en 2014 ont montré un effet comparable quel que soit le mode d'initiation et que la PPMV était bien acceptée tant par les patients que par les médecins. Le plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les conduites addictives 2013-2017 a d'ailleurs prolongé cette étude (57).

II.1.3.3. Sulfate de morphine

Le sulfate de morphine n'a pas d'AMM pour être un TSO mais, comme nous l'avons vu plus haut, son usage en tant que tel est accepté si le médecin conseil a donné son aval. De plus la mention « concertation avec le médecin conseil » doit être reportée sur l'ordonnance (1) (51).

II.1.4. Pharmacologie

II.1.4.1. BHD

La BHD est un agoniste partiel qui se fixe principalement aux récepteurs opioïdes cérébraux μ et κ . Elle est utilisée comme MSO car elle se lie lentement et réversiblement aux récepteurs opioïdes μ . Cela peut réduire, au minimum, sur une période prolongée, le besoin en drogues. La BHD présente aussi un faible risque d'overdose, réduit le craving et ne provoque ni de sentiment d'euphorie ni de syndrome de sevrage si elle est prise seule (33) (1).

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit une marge thérapeutique élevée. Ainsi les effets dépresseurs des opioïdes sont limités, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires. Cependant, en cas d'association de la BHD avec des benzodiazépines ou si la BHD est injectée ou « sniffée », une dépression respiratoire peut apparaître.

Prise par voie orale, la buprénorphine subit un important effet de premier passage hépatique. Les produits dérivés de cet effet de premier passage, appelés norbuprénorphine, ont une faible activité intrinsèque. C'est pour cela que la voie orale n'est pas appropriée. La BHD prise par voie sublinguale est bien plus indiquée et permet une distribution rapide. L'élimination de la BHD se fait sur 20 à 25 heures, majoritairement dans les fèces (70%) (46).

II.1.4.2. Naloxone

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes μ . Lorsqu'elle est administrée par voie orale ou sublinguale, elle a peu d'effets pharmacologiques en raison de son métabolisme quasi-complet lors du premier passage hépatique. La naloxone est métabolisée dans le foie et est éliminée dans l'urine. Sa demi-vie plasmatique moyenne est de 1 à 2 heures.

Ces propriétés pharmacologiques ont permis l'association de la naloxone avec de la BHD. Ainsi, en cas d'administration par voie intra-veineuse, la naloxone est distribuée

rapidement et se fixe avant la BHD sur les récepteurs opioïdes. La naloxone réduit ainsi les effets antagonistes de la BHD et dissuade d'un mésusage de la BHD par injection (1) (47).

II.1.4.3. Méthadone

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs aux opioïdes et particulièrement des récepteurs μ . Elle possède les mêmes activités (sédatives, analgésiques, antitussives...) et les mêmes effets secondaires (dépression respiratoire, myosis, nausées, vomissements, constipation, rétention urinaire, ...) que tout opioïde. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles aux doses thérapeutiques efficaces et au long cours. Il n'y a pas de phénomène de tolérance (33) (1).

La méthadone, administrée par voie orale, est bien absorbée par le tube digestif du fait de son caractère lipophile. Le pic plasmatique a lieu 2,5 à 4 heures après l'administration. La méthadone se lie aux protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer sa lente vitesse d'élimination.

La méthadone est principalement métabolisée au niveau hépatique. Ses métabolites, dont le principal est l'EDDP (2-éthylidine-1,5-diméthyl-3,3 diphénylpyrrolidine), sont inactifs. Elle est ensuite excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. 20% de la méthadone est excrétée dans les urines tandis que 13% est excrétée sous forme inchangée. 20 à 40% de méthadone est éliminée via les fèces. On retrouve aussi de la méthadone dans la sueur et la salive (48) (49).

II.1.4.4. Sulfate de morphine

Le sulfate de morphine est un agoniste opioïde pur et possède les mêmes propriétés et effets secondaires que les autres agonistes purs.

La morphine est absorbée en 2 à 4 heures et subit un effet de premier effet hépatique. Elle est ensuite métabolisée en différents métabolites dont certains sont plus actifs que d'autres. C'est le cas de la morphine-6-glucuronide (environ 50 fois plus active). Il y a alors une nouvelle métabolisation pour l'obtention d'un deuxième métabolite actif : la normorphine. La morphine est éliminée par voie urinaire essentiellement (par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire) (50).

Tableau 1 : Présentation des MSO actuels

	BHD	BHD + naloxone	Méthadone		Sulfate de morphine
Noms de spécialités	Subutex® Génériques	Suboxone® Génériques	Méthadone® Pas de générique		Skénan® Pas de générique
Indications	. Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opioïdes pour les personnes de plus de 15 ans . Intégration dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique				. Utilisation hors AMM . Délivrance si accord du médecin conseil
Statut légal	Liste I, Assimilés aux stupéfiants		Stupéfiants		
Prescription	Ordonnance sécurisée non renouvelable Sans chevauchement				
Fractionnement	Délivrance par périodes de 7 jours sauf mention				
Durée maximale de prescription	28 jours		Sirop 14 jours	Gélule 28 jours	28 jours
Initiation du traitement	Tout médecin		Sirop Médecin de CSAPA ou hospitalier spécialisé	Gélule Pas de primo-prescription	Tout médecin après accord du médecin conseil
Suivi du traitement	Tout médecin		Sirop Relais ou renouvellement en ville possible	Gélule Relais d'un traitement stabilisé par méthadone sirop depuis au moins 1 an	Tout médecin
Pharmacologie	. Agoniste partiel μ et κ . Voie sublinguale -> distribution rapide . Elimination sur 20 – 25h (via fèces)	. BHD : Agoniste partiel μ et κ . Naloxone : antagoniste μ . Pas d'effet de la naloxone par voie sublinguale	. Agoniste opioïde pur . Activités sédatives, analgésiques, antitussives . Lipophile . Métabolisation hépatique et élimination rénale . Vitesse d'élimination lente		. Agoniste opioïde pur . Agit sur SNC -> sédation ou excitation, dépression respiratoire, antitussive, myosis et nausées vomissements . Métabolisation hépatique et élimination rénale

II.1.5. Caractéristiques principales des MSO actuels

Tableau 2 : Caractéristiques des MSO actuels
(1) (33) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (58) (59)

	BHD	BHD + naloxone	Méthadone	Sulfate de morphine
Voies d'administration	Sublinguale		Orale	Orale + injectable (mésusage)
Posologies usuelles	. Initialisation : 2 à 4mg en 1 fois . ↑ par palier de 2 à 8 mg . Max : 24mg / j	. Initialisation : 1 à 2 x 2mg/0,5mg . Max : 24mg / j	. Initialisation : 20 – 30mg . ↑ par palier de 10mg / semaine . Dose moyenne : 40 – 100mg / j	. 400mg / j
Contre- indications (CI)	. – 15 ans . IR ou IH sévère . Intoxication alcoolique	. Comme pour la BHD . + hypersensibilité à la naloxone	. - 15 ans . En cas de risque de dépression respiratoire . Iléus paralytique constitué	. IR décompensée, IH sévère . Epilepsie non contrôlée . Hypertension intracrânienne
Principales interactions médicamenteuses (IAM)	. CI : méthadone, analgésiques de palier III, antagonistes morphiniques . ASDEC : analgésiques de palier II, alcool . Vigilance si association BHD et inhibiteurs ou inducteurs du CYP 450		. CI : morphiniques agonistes- antagonistes, antagonistes, médicaments augmentant l'intervalle QT (sauf s'ils sont incontournables : dans ce cas il y a une ASDEC) . ASDEC : alcool, médicament sédatif . Vigilance avec le millepertuis	. CI : agoniste- antagoniste morphinique . ASDEC : alcool, naltrexone . Vigilance si association morphine- médicaments sédatifs
Principaux effets indésirables (EI)	. Hypersudation, nausées, céphalées, vertiges, hypotension orthostatique, constipation, insomnie, sommolence, des leucorrhées, des dysménorrhées, des troubles de la libido et un syndrome de sevrage. . Plus rarement : hypersensibilité		. Hypersudation nausées, constipation	. Somnolence, état confusionnel, nausées vomissements, constipation

(bronchospasme, dépression respiratoire, angioœdème, choc anaphylactique)		
---	--	--

II.1.6. Cas particulier du Zoryon®

La méthadone est utilisée hors AMM depuis de nombreuses années pour la prise en charge de douleurs chroniques d'origine cancéreuse. Mais, depuis fin 2018, un nouveau médicament à base de méthadone a une AMM pour le traitement de fond de douleurs d'origine cancéreuse d'intensité modérée à sévère chez les patients d'au moins 15 ans qui ne sont pas soulagés de façon adéquate par d'autres opioïdes de palier 3, en raison d'une efficacité insuffisante et/ou d'effets indésirables excessifs. Il s'agit de Zoryon® qui existe sous forme de gélule ou de solution buvable en récipient unidose. Il a reçu un avis favorable de la Haute autorité de santé (HAS) en 2019 et est remboursé à hauteur de 65% par la Sécurité Sociale. Le traitement est à instaurer en milieu hospitalier par des médecins expérimentés dans l'utilisation de la méthadone. Le choix du protocole à utiliser lors de l'instauration du traitement est laissé à l'appréciation de l'équipe médicale. La HAS recommande que la naloxone soit accessible aux patients prenant Zoryon®. Elle recommande aussi qu'une fois la posologie optimale trouvée, la poursuite éventuelle de traitement à domicile se fasse en collaboration étroite entre l'équipe hospitalière et le médecin traitant.

Zoryon® est soumis à prescription initiale hospitalière. C'est un stupéfiant. Il doit donc être prescrit sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 28 jours. La délivrance a lieu en officine et est fractionnée par période de 7 jours maximum sauf si la mention « délivrance en une fois » est présente sur le l'ordonnance. Dans ce cas, le pharmacien peut délivrer les quantités pour 28 jours.

Au cours des dernières années, la rotation des opioïdes est devenue une pratique courante pour optimiser la gestion de la douleur. En effet, avec le temps le patient peut devenir tolérant à un opioïde et ne plus être soulagé par celui-ci. De plus, il peut ressentir des effets indésirables intolérables et/ou incontrôlables qui peuvent être atténué en changeant d'opioïde. Zoryon® est donc une nouvelle alternative thérapeutique. Pour passer d'un opioïde à Zoryon®, on peut arrêter l'opioïde et commencer directement la méthadone ou diminuer progressivement la dose de l'opioïde en augmentant petit à petit les doses de Zoryon®. La posologie optimale est déterminée par titration.

Comme pour la méthadone MSO, il faut être vigilant quant au risque de dépendance et de syndrome de sevrage. Zoryon® provoque aussi un allongement de l'intervalle QT et entraîne une dépression du SNC ainsi que du système respiratoire. C'est pour cela qu'une surveillance, par électrocardiogramme (ECG), est faite en début de traitement (60) (61).

Point important

. Zoryon® est un nouveau médicament pour les douleurs d'origine cancéreuse

II.1.7. Un antidote : la naloxone

Il existe trois spécialités contenant de la naloxone. Le Narcan[®] et le Prenoxad[®] sont des spécialités injectables tandis que le Nalscuc[®] est à administrer par voie intra-nasale (38) (39) (40). Le Narcan[®] est réservé aux structures médicalisées tandis que le Nalscuc[®] est réservé, depuis 2018, aux établissements de santé, aux CSAPA et aux CAARUD. Depuis mai 2019, Prenoxad[®] est disponible en officine. Il n'est pas soumis à prescription médicale et est remboursé à 65%.



Figure 20 : Prenoxad[®]

Source : < <https://www.prenoxad.fr/kit.html> >

Le pharmacien peut aussi remettre un guide d'utilisation de Prenoxad[®] au patient qui explique ce qu'est une overdose et comment réagir lorsque l'on est témoin d'une intoxication aux opioïdes (62) (63).

En l'espace de dix ans, on a relevé 1 100 décès impliquant la méthadone. Le risque de décès par overdose est d'autant plus important lorsque la titration de la molécule ne se fait pas de manière progressive ou lorsqu'il y a poly-consommation. Pour diminuer cela, le Directeur de l'Observatoire français des médicaments antalgique et Président de la Commission des psychotropes et des stupéfiants à l'ANSM, le Professeur Nicolas Authier, milite pour que la naloxone soit systématiquement prescrite une fois par an à tous les patients sous ordonnance avec de la méthadone (64). D'ailleurs, l'ANSM encourage la diffusion de kits de naloxone prêts à l'emploi auprès des populations à risque de surdosage en méthadone, afin de réduire le nombre des décès associés à celle-ci. Cela est aussi un des objectifs précisés dans la feuille de route du ministère de la Santé pour diminuer la mortalité par overdose d'opioïde, publiée en juillet 2019 (65).

Points importants

- . Médicament pour traiter une overdose
 - . Malgré l'administration de naloxone, une hospitalisation doit avoir lieu
-

II.1.8. Prise en charge

Généralités

Lors d'une première consultation de consommation d'opioïdes, le médecin fait un bilan global du patient, définit la demande du patient, recherche l'ensemble des comorbidités et évalue son trouble de l'utilisation des opioïdes.

En fonction du bilan et en accord avec le patient, le médecin propose un traitement adapté :

- L'arrêt de la consommation avec un sevrage,
- La substitution avec un médicament opioïdes : buprénorphine ou méthadone (66).

Les médicaments représentent une partie de la prise en charge. Il existe de nombreuses thérapies dans le parcours du patient, nous pouvons citer par exemple :

- Les psychothérapies,
- Les groupes de parole,
- L'éducation thérapeutique,
- L'art thérapie,
- ... (67) (68).

Lors de la mise en place du traitement, il faut être particulièrement vigilant dans certains cas particuliers :

- Les pathologies psychiatriques (troubles de l'humeur, troubles anxieux, schizophrénie...) qui sont fréquentes en cas de conduites addictives. C'est pourquoi, chaque patient doit bénéficier d'une évaluation psychiatrique lors de sa prise en charge pour TSO (1),
- Une grossesse car une dépendance aux opioïdes peut être à l'origine de grossesse à risque avec des conséquences périnatales graves (prématurité, souffrance fœtale, mort in utero syndrome de sevrage néo-natal (SSNN), troubles de la relation entre la mère et l'enfant) (1) (44),
- Un allaitement car une partie de la dose ingérée par la mère passe dans le lait (1) (69) (70),
- En cas de douleurs car il y a des interactions médicamenteuses entre les MSO et les analgésiques morphiniques (1) (44),
- Lors d'un voyage (1),
- Lors d'un mésusage (1).

Changement de molécules

Au cours du traitement, on peut s'apercevoir que la molécule ne convient pas au patient. Dans ce cas, on peut essayer de changer de molécule. Le passage de la méthadone à la BHD requiert de diminuer la dose de méthadone au moins jusqu'à 30 mg. Ensuite, il faut un intervalle libre d'au moins 24 à 48 heures entre la dernière prise de méthadone et la première prise de BHD, lors de l'apparition des premiers signes de sevrage. Pour passer de la BHD à la méthadone, il faut aussi un intervalle libre d'au moins 12 heures. Il convient alors

de contacter un CSAPA ou un service d'addictologie car eux seuls peuvent primo-prescrire la méthadone (1) (46).

Arrêt des MSO

Le maintien de la substitution tant que nécessaire est un objectif prioritaire. En effet, il n'y a pas de danger particulier à prendre un MSO pendant longtemps et donc une demande d'arrêt d'un MSO ne peut venir que du patient, sauf circonstances exceptionnelles. Lorsqu'un patient fait une demande d'arrêt de TSO, il faut le soutenir. L'arrêt se fait généralement par une diminution des doses progressive. Les modalités de diminution sont gérées avec le médecin en fonction de l'envie et des symptômes du patient. A ce jour, aucun protocole spécifique n'est validé et aucun critère fiable ne permet de prédire le succès ou l'échec d'une tentative d'arrêt de MSO. Bien sûr les diminutions de doses et le temps passé à cette dose peuvent varier en fonction du patient (1) (48) (49).

Remarque sur le confinement de 2020

A partir de mars 2020, la France s'est vue confinée. Des dérogations de dispensation ont alors été mises en place pour éviter de consulter le médecin « juste » pour un renouvellement. A partir du 20 mars 2020 et jusqu'à la fin de l'état d'urgence sanitaire soit le 10 juillet 2020, les pharmacies ont pu renouveler un TSO sous certaines conditions. Tout d'abord, le patient devait prendre le même traitement depuis au moins 3 mois. Ensuite, la pharmacie ne devait renouveler un traitement qu'après accord écrit du prescripteur (par mail, SMS ou tout autre moyen permettant de garder une trace de l'accord). Enfin, la dispensation se faisait dans le cadre de la posologie et des modalités de fractionnement initialement définies. La délivrance pouvait être assurée pour une période ne pouvant excéder 28 jours, y compris pour la méthadone sous forme de sirop (71) (72) (73).

Points importants

- . Le suivi par les professionnels de santé lors de TSO est très important
 - . Il doit être renforcé dans certaines situations (début de traitement, changement de dosage ou de molécule, pathologies associée, grossesse...)
-

Ainsi, pour améliorer les MSO et limiter les risques de mésusage, le travail en réseau est important. Mais d'autres pistes de recherche et de nouveaux médicaments sont à l'étude ou viennent d'être mis sur le marché.

II.2. Les tendances et pistes de recherche

II.2.1. Orobupré®



Figure 21 : Orobupré®

Source : < https://old.lequotidiendupharmacien.fr/pharmacie-et-medecine/article/2018/12/06/substitution-aux-opioides_275535 >

II.2.1.1. Généralités

Depuis 2018, une nouvelle spécialité à base de BHD est commercialisée sous le nom d'Orobupré®. Elle est indiquée dans le traitement de substitution de la pharmacodépendance aux opioïdes.

Il s'agit d'un médicament hybride de Subutex®. Cependant la formulation et la voie d'administration des deux spécialités ne sont pas les mêmes. En effet, Orobupré® est un lyophilisat oral à placer sur la langue alors que Subutex est un comprimé sublingual. De plus, la dissolution d'Orobupré® est de 15 secondes alors que celle de Subutex® est beaucoup plus longue. Ainsi, ces spécialités ne sont pas interchangeables (74).

Les règles de prescription sont les mêmes que pour Subutex® (52) (75).

II.2.1.2. Voie d'administration

Orobupré® est à placer sur la langue. Il se dissout en 15 secondes environ. Il faut, toutefois, éviter d'avaler pendant 2 minutes pour permettre une dissolution totale du comprimé. Comme pour toute spécialité contenant de la buprénorphine, le patient ne doit ni manger ni boire pendant la dissolution du comprimé (75) (58).

Étant donné leurs biodisponibilités différentes, Orobupré® et Subutex® ne sont pas interchangeables. Cela signifie que si un patient sous Subutex® passe sous Orobupré®, le dosage peut varier. Il faudra donc être vigilant et avoir un suivi plus rapproché pour éviter un surdosage ou un sous-dosage (74).

La voie orale n'est pas indiquée pour cette spécialité car la buprénorphine subit un métabolisme hépatique important et celle-ci n'a alors plus d'activité. L'injection ou le sniff d'Orobupré® sont aussi déconseillés. En effet, le fait d'utiliser ces voies entraîne un risque plus important d'overdoses, d'infections, de lésions vasculaires, hépatiques ou des muqueuses nasales (58) (75).

II.2.1.3. Posologie

Avant l'instauration du traitement, le médecin doit, comme pour Subutex[®], tenir compte du type de dépendance aux opioïdes et de l'intervalle de temps écoulé depuis la dernière prise d'opioïdes. La dose initiale recommandée est de 2 mg d'Orobupré[®]. Cette prise se fait lors de l'apparition des premiers signes de sevrage et au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes. Si le patient passe de la méthadone à Orobupré[®], la posologie de méthadone doit d'abord être réduite à maximum 30 mg par jour et la première prise d'Orobupré[®] se fait au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone. 1 à 2 lyophilisats oraux peuvent être administrés en plus le premier jour. La posologie est à adapter en fonction de la réponse clinique du patient par palier de 2 à 6 mg. La posologie maximale d'Orobupré[®] est de 18 mg par jour. En raison du profil agoniste-antagoniste de la buprénorphine, le patient peut ressentir pendant les 24 premières heures du traitement, des symptômes légers de sevrage.

L'arrêt du traitement est possible si le patient le souhaite. Il y a d'abord une diminution progressive de posologie. Si le patient a besoin de doses plus faibles que 2 mg, il peut alors passer au Subutex[®] (75).

II.2.1.4. Effets indésirables

Les effets indésirables d'Orobupré[®] sont globalement les mêmes que pour Subutex[®]. On retrouve le plus fréquemment une hypersudation, des nausées, des céphalées, des vertiges, une constipation, une insomnie, une somnolence, des leucorrhées, des dysménorrhées et un syndrome de sevrage. Il peut aussi y avoir une infection et, plus rarement, une hypersensibilité. Elle se caractérise généralement par des rashes, de l'urticaire ou un prurit mais peut aussi entraîner un bronchospasme, une dépression respiratoire, un angioœdème ou encore un choc anaphylactique.

En plus, on retrouve comme effets indésirables fréquents une hypertension ainsi qu'une vasodilatation, un larmoiement des yeux, une myalgie, des palpitations et une perte de poids (75).

II.2.1.5. Etudes

Deux études de pharmacocinétiques ont comparé la biodisponibilité de Subutex[®] et d'Orobupré[®]. Il s'agit des études RD216/24127 et RD216/24401 réalisées chez 14 volontaires sains, naïfs aux opioïdes. Il s'agissait d'essais comparatifs randomisés *cross-over* avec une période sans traitement (appelée « *wash-out* ») de 14 jours. Une dose unique de buprénorphine de chaque formulation était administrée selon l'ordre de la randomisation. Ces études n'ont pas permis de conclure sur la différence de biodisponibilité entre Subutex[®] et Orobupré[®]. Cependant, elles ont montré que le temps de dissolution d'Orobupré[®] est 2 à 3 fois supérieur à celui de Subutex[®].

Une étude a évalué la bioéquivalence entre le lyophilisat oral et le comprimé sublingual. Il s'agit de l'étude RD216/24132 réalisée chez 36 patients sains et naïfs aux opioïdes. Elle a suivi la même méthodologie que les études comparant la biodisponibilité d'Orobupré[®] et de Subutex[®]. Selon cette étude, la biodisponibilité d'Orobupré[®] est environ 30% plus élevée que celle de Subutex[®]. Toutefois, l'étude n'a pas démontré de bioéquivalence entre ces 2 spécialités.

Deux études de phase II et de même méthodologie ont comparé la tolérance d'Orobupré[®] à celle de Subutex[®]. Il s'agit des études MD2012/01XP et MD2012/01XP-India.

En tout, 90 patients ont été inclus dans ces études. Les patients étaient dépendants aux opioïdes, cliniquement éligibles à un TSO et ne devaient pas avoir consommé de méthadone ou de buprénorphine le jour précédent le début de l'étude. Pour chaque patient, la durée totale de l'étude était de 31 jours maximum. Lors de ces 31 jours, il y avait 2 jours de sélection précédant la randomisation, jusqu'à 7 jours de titration (pendant l'instauration et l'ajustement du traitement), 7 jours d'entretien pendant lesquels le patient recevait le traitement à une dose minimale efficace, 13 à 14 jours d'extension pendant laquelle les patients sous Subutex® ont continué le même traitement pendant que les patients sous Orobupré® sont passés sous Subutex® (la dose était soit la même soit différente après une phase de titration). La tolérance a été évaluée en mesurant la désaturation en oxygène post-dose et la fréquence respiratoire. La satisfaction des patients a aussi été prise en compte. Les résultats suggèrent qu'il n'y ait pas de différence significative sur la désaturation en oxygène ($p > 0,05$) et sur la fréquence respiratoire entre les 2 groupes. Cependant, cela ne permet pas de conclure à une tolérance équivalente. Les patients ont rapporté plus d'effets indésirables d'intensité légère à modérée dans le groupe Orobupré®. Il n'y a pas eu de rapport d'effets indésirables sévères. Il n'y a pas eu de différence entre les 2 groupes concernant la prise du médicament, l'intensité du manque et des symptômes de sevrage (76).

La mise sur le marché d'Orobupré® s'est accompagnée de la diffusion de fiches de recueil d'information dans le cadre des Mesures Additionnelles de Réduction du Risque qui accompagnent la mise sur le marché de nouveaux médicaments. Ces fiches ont été remplies par les médecins. Les résultats d'analyse de ces fiches montrent qu'Orobupré® est pris en monoprise dans 80% des cas contre 62,1% avec le MSO précédent. De plus, le mésusage semble fortement diminué sous Orobupré®. Enfin, dans la majorité des cas, les patients sont satisfaits de leur nouveau traitement. Toutefois, on peut suggérer que ces bons résultats soient liés à un biais de désirabilité, mais il n'est pas exclu qu'ils soient le fait d'une véritable amélioration du confort de prise lié à la vitesse très rapide de dissolution. La surveillance de ce médicament doit donc continuer pour avoir plus de données sur la prise au long cours (77).

Points importants

- . Médicament hybride du Subutex®
 - . Comprimé orodispersible
 - . Pas d'équivalence avec le Subutex®
-

II.2.2. Zubsolv®



Figure 22 : Zubsolv®

Source : < <https://www.empr.com/drug/zubsolv/> >

II.2.2.1. Généralités

Zubsolv® est une nouvelle spécialité, constituée de BHD et de naloxone à différents dosages (0,7 / 0,18mg ; 1,4 / 0,36mg ; 2,9 / 0,71mg ; 5,7 / 1,4mg ; 8,6 / 2,1mg ou 11,4 / 2,9mg). Il s'agit d'un comprimé sublingual considéré comme un médicament hybride de la spécialité Suboxone®. Il a cependant une biodisponibilité supérieure à la Suboxone®, se désagrège plus rapidement et existe en différents dosages. Ainsi, il n'est pas interchangeable. Il a reçu une AMM le 14 novembre 2017 mais n'est pas commercialisé en France en décembre 2020 (57) (78). Cette spécialité est indiquée en traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à dissuader le mauvais usage par voie intraveineuse. Le traitement est réservé aux adultes et aux adolescents âgés de plus de 15 ans, qui ont accepté d'être traités pour une addiction.

Les règles de prescription sont les mêmes que pour Suboxone® (78).

II.2.2.2. Voie d'administration

La seule voie d'administration efficace est la voie sublinguale. Ainsi les patients doivent placer le comprimé de Zubsolv® sous la langue jusqu'à dissolution complète. Cela prend généralement 40 secondes mais 5 à 10 minutes peuvent être nécessaires pour que le patient ressente la disparition totale du comprimé dans la bouche. Pendant ce temps, ils ne doivent ni avaler, ni manger ou boire.

Si le patient doit prendre plusieurs comprimés, il peut les prendre simultanément ou successivement. S'il les prend successivement, le deuxième comprimé doit être pris directement après désagrégation du premier comprimé (79).

II.2.2.3. Posologie

Avant l'instauration du traitement, le médecin doit, comme pour Suboxone®, tenir compte du type de dépendance aux opioïdes et de l'intervalle de temps écoulée depuis la dernière prise d'opioïdes. Il est aussi recommandé de faire un bilan de la fonction hépatique

et de rechercher une hépatite virale. La dose initiale recommandée est de 1,4 / 0,36 mg ou 2,9 / 0,71 mg de Zubsolv[®]. Cette prise se fait lors de l'apparition des premiers signes de sevrage et au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes. Si le patient passe de la méthadone à Zubsolv[®], la posologie de méthadone doit d'abord être réduite à maximum 30 mg par jour et la première prise de Zubsolv[®] se fait au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone. Le premier jour, un deuxième comprimé peut être pris si le patient en ressent le besoin. Le patient est ensuite stabilisé à une dose d'entretien sans dépasser la posologie maximale de 17,2 mg de BHD par jour en une prise. Les médecins sont encouragés à prescrire un schéma thérapeutique en un seul comprimé une seule fois par jour. L'utilisation du dosage 0,7 / 0,18 mg a pour but principal d'affiner la dose chez les patients.

Après une stabilisation satisfaisante, la fréquence d'administration peut être réduite à un jour sur deux ou trois en doublant la dose quotidienne et sans dépasser 17,2 mg de BHD par jour.

Si le patient le souhaite et que son état clinique le permet, un arrêt du traitement peut être envisagé. Dans ce cas la posologie de Zubsolv[®] sera réduite progressivement puis arrêtée (79).

II.2.2.4. Etudes

Une étude de phase I, la OX219-014, a évalué la bioéquivalence entre Zubsolv[®] et Suboxone[®]. Cette étude a inclus 125 volontaires sains avec un design en *cross-over*. Les patients ont été répartis en 2 groupes : un avait des faibles doses (2 comprimés de 1,4 / 0,36 mg de Zubsolv[®] ou 2 comprimés de 2 / 0,5 mg de Suboxone[®]) tandis que l'autre avait des doses plus fortes (1 comprimé de 11,4 / 2,9 mg de Zubsolv[®] ou 2 comprimés de 8 / 2 mg de Suboxone[®]). L'étude a démontré une bioéquivalence entre Zubsolv[®] 11,4 / 2,9 mg et Suboxone[®] 16 / 4 mg mais pas entre Zubsolv[®] 2,9 / 0,71 mg et Suboxone[®] 4 / 1 mg. Il a aussi été mis en évidence que l'exposition à la buprénorphine suite à l'administration de Zubsolv[®] était 20% moindre qu'avec Suboxone[®]. Zubsolv[®] se dissout cependant plus rapidement que Suboxone[®] (8,5 minutes pour Zubsolv[®] 11,4 / 2,9 mg contre 16,2 pour Suboxone[®] 16 / 4 mg).

Deux études de phase III réalisées aux USA ont évalué la non-infériorité de Zubsolv[®] par rapport à la buprénorphine seule ou à l'association de BHD et de naloxone. Il s'agit des études OX219-006 et OX219-07. Une troisième étude de suivi issue des deux études précédentes a ensuite été réalisée. Il s'agit de l'étude OX219-008. Au total, plus de 1 000 patients dépendants aux opioïdes ont été inclus dans ces études.

L'étude OX219-006 a comparé Zubsolv[®] à la BHD seule pendant 2 jours puis avec la BHD / naloxone pendant 20 jours avec un switch entre les groupes à J15. En tout, 758 patients ont été inclus. Les résultats montrent une non-infériorité de Zubsolv[®] par rapport au Subutex[®] et à la Suboxone[®].

L'étude OX219-007 a, quant à elle, d'abord évalué l'efficacité de Zubsolv[®] par rapport à la BHD pendant 2 jours en aveugle puis tous les patients ont eu du Zubsolv[®] pendant une phase de 28 jours. L'étude comportait 310 patients. A J3, la non-infériorité de Zubsolv par rapport au traitement de référence n'a pas été démontré. De plus, plus de patients ont arrêté leur traitement dans le groupe Zubsolv[®] que dans le groupe BHD.

Au cours de ces 3 études, il semblerait qu'un peu plus d'effets indésirables (EI) aient été rapportés dans le groupe Zubsolv[®]. Ces EI restaient cependant légers.

L'étude OX219-008 a évalué la tolérance à long terme de Zubsolv[®] (pendant 24 semaines). 665 patients ont suivi cette étude. L'exposition moyenne au traitement était de 111,1 jours. Les effets indésirables les plus rapportés sont : céphalées et constipation. Au total 14 patients ont arrêté leur traitement suite aux EI (78).

Points importants

- . Médicament hybride de la Suboxone[®]
 - . Biodisponibilité supérieure à la Suboxone[®]
 - . Bioéquivalence : Zubsolv[®] 11,4 / 2,9 mg = Suboxone[®] 16 / 4 mg
-

II.2.3. Implant sous-cutané de buprénorphine



Figure 23 : Probuphine[®]

Source : < <https://www.clearbrookinc.com/news/probuphine-license-stay-high/> >

II.2.3.1. Généralités

Cet implant sous-cutané délivrant de la buprénorphine se nomme Probuphine[®] aux USA et Sixmo[®] en Europe. Il est dosé à 80 mg. Il est commercialisé aux USA depuis mai 2016 et au Canada depuis novembre 2018. Ce médicament est conçu pour délivrer une faible dose constante de buprénorphine pendant 6 mois. Il est destiné aux patients qui sont stabilisés à une faible dose d'une autre forme de buprénorphine et qui font partie d'un programme de traitement (80) (81). En décembre 2020, cette spécialité n'est pas commercialisée en France mais a une AMM européenne depuis le 20 juin 2019 (57) (6).

II.2.3.2. Voie d'administration

L'administration de cet implant se fait par un professionnel de santé formé à cette procédure. Tout d'abord le médecin s'assure que le patient ne présente pas de contre-indication à la procédure et à la molécule et qu'il comprend la procédure qu'il va avoir. Ensuite, l'opération en elle-même peut commencer. Elle se déroule dans des conditions d'asepsie. Le patient est couché sur le dos avec le bras receveur relevé (la face interne du bras visible) et plié au niveau du coude. Le médecin identifie alors le site d'insertion à 8 à 10 cm après le pli du coude et le marque. Le bras est ensuite désinfecté et anesthésié. Le médecin pratique alors une incision en bas des marques et insère l'applicateur. Il administre alors un bâtonnet après avoir retiré l'obturateur de l'applicateur. Puis, il remet l'obturateur et replace l'applicateur au niveau du deuxième site d'application et refait la même chose pour les bâtonnets restants. A la fin, il retire l'applicateur et vérifie que les bâtonnets soient bien en place. Le site d'insertion est refermé et un pansement est mis en place.

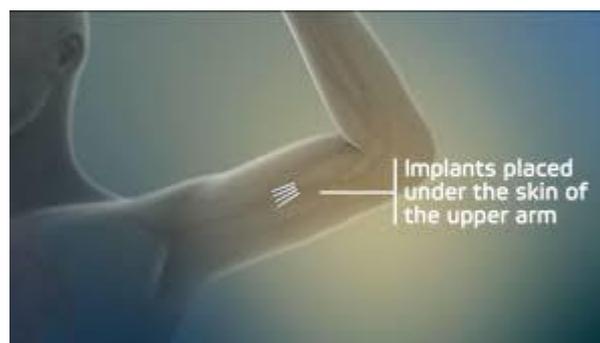


Figure 24 : Lieu d'insertion de Probuphine®

Source : < <https://www.wbur.org/commonhealth/2016/05/19/probuphine-opioid-treatment-implant> >

Pour retirer les implants, il faut à nouveau une opération. Le professionnel s'assure d'abord que le patient ait bien 4 bâtonnets et de leur localisation exacte. Le patient est à nouveau allongé sur le dos avec le bras relevé, la face interne du bras visible. Le médecin marque la localisation des implants, désinfecte et anesthésie la zone. Il pratique une incision sous la zone des implants et les retire avec des ciseaux ou de petits forceps. Les implants sont alors mesurés pour vérifier qu'ils ont été totalement retirés. S'ils n'ont pas été entièrement retirés il faut localiser les bouts restants et les retirer. Après cela, l'incision est refermée (82).

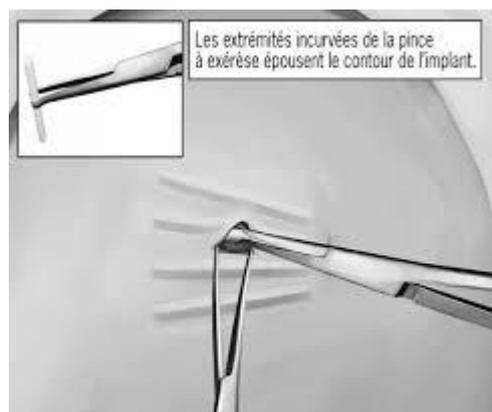


Figure 25 : Schéma montrant le retrait d'un bâtonnet de Probuphine®

II.2.3.3. Posologie

La Probuphine[®] est réservée aux patients de plus de 16 ans aux USA. Les études n'ont pas été réalisées sur des patients de plus de 65 ans (80). Au Canada, cette spécialité est réservée aux personnes de plus de 18 ans et, en l'absence de donnée clinique, n'est pas indiquée chez les personnes de plus de 65 ans.

L'implant mesure 26 millimètres (mm) de long et 2,5 mm de diamètre. On administre 4 bâtonnets en sous-cutané au niveau de la face interne du haut du bras. Ceux-ci restent en place 6 mois et sont retirés à la fin de cette période pour être remplacés par 4 nouveaux bâtonnets si besoin. Les nouveaux bâtonnets sont alors placés au niveau de l'autre bras. Pour l'instant aucune étude n'a été faite pour voir les effets d'une troisième insertion d'implants (que ce soit au niveau d'un ancien site ou au niveau d'un nouveau). Ainsi, au Canada, le traitement par Probuphine[®] est fait pour durer un an. Si le patient a besoin de continuer le traitement, c'est possible mais le lieu d'insertion devra être nouveau. L'incision peut se faire au niveau du premier bras mais les implants devront être situés 1cm plus bas que la première zone d'insertion (82).

En Europe, l'AMM prévoit l'utilisation de Sixmo[®] pendant maximum 12 mois. Si les patients ont besoin de continuer leur traitement au bout d'un an, ils devront repasser à une forme sublinguale de BHD. De plus, ce traitement est réservé aux patients stabilisés (c'est-à-dire les patients ne prenant plus d'héroïne) depuis plus de 30 jours et prenant maximum 8 mg de BHD par jour (6).

II.2.3.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables retrouvés aux Etats-Unis d'Amérique sont une douleur au niveau de l'implant, des démangeaisons ainsi que des rougeurs, des maux de tête, une dépression, une constipation, des nausées et des vomissements, des dorsalgies, des douleurs dentaires et une douleur oropharyngée (80). Au Canada, les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont une constipation, des maux de tête, une insomnie, une asthénie, une hypersudation, des nausées et des vomissements, des vertiges et une hypotension orthostatique. De par la forme galénique et de la procédure d'insertion, il y a un risque d'infection, de migration, d'expulsion de l'implant ou encore de dommages nerveux. C'est pour cela que le patient doit vérifier régulièrement le site d'implantation pour voir rapidement s'il y a un souci.

En cas d'overdose, la priorité est de retrouver une respiration correcte. Ainsi, le patient sera ventilé et aura de l'oxygène si besoin. Le patient recevra aussi de la naloxone le temps d'identifier la cause de l'overdose. S'il s'avère que la dépression respiratoire est due aux implants de buprénorphine, ceux-ci seront retirés en urgence. Dans ce cas-là, le professionnel de santé qui retire les implants n'est pas obligé d'être formé à la pose et au retrait de Probuphine[®] (82).

II.2.3.5. Etudes

Deux études de phase III ont été réalisées en 2010 et 2013 pour comparer l'implant de buprénorphine à un placebo (81).

La première étude est réalisée sur 163 adultes de 18 à 65 ans ayant une dépendance aux opioïdes. Après une induction de traitement avec de la BHD en sublingual, les patients ont reçu 4 bâtonnets de buprénorphine ou 4 bâtonnets placebo. Pour vérifier l'efficacité du traitement, des analyses d'urines pour détecter des opioïdes illicites ont été effectuées. Les résultats de l'étude montrent que les patients ayant eu les implants avec la buprénorphine ont statistiquement moins consommé de drogues illicites (83).

La deuxième étude est réalisée sur 287 adultes de 18 à 65 ans ayant une dépendance aux opioïdes. Les patients ont reçu soit 4 implants de buprénorphine ou 4 implants placebo ou une forme sublinguale de BHD et de naloxone. Là encore, pour mesurer l'efficacité du traitement des analyses urinaires ont été pratiquées pour vérifier la présence ou l'absence d'opioïdes illicites. Les résultats démontrent qu'il y a eu moins de prise d'opioïdes illicites chez les personnes ayant eu les implants avec la buprénorphine que chez ceux ayant eu les implants placebos. Ils démontrent aussi que la prise d'opioïdes illicites n'est pas inférieure avec les implants qu'avec la forme sublingual (84).

En 2016, une nouvelle étude est faite pour comparer plus en détail l'implant de buprénorphine à la forme sublinguale. Elle a été réalisée auprès de 177 américains ayant une dépendance aux opioïdes, étant stabilisés et traités par une dose d'entretien de BHD depuis plusieurs mois. Le premier groupe a reçu de la buprénorphine en sublinguale et s'est fait poser 4 bâtonnets placebo. Le deuxième groupe a reçu un comprimé sublingual placebo et s'est fait poser 4 bâtonnets de buprénorphine. Pour mesurer l'efficacité du traitement, des tests urinaires étaient pratiqués ainsi qu'une auto-évaluation concernant l'usage d'opioïdes et d'autres stupéfiants. Les résultats sont encourageants et montrent une abstinence supérieure et maintenue plus longtemps dans le groupe implants que dans le groupe BHD sublinguale. Cette différence significative est apparue dès le 3^{ème} mois et s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude. Toutefois, il y a, pour les deux groupes, autant de craving et de symptômes de manque (81) (85).

Points importants

- . Un implant tous les 6 mois
 - . Médicament nécessitant une pose par un professionnel de santé
 - . Durée du traitement : 1 an
-

II.2.4. Buprénorphine dépôt



Figure 26 : Buvidal®

II.2.4.1. Généralités

Deux spécialités de buprénorphine sous forme de dépôt sous-cutané ont vu le jour : il s'agit de Buvidal[®] et de Sublocade[®] (57). La spécialité Buvidal[®] a obtenu une AMM européenne fin 2018 mais n'est pas encore commercialisé en France (sa commercialisation est prévue courant 2021). Il s'agit d'un médicament hybride : il est similaire à un médicament de référence (Subutex[®]) mais diffère par sa forme galénique. Buvidal[®] peut être administré chez un patient n'ayant jamais reçu de TSO (86). A l'inverse, Sublocade[®] est réservé aux patients ayant déjà initié un traitement avec une forme sublinguale de buprénorphine.

Sublocade[®] est à conserver au réfrigérateur. On peut cependant le garder jusqu'à 7 jours à température ambiante. Buvidal[®], quant à lui, se conserve uniquement à température ambiante (6) (87).

II.2.4.2. Voie d'administration

La buprénorphine est encapsulée dans un polymère en gel biodégradable dénommé Atrigel[®]. Cela permet une libération progressive de la buprénorphine une fois injectée (6).

Le patient reçoit une injection sous-cutanée toutes les semaines (formes dosées à 8, 16, 24 et 32 mg) ou tous les mois (formes dosées à 64, 96, 128 et 160 mg pour Buvidal[®] et dosées à 100 et 300 mg pour Sublocade[®]). L'injection est réalisée par un professionnel de santé (57). L'injection se fait lentement et intégralement dans différentes régions (fesse, cuisse, abdomen ou bras) pour Buvidal et au niveau de l'abdomen pour Sublocade[®] (en changeant d'endroit pour chaque injection) (88) (87). Il convient d'alterner les sites d'injection. Un minimum de 8 semaines doit s'écouler avant de réinjecter dans un même site.

La dose ne doit pas être administrée par voie IV ou IM ou intradermique. Par exemple, si Buvidal[®] est administré par erreur par voie IV cela entraîne la formation d'une masse solide qui peut léser ou boucher le vaisseau et entraîner un événement thrombo-embolique (88).

II.2.4.3. Posologie

Pour Sublocade[®], le protocole mis en place aux Etats-Unis d'Amérique est d'une injection de 300 mg par mois pendant 2 mois puis d'une injection à 100 mg par mois. Il doit y avoir au minimum 26 jours entre chaque injection. Toutefois, si le patient en a besoin, on peut continuer une injection de 300 mg par mois. Après l'injection, le patient devra surveiller le point d'injection pour éviter l'apparition d'une infection ou tout autre complication due à la voie d'administration (57) (87).

Pour Buvidal[®], l'injection en sous-cutanée peut être réalisée une fois par semaine ou une fois par mois. Il est possible de compléter le patient avec une injection de BHD à libération prolongée (LP) lors de la phase de maintien (57). La première dose de Buvidal[®] est administrée au patient lorsque celui-ci montre des signes de syndrome de sevrage et au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes. Si le patient est sous méthadone, la posologie de cette dernière doit d'abord être réduite à moins de 30 mg par jour. Puis la première dose de Buvidal[®] est à administrer au moins 24 heures après. Si le patient n'a jamais pris de buprénorphine, il devra recevoir un comprimé de BHD dosé à 4 mg et être suivi pendant au moins une heure avant de se voir administrer l'injection. La prise de comprimé est effectuée

pour s'assurer que le patient tolère la molécule. Pour ces patients, les premières prises de Buvidal® seront obligatoirement hebdomadaires au début. Les patients ayant déjà pris de la BHD, pourront avoir des doses mensuelles ou hebdomadaires. Le fait de passer d'une injection hebdomadaire à mensuelle ou inversement se fait en fonction des besoins du patient et sur l'avis du médecin (86).

La dose initiale recommandée chez les patients non traités par la buprénorphine est de 16 mg avec la possibilité d'ajouter au cours de la première semaine de traitement une ou deux doses supplémentaires de 8 mg à au moins un jour d'intervalle jusqu'à une dose cible de 24 ou 32 mg. La dose à administrer la deuxième semaine sera la dose totale administrée pendant la première semaine.

Pour les patients étant déjà sous buprénorphine ou voulant passer d'une dose hebdomadaire à une dose mensuelle ou inversement, il existe un tableau des équivalences.

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

Figure 27 : Tableau des équivalences entre la forme sublinguale de buprénorphine et Buvidal®

Source : < https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_fr.pdf >

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

Figure 28 : Tableau des équivalences entre les doses hebdomadaires et mensuelles de Buvidal®

Source : < https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/buvidal-epar-product-information_fr.pdf >

Une dose supplémentaire de 8 mg au maximum peut être effectuée si besoin. Ainsi la dose hebdomadaire maximale de Buvidal® est de 32 mg avec une dose supplémentaire de 8 mg et la dose mensuelle maximale est de 128 mg avec une dose supplémentaire de 8 mg (88).

II.2.4.4. Etudes

Une première étude s'est déroulée en 2016, pour évaluer l'aptitude de la buprénorphine, sous forme de dépôt sous-cutané administrée hebdomadairement, à bloquer les effets euphoriques des opioïdes et supprimer le syndrome de manque. Cette étude a été réalisée avec 47 adultes ayant une dépendance aux opioïdes. Les patients ont d'abord reçu des injections IM d'hydromorphone pour observer leurs réactions face au produit pendant 5 périodes de 3 jours. Ensuite, ils ont été partagés en 2 groupes : un groupe recevait 24 mg de buprénorphine par semaine et l'autre en recevait 32 mg. Les participants ont en tout reçus 2 doses et ont été suivis pendant 13 jours. Les résultats montrent que, dans les deux groupes,

la buprénorphine a immédiatement bloqué les effets de l'hydromorphone et a supprimé la sensation de manque. Cette nouvelle forme d'administration a été globalement bien tolérée (89).

Une deuxième étude publiée en 2017, a été conduite pour évaluer la capacité de cette forme de dépôt sous-cutané administrée mensuellement, à bloquer les effets des morphiniques. Sa tolérance et sa sécurité ont également été évaluées. Lors de l'étude, réalisée avec 39 patients dépendants aux opioïdes de 18 à 55 ans, chaque personne a reçu une injection de 300 mg de buprénorphine au jour 1 et au jour 29 puis a été surveillée pendant encore une période de 8 semaines. Avant cela, il y a eu une induction de traitement avec une forme sublinguale de buprénorphine et de naloxone pendant 7 jours. Pour mesurer l'efficacité du traitement, on a demandé aux patients de choisir entre de l'argent ou de la drogue. Les résultats montrent une diminution des prises de morphiniques stables dans le temps. Les concentrations de BHD ont augmenté pendant 24 heures et ont diminué lentement après chaque injection. Le traitement a été généralement bien toléré (90).

Points importants

- . Voie d'administration sous-cutanée
 - . 1 injection par semaine ou par mois
-

II.2.5. Buprénorphine par voie IV

II.2.5.1. Généralités

Pour certaines personnes dépendantes aux opioïdes, les comprimés sublinguaux de BHD ne permettent pas toujours de diminuer ou d'arrêter leur consommation et certains trouvent qu'il y a une plus grande efficacité lorsqu'ils se l'injectent. Cela pose un problème car la formulation du comprimé peut favoriser des infections ou des abcès. C'est pourquoi, depuis quelques années, les autorités publiques et les professionnels de santé se posent la question de mettre ou non sur le marché une forme injectable de buprénorphine (91). Le 2 mars 2017, la commission des stupéfiants et psychotropes a, d'ailleurs, émis un avis favorable à une forme injectable de BHD à action rapide. Cependant, il n'y a pas de demande d'AMM déposée à ce jour (57).

II.2.5.2. Etudes

En juin 2018, l'institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et AIDES ont publié une étude portant sur l'acceptabilité d'un traitement injectable lors d'une addiction aux opioïdes. Il s'agit de l'étude PrébupIV. Cette étude s'est fixée 4 objectifs :

- Identifier les profils des personnes injectrices de buprénorphine et d'opioïdes fréquentant les CAARUD et les CSAPA
- Identifier les modalités d'usage des opioïdes (dose injectée, fréquence d'injection, pratiques liées à l'injection)
- Identifier les besoins des personnes usagères de drogues

- Evaluer leur acceptabilité vis-à-vis d'un TSO par buprénorphine injectable

Cette étude a été réalisée sur 353 personnes dépendantes aux opioïdes (qui en consommaient plus de 4 jours par semaine) et ayant déjà reçu des traitements par voie orale. L'étude était sous forme de questionnaire : il y a eu des interviews en face à face dans les centres d'addiction et des interviews en ligne. Parmi elles, 83% ont répondu favorablement à un traitement injectable de buprénorphine. Il s'est avéré que les personnes ayant rempli le questionnaire en ligne, celles déclarant plus de complications liées à l'injection, celles injectant principalement de la BHD et celles n'ayant jamais fait d'overdose étaient les plus favorables. Il a aussi été question de prendre le traitement quotidiennement et de façon supervisée en CSAPA. Les personnes ayant accepté cela étaient les plus jeunes, celles qui n'avaient pas de logement stable et les injecteurs d'héroïne. Grâce à cette étude, on connaît aussi mieux les pratiques d'injection. En moyenne les personnes s'injectent 12 mg de buprénorphine 3 fois par jour.

La question de l'utilisation d'un TSO en prison s'est aussi posée. 41% des participants avaient été incarcérés au cours de leur vie. Et parmi ces 41%, un tiers s'était déjà injecté des produits en prison.

19% des personnes sondées étaient des femmes (25% des personnes sondées sur le forum de Psychoactif étaient des femmes contre 19% en CAARUD). Cette prédominance masculine peut parfois être un frein pour certaines femmes à entrer dans ces structures spécialisées.

La sexualité est aussi évoquée dans cette étude. 43% des personnes ont déjà eu des problèmes de libido comme l'absence ou la baisse du désir, la difficulté à jouir ainsi que des troubles de l'érection ou dans le cycle menstruel. Ces troubles sont d'autant plus importants lorsque la personne consomme de la morphine ou de la méthadone et sont moindre lorsqu'il y a consommation de buprénorphine.

Cette étude est donc un premier pas pour la mise en place d'un essai clinique pour valider l'efficacité thérapeutique de ce traitement et d'obtenir une AMM pour une forme injectable de buprénorphine (91) (92).

Points importants

- . La buprénorphine par voie IV n'a pas de commercialisation prévue
 - . La commission des stupéfiants et psychotropes a émis un avis favorable à cette forme
-

II.2.6. Héroïne médicalisée



Figure 29 : Héroïne médicalisée

Source : < <https://studiolonline.weebly.com/blog/the-long-road-to-prescription-diacetylmorphine-in-british-columbia> >

II.2.6.1. Généralités

L'héroïne médicalisée est déjà utilisée dans certains pays européens, comme les Pays-Bas depuis 1998, la Suisse, l'Allemagne, la Grande-Bretagne et le Danemark. Elle peut aussi être appelée diacétylmorphine. Bien que de nombreuses études soient réalisées pour évaluer l'intérêt de commercialiser une héroïne médicalisée, ce sujet est encore beaucoup controversé en France. Lors des études la voie d'administration principale était le voie IV (93) (94) (95).

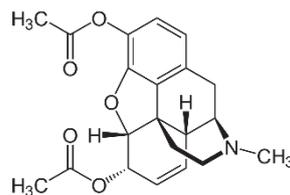


Figure 30 : Structure chimique de l'héroïne

Source : < <https://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9ro%C3%AFne> >

II.2.6.2. Etudes

La Suisse est le premier pays à avoir expérimenté l'héroïne comme TSO et à l'avoir constamment évalué pour voir les effets de ce médicament. Aujourd'hui, la prescription médicale d'héroïne est reconnue comme probante et dispose même d'une base juridique (96).

Une étude canadienne de 2012, NAOMI, a évalué l'efficacité de l'héroïne médicalisée. Elle relate les résultats d'un essai clinique mené à Montréal et Vancouver entre 2005 et 2008. L'étude a inclut 251 personnes de plus de 25 ans, dépendantes aux opioïdes depuis au moins 5 ans, qui s'injectent un opioïde quotidiennement et qui avaient bénéficié, sans succès, de plusieurs tentatives de substitution. Pendant un an, les patients ont reçu soit de la méthadone par voie orale soit de la diacétylmorphine qu'ils s'injectaient eux-mêmes une à trois fois par jour. Tous ont bénéficié d'un suivi clinique et social. 87,8% des personnes sous héroïne sont restées dans le programme contre 54,1% des personnes sous méthadone. La consommation

de drogues illicites et autres actes délictueux ont aussi davantage chuté dans le groupe de personnes recevant l'héroïne (- 67% contre - 47,7% chez les personnes recevant de la méthadone). Il y a aussi eu une amélioration dans d'autres aspects de leur vie : situation économique, relations familiales et sociales, situation médicale et psychiatrique... Néanmoins, il y a un risque accru d'overdoses et de convulsions sous héroïne (94) (97).

Lors de la deuxième phase de l'étude, les chercheurs ont développé un modèle analytique décisionnel pour analyser les cycles de traitements, les rechutes et l'abstinence au long cours observés lors d'études sur les personnes dépendantes aux opioïdes. Cela a permis de montrer que l'héroïne peut être plus efficace que la méthadone chez les personnes avec une dépendance chronique aux opioïdes et étant réfractaires aux traitements. De plus, l'étude a démontré que les personnes sous héroïne avaient en moyenne 7,92 années de vie pondérée par la qualité contre 7,46 pour celles sous méthadone. Ainsi, l'héroïne médicalisée permettrait aux personnes dépendantes de vivre mieux un peu plus longtemps. Cependant, cette étude a été réalisée sur une population Nord-américaine et ne représente pas nécessairement les populations européennes (94) (98).

Les Pays-Bas ont un programme de substitution par prescription d'héroïne médicalisée depuis 1998. Un programme expérimental a été mis en place à la fin des années 1990. La prescription d'héroïne est alors en supplément du traitement par méthadone après au moins un an de prise en charge et lorsque la réponse clinique du patient est insuffisante. Le patient peut recevoir jusqu'à 80mg de méthadone par jour et jusqu'à 1g d'héroïne délivrée en 2 ou 3 prises. Les prises d'opioïdes se faisaient dans des centres de soins, à heures régulières et étaient préparées par un infirmier. Cette expérimentation est restée en place jusqu'en 2009. A partir de 2009, un changement de législation permet l'intégration de cette pratique au programme de soins. Une étude de 2016 a voulu faire un état des lieux de ce programme. Pour cela elle a fait une revue de littérature à partir de la base de données PubMed. Les résultats des études démontrent une efficacité du traitement par héroïne pour les patients en échec de traitement par méthadone. Cela doit bien sûr être intégré à une prise en charge globale et dans un réseau de soins pour différencier le traitement de l'addiction. Au Pays-Bas, cela concerne 5% des patients et ne pose pas de problème particulier (93).

En 2015, une méta-analyse a été publiée pour synthétiser les résultats des traitements par injection d'héroïne et pour examiner les réponses scientifiques et politiques. Six essais cliniques randomisés de six pays sur plus de 15 ans ont été inclus (une étude suisse de 1998, une hollandaise de 2003, une espagnole de 2006, une allemande de 2007, une canadienne de 2009 et une anglaise de 2010). Les résultats montrent que les injections d'héroïne supervisées sont un moyen efficace de traiter une dépendance aux opioïdes réfractaires aux traitements standards. Cependant, l'injection d'héroïne est moins sûre et nécessite donc une plus grande surveillance (99) (95).

Points importants

- . L'héroïne médicalisée est commercialisée dans de nombreux pays mais pas en France où elle est controversée
- . A de bons résultats pour les patients étant en échec de traitement

II.2.7. Hydromorphone injectable

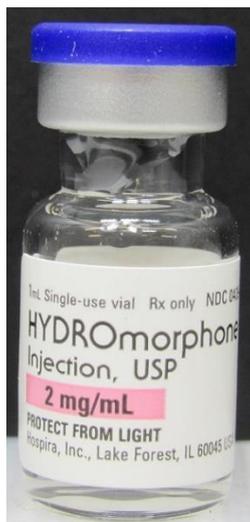


Figure 31 : hydromorphone injectable

Source : < <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/hospira-issues-voluntary-worldwide-recall-lots-hydromorphone-hcl-injection-usp-cii-2-mgml-1mgml-vial> >

II.2.7.1. Généralités

L'hydromorphone est un opioïde de synthèse. Il s'agit d'un agoniste sélectif des récepteurs opioïdes μ . Ses effets sont donc similaires à ceux de la morphine. Son action analgésique est toutefois 7,5 fois plus puissante que celle de la morphine. En France, l'hydromorphone est indiquée dans la prise en charge de douleurs cancéreuses (100).

Au Canada, un des traitements de l'addiction aux opioïdes peut être l'hydromorphone. En effet, les patients l'utilisent en injection dans un cadre supervisé. Comme pour l'héroïne injectable, ce traitement est utilisé en seconde intention, lorsque qu'il y a eu un échec avec les autres thérapeutiques (101).

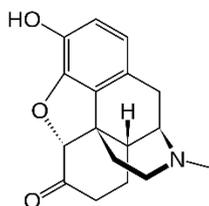


Figure 32 : structure chimique de l'hydromorphone

Source : < <https://en.wikipedia.org/wiki/Hydromorphone> >

II.2.7.2. Etudes

L'étude canadienne SALOME, menée entre décembre 2011 et décembre 2013, a évalué l'efficacité de l'hydromorphone injectable par rapport à la diacétylmorphine injectable dans le traitement de la dépendance sévère aux opioïdes. L'étude comportait 202 participants. Il s'agissait de personnes injectrices d'héroïne de rue depuis longtemps. Elles pouvaient être

déjà sous protocole de traitement ou vouloir un traitement pour la dépendance aux opioïdes. Lors de cette étude, randomisée en double aveugle, les patients s'injectaient 3 fois par jour de la diacétylmorphine ou de l'hydromorphone sous supervision pendant une durée de 6 mois. Ils pouvaient aussi, en cas de besoin, prendre de la méthadone. Les résultats montrent une non-infériorité de l'hydromorphone par rapport à la diacétylmorphine que les personnes soient déjà dans un protocole ou voulant démarrer un traitement. De plus, il y a eu significativement moins d'effets indésirables et moins de syndrome de manque dans le groupe hydromorphone. (101).

Point important

. L'hydromorphone a de bons résultats pour les personnes étant en échec de traitement

De nombreuses pistes de recherches sont donc à l'étude pour proposer un arsenal thérapeutique plus important aux personnes dépendantes aux opioïdes. Cela soulève aussi certaines questions.

III. Réflexions

III.1. Avantages et inconvénients par rapport aux formes actuelles

III.1.1. Orobupré®

III.1.1.1. Avantages

Un meilleur temps de dissolution

Le grand avantage de cette spécialité est son temps de dissolution. En effet, celui-ci est beaucoup plus rapide que celui de la spécialité de référence : Subutex®. Grâce à cela, la biodisponibilité est significativement augmentée. D'autre part, l'observance est meilleure car le confort de prise est amélioré (74) (76) (77) (102). Ce gain de temps de dissolution permet aussi un gain de temps lors de prises supervisées (comme par exemple lors d'une prise journalière en officine ou en maison d'arrêt) (74) (76) (102).

Moins de risques en cas de mésusage

La formulation contient moins de substances insolubles comme excipients. Ainsi, si, malgré les recommandations, Orobupré® est injecté il y a moins de risque. Ce qui entre donc dans une logique de RdRD (74) (76) (102).

Depuis sa mise sur le marché, on observe, pour le moment, une diminution du mésusage (77).

III.1.1.2. Inconvénients

Pas d'équivalence avec le Subutex®

Orobupré® et Subutex® ne sont pas des spécialités équivalentes. Cela veut donc dire que, pour passer d'une spécialité à l'autre, il faut réajuster la posologie individuelle. Ainsi, pendant cette période, il y a un risque de surdosage (avec donc un risque d'effets indésirables plus importants) ou de sous-dosage (avec un risque de prise de substances illicites). Le patient devra donc être surveillé et tous les professionnels de santé devront être particulièrement à l'écoute (74) (76) (102).

Risque de mauvaise prise du médicament

Il existe un risque de confusion entre Orobupré® et Subutex®. En effet, Subutex® se prend en sublingual alors qu'Orobupré® se place sur la langue. C'est pourquoi le pharmacien d'officine doit bien expliquer les modalités d'administration du médicament (74) (76) (102).

Moins de dosages intermédiaires

Il n'y a, pour le moment, que deux dosages d'Orobupré® et aucun petit dosage. Ainsi, les posologies sont moins facilement « ajustables » qu'avec Subutex®, notamment lorsqu'il s'agit de modifier finement les posologies ou de les diminuer en vue d'un arrêt. Dans ces situations, il faut repasser au Subutex®. Sachant qu'Orobupré® a été commercialisé, entre

autres, pour un meilleur confort de prise, il est dommage de devoir repasser sous Subutex® en fin de traitement par exemple (74) (76) (102).

Pas de recul sur les risques de mésusages

Enfin, les études réalisées n'ont pas permis de prédire le rôle d'Orobupré® dans le mésusage. On ne peut donc pas savoir s'il pourrait l'augmenter ou le diminuer à l'heure actuelle (74) (76) (102).

III.1.2. Zubsolv®

III.1.2.1. Avantages

Une meilleure adaptation posologique

L'avantage principal de cette spécialité est qu'il y a un plus grand nombre de dosages que pour la spécialité de référence : Suboxone®. Cela permet donc une meilleure adaptation individuelle de la posologie et peut permettre une meilleure observance car le patient sera plus équilibré (78).

Une dissolution plus rapide que Suboxone®

La dissolution rapide est aussi un avantage car, comme pour Orobupré®, cela améliore le confort de prise, l'observance et fait gagner du temps lors de prises supervisées. De par sa formulation, Zubsolv® est moins amer que la Suboxone®. Là encore, cela améliore l'observance car le médicament a meilleur goût (78).

Une bioéquivalence pour un dosage

De plus, une bioéquivalence entre Zubsolv® 11,4 / 2,9 mg et Suboxone® 16 / 4 mg a été démontrée (78).

III.1.2.2. Inconvénients

Pas de bioéquivalence pour les autres dosages

En revanche, il n'y a pas de bioéquivalence pour les autres dosages. Il faudra donc chercher la bonne dose lorsque l'on passera d'un médicament à l'autre, notamment lorsque le patient prend de faibles doses de Suboxone® (42) (78).

Un risque plus important de mésusage

Le plan de gestion des risques de 2017 a mis en avant un risque de mésusage et ou d'abus de cette spécialité (42) (78).

Biodisponibilité moindre par rapport à la Suboxone®

Il y a aussi, lors de la prise de Zubsolv[®], une moindre exposition à la BHD comparativement à une prise de Suboxone[®]. Cela signifie donc que la biodisponibilité de Zubsolv[®] est moins importante (42) (78).

Non adapté au fractionnement

Le conditionnement de cette spécialité n'est, par ailleurs, pas adapté aux périodes de fractionnement. En effet, il s'agit de boîtes de 28 comprimés et, à moins d'une mention contraire, la délivrance s'effectue par période de 7 jours maximum. Le pharmacien doit donc déconditionner les boîtes et cela peut entraîner une plus mauvaise conservation (42) (78).

Avenir commercial ?

Enfin, en France, il y a peu de ventes de Suboxone[®]. En effet, seulement 5% des personnes sous TSO prennent de la Suboxone[®]. On peut donc légitimement se demander si Zubsolv[®] aura plus de succès que Suboxone[®] sur le marché français (42) (78).

III.1.3. Implant sous cutanée de buprénorphine

III.1.3.1. Avantages

Durée d'efficacité de l'implant

Le grand avantage de cette spécialité est la durée d'action de l'implant. En effet, celui-ci peut rester en place jusqu'à 6 mois. Cela permet à l'utilisateur d'avoir une longue période sans prise de médicament. Cela permet aussi d'espacer les visites avec le médecin et le pharmacien (même si des rendez-vous de contrôle sont conseillés) (81) (82).

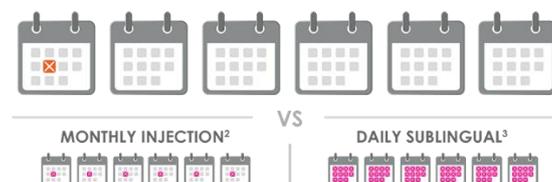


Figure 33 : Avantage d'une forme à action longue

Source : < <https://probuphine.com/> >

Pas d'oubli de prise ni de perte de médicaments

De plus, grâce à sa voie d'administration, il n'y a pas de perte ni d'oubli de prise et donc une meilleure observance (81) (82).

Moins de détournements et moins d'ingestions accidentelles

Avec ce médicament, il est aussi prévu un moindre détournement, moins de mésusage et d'accident d'intoxication involontaire. En effet, vu que pour poser ou retirer les implants il faut une petite opération, il est compliqué de détourner ou de prendre plus de médicament que ce qui est prescrit. Comme ce n'est pas un comprimé, il n'y a pas non plus de risque que d'autres personnes (et notamment les enfants) ne le trouvent et n'en consomment accidentellement (81) (82).

Moins de consommations de substances illicites

Les études ont aussi prouvé que sous Probuphine[®], les patients consommaient moins voire ne consommaient pas de substances illicites. Cette abstinence plus importante que sous autres TSO est aussi maintenue plus longtemps dans le temps (81) (82).

Bonne tolérance du dispositif

De plus, l'implant est bien toléré avec peu d'effets indésirables (81) (82).

III.1.3.2. Inconvénients

Durée d'action

Un inconvénient majeur de cet implant est sa durée d'action de 6 mois. C'est un avantage si le patient est bien équilibré. Toutefois si le dosage n'est pas bon, l'adaptation posologique est compliquée. S'il y a sous-dosage, le patient devra prendre des comprimés en plus. Il faudra donc que le médecin retrouve la bonne dose, le patient devra à nouveau s'habituer aux inconvénients de la forme comprimé (rendez-vous plus fréquents, délivrance fractionnée, prise quotidienne...). S'il y a surdosage, le patient devra être hospitalisé. Si ce dernier est trop important, il faudra retirer l'implant en urgence avec les risques qu'une opération implique (81) (82) (103).

Un seul dosage disponible

Il n'y a aussi qu'un seul dosage. Ainsi il sera plus difficile de bien équilibrer les patients ayant reçus l'implant (81) (82) (103).

Actes chirurgicaux pour la pose et le retrait de l'implant

De plus, la pose et le retrait de l'implant sont des actes chirurgicaux. Cela comporte des risques : allergie au désinfectant ou à l'anesthésique, risque d'infection, de dommages nerveux... Il faut donc être vigilant surtout juste après l'opération pour éviter une complication. Ensuite, la pose comme le retrait laissent une cicatrice. Cela peut être inesthétique pour les personnes mais surtout cela peut être discriminant (81) (82) (103).

Risque de migration de l'implant

Un autre risque, dû à la forme galénique, est qu'il y a un risque de migration de l'implant. Si cela arrive, l'implant est moins efficace. C'est pourquoi il est conseillé au patient de palper régulièrement la zone où a été posé l'implant. Le patient devra ainsi sentir les 4 bâtonnets en-

dessous de la cicatrice. Si ce n'est pas le cas, il devra prendre contact avec son médecin (81) (82) (103).

Absence d'effet sur le craving

Les études ont aussi démontré une absence d'effet sur le craving, contrairement aux spécialités déjà sur le marché en France (85).

Durée de traitement limitée à un an

Il n'y a pas d'étude réalisée pour une durée de traitement supérieure à 1 an. Ainsi, les effets de Probuphine® sur plus d'un an sont théoriques et cela peut dissuader un prescripteur à continuer le traitement par peur de voir apparaître d'autres effets indésirables dus à la durée. De même, en Union-Européenne (UE), la durée de prescription est limitée à un an pour les personnes ne prenant pas plus de 8 mg de BHD par jour. Cela est un désavantage car si une personne a besoin de plus de temps pour arrêter son TSO ou d'augmenter les doses, elle devra repasser à une forme sublinguale avec tous les inconvénients que cela peut engendrer (6) (81) (82) (103).

III.1.4. Buprénorphine dépôt

III.1.4.1. Avantages

Aussi efficace que les formes sublinguales

D'après les études effectuées sur ce médicament, la buprénorphine sous forme de dépôt sous-cutané est au moins aussi efficace que les formes sublinguales de BHD (82) (6) (86) (89).

Moins de risques de mésusages ou d'intoxication accidentelles

Il y a aussi moins de risque de mésusage ou d'intoxications accidentelles. En effet, l'injection est réalisée par un professionnel de santé pour une semaine ou un mois, le dépôt se forme et ne peut être retiré. De plus, le patient ne stocke rien chez lui. Que ce soit la spécialité Sublocade® ou Buvidal®, les deux sont bien tolérées (82) (6) (86) (89).

Plus grand confort de prise

Les injections mensuelles ou hebdomadaires sont aussi d'un plus grand confort pour le patient qui n'a pas besoin de prendre son traitement quotidiennement, qui ne perd plus ses comprimés... De plus, le fait de pouvoir choisir entre une forme mensuelle ou hebdomadaire permet un meilleur suivi du patient et, si le patient n'est pas dosé correctement, il est plus facile de réadapter le traitement qu'avec la Probuphine®. De plus, la forme hebdomadaire permet de tester le médicament et de rassurer le patient au début avant de passer, si le patient le souhaite, à la forme mensuelle (82) (6) (86) (89).

Injection plus discrète que sous Probuphine®

Enfin, la marque de l'injection se fait au niveau de l'abdomen et est donc peu visible, ne laisse pas de cicatrice sur le long terme et donc, contrairement à la Probuphine®, cela est plus discret et est donc moins discriminatoire (82) (6) (86) (89).

III.1.4.2. Inconvénients

Pas de supériorité d'efficacité par rapport aux comprimés de BHD

Les études ont certes montré une non-infériorité de la buprénorphine dépôt par rapport aux comprimés sublinguaux mais n'ont pas démontré de supériorité. Ainsi, d'un point de vue pharmacologique, il n'y a pas d'avantage concret apporté par cette forme (86) (89).

Moindre suivi des patients

De plus les injections mensuelles ou hebdomadaires peuvent diminuer le suivi des patients (le patient ne vient plus tous les jours chercher son traitement) ou être contraignant pour les patients qui avaient l'habitude de ne voir le médecin qu'une fois par mois et qui doivent revenir, si besoin, toutes les semaines (86) (89).

Produit injectable

Un autre désavantage est lié au mode d'administration : l'injection. En effet, le fait d'injecter un produit comporte des risques comme une infection, des œdèmes... Enfin, il y a un manque d'information sur la sécurité à long terme (86) (89).

Taux d'abandon du traitement important

Enfin, au 30 juin 2019, la firme commercialisant Sublocade® a fait un rapport financier. Dans celui-ci elle indique que 10 630 personnes avaient reçu au moins une injection de ce produit. 74 % des patients avaient accepté la seconde administration, 56 % la troisième, 39 % la cinquième et 21 % la dixième. Cela peut indiquer un taux d'abandon important au cours du temps mais la commercialisation est récente et n'a concerné que peu de patients. Ainsi, une majorité de patients semblent arrêter avant un an de traitement (6).

III.1.5. Buprénorphine par voie IV

III.1.5.1. Avantages

Objectif de RdRD

La buprénorphine par voie IV serait principalement mise sur le marché dans un esprit de RdRD. En effet, cette forme serait spécialement conçue pour sécuriser l'injection (57).

Les patients garderaient l'injection

Mais cette forme permettrait aussi aux patients qui n'arrivent pas à arrêter l'acte d'injecter de continuer tout en ayant un traitement de substitution. Une fois que l'addiction aux opioïdes sera plus stabilisée, un changement de forme pourra être envisagé (57).

III.1.5.2. Inconvénients

Complications liées à l'injection

Comme pour toutes formes injectables, un inconvénient est la complication liée à l'acte d'injection. En effet, il y a plus de chance de développer une infection, d'avoir des œdèmes lorsque l'on s'injecte un produit (91) (92).

Pas d'amélioration de l'observance ni de diminution d'un mésusage

La buprénorphine par voie IV n'améliorerait pas forcément l'observance et n'éviterait pas un mésusage s'il n'y a pas de prise supervisée et que le patient peut prendre les seringues chez lui (91) (92).

Pas de sevrage de l'acte d'injecter

Le fait de continuer les injections peut aussi être problématique, notamment si un arrêt de la substitution est envisagé car le patient ne sera pas « sevré » de l'acte d'injection. Néanmoins, cela peut être évité si la personne réalisant l'injection est un professionnel de santé (91) (92).

Médicament moins accepté lorsqu'il y a des injections de morphine en parallèle

Les études ont montré que ce médicament était moins accepté lorsque le patient s'injectait de la morphine. Ainsi, le traitement est limité aux personnes dépendantes aux opioïdes et s'injectant ces derniers sauf la morphine (91) (92).

Pas de spécialité disponible

Enfin, même si les autorités françaises ont émis un avis favorable à une mise à disposition d'une forme injectable à action rapide de buprénorphine, il n'y a pour le moment ni spécialité sur le marché ni demande d'AMM (57).

III.1.6. Héroïne médicalisée

III.1.6.1. Avantages

Démarche de RdRD

L'objectif premier est une démarche de RdRD. En effet, grâce à l'héroïne médicalisée il y a un contrôle de la qualité du produit et le patient a ainsi la garantie de s'injecter un produit sans impuretés néfastes pour lui. De plus, si l'héroïne est conditionnée en seringue, cela évite la réutilisation ou le prêt de seringues usagées et limite le risque de transmissions d'infections (94) (93).

Meilleure PEC des personnes non-répondantes aux MSO existants

L'acte d'injecter est toujours présent et il est alors intéressant d'utiliser l'héroïne médicalisée lorsque les patients ont du mal à arrêter l'injection de produits. Ce traitement, recommandé en seconde intention, permet donc une meilleure prise en charge des personnes non-répondantes aux traitements par méthadone ou buprénorphine (94) (93).

Porte d'entrée dans le système de soins

Un autre avantage est de permettre aux personnes dépendantes aux opioïdes d'entrer dans le système de soins. Cela peut être un premier pas pour ces patients qui ont souvent plusieurs échecs de TSO et qui sont découragés des thérapeutiques proposées (94) (93).

III.1.6.2. Inconvénients

Pas de spécialité disponible

Une question que l'on peut se poser est : est-ce qu'un jour l'on verra la délivrance d'une telle spécialité ? En effet, les bénéfices de cette thérapeutique chez les personnes non-répondantes aux traitements standards sont connus depuis 1997 et pourtant aucun laboratoire n'a voulu commercialiser de l'héroïne injectable (94) (93).

Pas d'étude comparative entre l'héroïne injectable et la BHD

A ce jour, il n'y a pas d'étude comparant l'héroïne injectable à la BHD. Ainsi, on ne sait pas si un patient non-répondant à la BHD aura plus de chance d'avoir un traitement efficace s'il prend de l'héroïne (94) (93).

Quid de l'acte de l'injection ?

Bien que dans le cadre de la réduction des risques le maintien d'une pratique de l'injection soit la norme, cette pratique pose question dans le cadre d'une prise en charge. La question de l'injection par un professionnel pose également des questions éthiques (94) (93).

III.1.7. Hydromorphone injectable

III.1.7.1. Avantages

Démarche RdRD

Pour l'hydromorphone, comme pour l'héroïne injectable, un avantage est le contrôle de la qualité du produit. Cela rentre dans une démarche de RdRD. Là encore, si le conditionnement est une seringue à usage unique, il n'y a pas de réutilisation du matériel et donc une diminution des risques d'infection (104).

Porte d'entrée dans le système de soins

L'hydromorphone injectable permet aussi une meilleure prise en charge pour les personnes non-répondantes aux traitements par méthadone ou encore leur permettre d'entrer dans le système de soins (104).

III.1.7.2. Inconvénients

Dose de produit variable au cours de la journée

Un désavantage de ce produit est qu'il induit un pic de concentration lors de l'injection, contrairement à la méthadone et à la BHD qui sont des formes à libération prolongée, ce qui permet une concentration plasmatique plus stable sur la journée et n'entraîne pas de pic de concentration (la demi-vie d'élimination de l'hydromorphone est de 3h (105) contre 2 à 5h pour la BHD (46) et en moyenne de 25h pour la méthadone (48)). Ainsi, lors de l'utilisation d'hydromorphone, la dose d'opioïde dans le sang est variable tout au long de la journée, peut entraîner une surdose ou un manque et nécessite plusieurs prises par jour. De ce fait, l'hydromorphone injectable doit être appréhendée comme une substitution dans le cadre d'une RdRD (104).

Lors de la consommation d'héroïne, il y a aussi un pic de concentration. De par la demi-vie d'élimination très courte de l'héroïne, de 3 à 30 minutes selon les sources, on peut toutefois estimer que le pic lors de la prise d'hydromorphone est moins important que celui entraîné par la consommation d'héroïne (105) (106) (107).

Quid de l'acte de l'injection ?

Bien que dans le cadre de la réduction des risques, le maintien d'une pratique de l'injection soit la norme, cette pratique pose question dans le cadre d'une prise en charge.

La question de l'injection par un professionnel pose également des questions éthiques (104).

III.1.8. Point de vue des patients sur la buprénorphine à action prolongée

III.1.8.1. Etudes

Jusqu'à présent, 4 enquêtes ont examiné les attentes et les préférences concernant la buprénorphine d'action prolongée (BAP) (6) (108).

Royaume-Uni

Au Royaume-Uni, une étude qualitative a été réalisée en 2018 auprès de 44 personnes consommatrices ou anciennes consommatrices d'héroïne qui avaient reçu un traitement par BAP. Ces derniers ont exprimé une crainte sur l'aspect coercitif de ces formes. En effet, on ne peut pas les arrêter du jour au lendemain comme les formes sublinguales. Cela est perçu par certains usagers comme un désir de contrôle des comportements par les professionnels de santé ou les pouvoirs publics. Toutefois, les personnes interrogées ont aussi trouvé des aspects positifs à ces formes. Par exemple, en ne prenant plus un traitement quotidiennement, certains patients pouvaient se sentir plus détachés de leur identité de patient et ainsi être plus aptes à reprendre une vie sociale en dehors des milieux de consommation. Le fait que ces spécialités délivrent une dose fixe au cours du temps a divisé les participants. Certains trouvaient cela très bien car ainsi ils étaient plus équilibrés. D'autres, cependant, n'ont pas

aimé car ils ne pouvaient pas augmenter ou diminuer les doses comme ils le voulaient. Les participants ont aussi voulu en savoir plus sur ces médicaments et ont posé beaucoup de questions pour connaître leur mécanisme d'action, leurs effets indésirables, s'ils étaient fiables, les possibles interactions médicamenteuses... (6) (108).

Une seconde étude qualitative britannique, réalisée en 2019 auprès de 36 personnes prenant quotidiennement un TSO ou consommant de l'héroïne quotidiennement, a exploré les perceptions autour de la BAP. Les participants estimaient majoritairement que ces formulations seraient utiles pour les patients souhaitant prendre leur distance avec les lieux de consommation, les services de soins ou voulant une plus grande « normalité ». Les participants pensaient aussi que ces formes seraient moins intéressantes pour les personnes désirant garder un usage d'opioïdes illicites et / ou un contact avec les lieux de consommation ou leurs structures de soins. La question de la coercition des BAP a aussi été soulevée par les sujets de l'étude (6) (109).

Australie

En Australie, une enquête quantitative est réalisée en 2019 auprès de 402 utilisateurs récréatifs d'opioïdes. Cette étude montre une appréciation globalement positive des BAP. En effet, 68 % des personnes interrogées estimaient que ces formes étaient une bonne option thérapeutique pour eux. Les personnes les plus intéressées étaient les plus jeunes (entre 25 et 35 ans), les personnes de sexe féminin, les personnes ayant un niveau d'éducation limité et les usagers récents d'opioïdes. Toutefois, il n'y a pas de préférence entre la forme mensuelle et la forme quotidienne : 54 % des personnes n'ont pas rapporté de préférence, 7 % ont montré une préférence pour la forme hebdomadaire et 39 % ont montré une préférence pour la forme mensuelle de BAP. Une question concernant la distance pour aller chercher le traitement a aussi été soulevé (6) (110).

France

En France, les résultats préliminaires de l'enquête AMBRE ont été présentés en octobre 2019. Il s'agit d'une enquête nationale, transversale et multicentrique réalisée auprès de 366 patients dépendants aux opioïdes et suivis par 68 médecins (31 généralistes, 31 exerçant en CSAPA et 6 en milieu pénitentiaire). La contrainte la plus fréquente pour les patients ayant un TSO est la nécessité de se rendre souvent en pharmacie ou en centre pour récupérer leur traitement. Ainsi, une version mensuelle du traitement pourrait leur donner une plus grande souplesse. Pour 40 % des patients, le besoin de penser tous les jours à son traitement est contraignant. Au total, 53 % des sujets se disent prêts à essayer la BAP et un quart refuserait. Pour les personnes étant prêtes à essayer ces traitements, cela leur permettrait d'avoir une dose constante sur la semaine ou le mois (pour 86,7 %) et de ne plus avoir envie de consommer (pour 81,2 %). Le côté pratique est aussi attractif, notamment le fait de ne prendre le traitement qu'une seule fois par mois ou par semaine, de ne plus craindre de se sentir mal en cas d'oubli ou encore que ce traitement soit plus discret par rapport aux comprimés. Parmi les personnes étant prêtes à essayer la BAP, 58,2 % d'entre elles pensent que ce changement se fera facilement (6) (111).

Ces quatre études montrent que majoritairement les personnes sous TSO pensent que les formes à action prolongée pourraient être bénéfiques notamment pour les personnes stabilisées et cherchant à prendre leurs distances avec les structures de soins.

III.1.8.2. Forums français d'autosupports d'usagers de drogues

Sur les forums, il y a de nombreuses discussions autour de ces nouvelles formes. Beaucoup semblent satisfaits. Cependant, beaucoup pensent à une forme à libération immédiate et non à une forme à libération prolongée. Ces usagers sont majoritairement des injecteurs quotidiens et ne voient pas l'intérêt de ces nouvelles formes car elles ne permettront pas de gérer l'addiction au geste d'injection. Ils voient toutefois ces nouvelles formes comme un moyen pour les personnes les plus insérées de décrocher de la prise quotidienne sublinguale, d'être plus équilibrées sur le plan thérapeutique, de ne plus avoir de période de manque lors d'oublis ou de mauvaises prises. Ainsi, les personnes les plus intéressées par ces traitements sont celles qui souhaitent arrêter complètement l'utilisation récréative d'opioïdes et qui visent une réinsertion sociale. Leurs inquiétudes, quant à elles, vont à la gestion de la fin de période de traitement et au risque de syndrome de sevrage (6).

III.1.9. Point de vue des soignants sur les formes IV

Une étude suisse, publiée en 2013, a cherché à obtenir le point de vue des soignants qui administrent de l'héroïne médicalisée comme TSO. Quinze infirmiers ont été interrogés. L'ensemble des infirmiers soulignent la lourdeur de la procédure. Cependant, la majorité des infirmiers ont remarqué une amélioration de l'état de santé des patients, de leur qualité de vie mais aussi une diminution des conduites délinquantes et / ou marginales. Ils ont aussi notifié qu'il était important qu'ils aient des ressources à dispositions pour pouvoir poursuivre le traitement dans de bonnes conditions. Ces ressources sont notamment le fait de pouvoir se référer à un infirmier spécialiste clinique en addictologie ainsi que l'exigence d'un protocole élaboré par la pharmacie pour les aspects pratiques de la gestion du traitement. Pouvoir se référer à un pair ayant déjà dispensé ce traitement était bénéfique pour beaucoup des infirmiers.

Certains infirmiers évoquent des préoccupations d'ordre éthique comme celle de nuire au patient, de l'encourager dans son addiction ou encore de fournir de la drogue. D'autres encore déclarent qu'ils ne font que remettre un traitement de substitution médical bien que celui-ci reste inhabituel. Cela peut s'expliquer par une vision binaire du traitement. En effet, certains voient l'héroïne médicalisée comme une drogue illégale tandis que d'autres la voient comme un médicament.

Enfin, certains infirmiers perçoivent plutôt négativement les patients sous héroïne médicalisée qui ont plus tendance, selon eux, à manipuler, à être violents... D'autres encore ont une vision plus nuancée et voient ces patients comme des personnes malades qui souffrent.

L'étude n'a pas trouvé de lien entre le profil des infirmiers et leurs perceptions concernant la remise du traitement. Pour terminer, l'étude met en avant le fait que les mentalités et les pratiques soignantes dans le domaine de l'addiction ont généralement changé (112).

Cette partie nous montre donc qu'il y a des avantages et des inconvénients pour toutes les formes. Ainsi, si tout est un jour commercialisé en France, le médecin et le patient devront travailler ensemble pour trouver la forme la plus adaptée à chaque patient. Cela permettra donc d'ouvrir le dialogue entre professionnels de santé et patients pour qu'ils aient ce qui leur convient le mieux mais cela permettrait aussi d'aborder d'autres questions car les patients verraient une écoute de la part des soignants.

Tableau 3 : Récapitulatif des avantages et inconvénients des nouveaux TSO

MEDICAMENTS	AVANTAGES	INCONVENIENTS
Orobupré®	<ul style="list-style-type: none"> . Temps de dissolution plus rapide . Médicament plus efficace . Gain de temps lors de prises supervisées . Formulation avec moins de substances insolubles 	<ul style="list-style-type: none"> . Pas d'équivalence entre Orobupré® et Subutex® . Risque de confusion entre les formulations . Pas de prédiction pour le mésusage . Peu de dosages
Zubsolv®	<ul style="list-style-type: none"> . + de dosage que pour Suboxone® . Dissolution rapide . - amertume 	<ul style="list-style-type: none"> . Pas de bioéquivalence . Risque de mésusage . Conditionnement non adapté aux périodes de fractionnement . – exposition BHD . Pas de succès commercial en France pour la Suboxone® => pareil avec Zubsolv ?
Implant sous-cutané de buprénorphine	<ul style="list-style-type: none"> . Durée de 6 mois . Pas de perte ni d'oubli de prise . Moins de risque de détournement, de mésusage, d'accident d'intoxication involontaire . Abstinence plus importante et maintenue plus longtemps . Bien tolérée 	<ul style="list-style-type: none"> . Un seul dosage . Durée de l'implant de 6 mois . Pas de durée de traitement supérieure à 1an . Pour des doses quotidiennes de 8 mg maximum de BHD . Acte chirurgical qui comporte des risques et qui laisse une cicatrice . Risque de migration de l'implant . Pas d'effet sur le craving
Buprénorphine dépôt	<ul style="list-style-type: none"> . Aussi efficace que les formes sublinguales de BHD . – de risque de mésusage . Injections mensuelles ou hebdomadaires . Bien toléré 	<ul style="list-style-type: none"> . Injections mensuelles ou hebdomadaires => moins de suivi . Injection => risques liés à la voie . Manque d'information sur la sécurité à long terme . Arrêt du traitement par les patients ?
Buprénorphine IV	<ul style="list-style-type: none"> . RdRD : forme spécialement conçue pour sécuriser injection 	<ul style="list-style-type: none"> . Complications liées à l'acte d'injection . Pas de sevrage de l'injection

Héroïne médicalisée	<ul style="list-style-type: none"> . RdRD . Permet d'entrer dans le système de soins . Meilleure prise en charge pour les personnes non-répondantes aux traitements par méthadone 	<ul style="list-style-type: none"> . Résultats connus depuis longtemps mais pas de commercialisation . Pas d'étude héroïne / BHD . Pas de sevrage de l'injection
Hydromorphone injectable	<ul style="list-style-type: none"> . RdRD . Permet une meilleure prise en charge pour les personnes non-répondantes aux traitements par méthadone 	<ul style="list-style-type: none"> . Produit un pic lors de l'injection . Besoin de plusieurs prises par jour . Pas de sevrage de l'injection

III.2. Comment trouver la forme la plus adaptée et intégrer l'injection dans le suivi ?

Il n'existe pas de consensus en France sur les formes injectables et il existe un « malaise » sur la pratique de l'injection. Cependant, les expérimentations dans d'autres pays montrent des résultats intéressants chez certains profils de patient (113).

En fonction du profil du patient

Certaines formes seront certainement réservées à certains profils pour un meilleur confort de prise et une plus grande sécurité d'utilisation.

Formes à libération prolongée

Ainsi, les formes à libération prolongée et de longue durée d'action comme l'implant ou le dépôt de buprénorphine semblent plus indiquées pour les personnes étant stabilisées avec leur traitement actuel. Des conduites à tenir devront cependant être mises en place pour savoir comment réagir en cas de sur ou de sous-dosage du produit. Par exemple déterminer si le patient pourra garder chez lui des comprimés de BHD en cas de sous-dosage ou bien de la naloxone en cas de surdosage. La commercialisation de ces formes de TSO nécessitera de définir une conduite à tenir claire pour chaque intervenant du parcours de soins du patient (81) (86).

Formes injectables

Les formes injectables, quant à elles, semblent plutôt préconisées pour des patients ne parvenant pas à « se stabiliser » avec les traitements standards et / ou ayant du mal à arrêter de s'injecter des produits. Ainsi, elles seront certainement proposées en seconde intention, comme c'est le cas dans les pays d'Amérique du Nord. De plus, ils seront certainement sous contrôle supervisé. (91) (94) (100).

Tableau 4 : Situations et personnes pour lesquelles un BAP pourrait être utilisé (liste non exhaustive)

Source : < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595720300986?via%3Dihub> >

SITUATIONS	EXEMPLES
Personnes soucieuses d'éviter une prise quotidienne de MSO (aspects pratiques et stigmatisation)	<ul style="list-style-type: none"> . Personne équilibrée pour qui la prise quotidienne est contraignante . Vivant au domicile parental, en foyer, en incarcération . Voyageant souvent, notamment à l'étranger . Sujet réinséré souhaitant limiter ses contacts avec le milieu de consommation et soignant et ne plus prendre de médicaments quotidiennement
Personnes ayant des difficultés à assurer une prise régulière de BHD et souhaitant y arriver	. Situation sociale précaire
Relais de prise en charge avec risque de rupture de soins	<ul style="list-style-type: none"> . Sortie de prison, de foyer, d'hospitalisation . Déménagement
Personnes ayant un usage détourné de MSO ou revendant une partie de leur MSO et souhaitant arrêter	

Le tabou de l'injection

L'acte de l'injection reste encore très tabou chez les professionnels non spécialisés en addictologie et empêche une parole libre et éclairée. L'enquête PrébupIV a voulu en savoir plus et a étudié la relation entre le fait de parler de l'injection et l'accès au dépistage du VHC, très présent chez les injecteurs de drogues. L'étude a été réalisée sur 550 personnes. Les chercheurs ont recueilli les données socio-démographiques et comportementales sur les pratiques liées à l'usage de drogues, sur le dépistage du VHC au cours des 12 derniers mois et sur le type d'interlocuteur à qui les usagers s'adressent pour parler de l'injection. L'étude proposait cinq propositions : aucun interlocuteur, les intervenants en addictologie qui regroupent les médecins addictologues, les intervenants en CAARUD ou associatifs, la médecine de ville qui regroupe les médecins généralistes et les pharmaciens et les proches. Les résultats montrent que 8,7% des participants ne parlaient de l'injection à personne, 73,8% en parlent à des intervenants en addictologie et 17,5% en parlent à d'autres personnes (aux proches comme à la médecine de ville). L'étude a aussi démontrée que plus il y a d'interlocuteurs plus il y a de chances d'avoir été dépisté du VHC. Ainsi, le fait de parler des pratiques d'injection permet une meilleure prise en charge des patients mais le tabou de l'injection reste encore important chez les professionnels non formés en addictologie ce qui, parfois, empêche certains diagnostics et peut mettre en danger le patient. Ce tabou de l'injection est alimenté par un manque de connaissance des professionnels de ville sur les pratiques et les recherches ainsi que le manque d'informations sur les conseils ou les accompagnements associés. La conséquence est qu'ils n'osent pas aborder le sujet car ils n'ont pas de « solutions » à part rappeler que c'est « dangereux ». Quoi qu'il en soit, l'étude laisse apparaître que trop de consommateurs se sentent contraints de taire leur pratique et ce

silence les met en danger notamment pour l'accès aux dépistages et aux informations nécessaires pour réduire les risques liés à l'injection. Cependant, les professionnels spécialisés en addictologie sont plus formés à aborder et échanger sur les pratiques d'injection et ont une connaissance des pratiques plus importante. C'est certainement pour cela que les personnes s'injectant des produits osent plus parler de leurs pratiques à ces professionnels. Ainsi, les professionnels de santé doivent avoir une écoute bienveillante de leurs patients mais aussi jouer un rôle important dans l'offre du dépistage au VHC mais aussi dans l'accès aux soins (91).

Stigmatisation

Définition

La stigmatisation est un terme qui décrit la mise à l'écart d'une personne pour ses différences qui sont considérées comme contraire aux normes de la société. Cela entraîne un rejet de la personne par la société et la personne stigmatisée se sent aussi discréditée et indésirable (114) (115).



Figure 34 : Représentation de la stigmatisation

Source : < <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0177388> >

Aux USA, les données nationales montrent que les attitudes négatives envers les personnes ayant une prescription de MSO sont largement supérieures aux attitudes négatives envers les personnes ayant un autre problème de santé (116).

Chez les professionnels de santé

Les professionnels peuvent ainsi, consciemment ou non, stigmatiser les patients. En effet, un haut taux de stigmatisation a été documenté chez les professionnels interagissant régulièrement avec des personnes ayant un trouble d'usage d'opioïdes. Les personnes ayant un TUS sont souvent vus comme des personnes ayant des problèmes sociaux, des problèmes d'hygiène et de santé qui peuvent être « dérangement ». De plus, même si l'on en parle plus depuis quelques années, les professionnels sont peu formés en addictologie. Cela ne permet donc pas de limiter certains préjugés (116). Les professionnels de santé peuvent aussi qualifier les personnes dépendantes comme une personne à risque, vulnérable ou souffrante. Ainsi, le professionnel peut adopter un certain comportement en adéquation avec ce qu'il pense du patient mais cela peut parfois gêner le patient. Il faut aussi se souvenir que le professionnel a un rôle essentiel dans l'élaboration d'un climat favorable au dialogue et qu'une relation de confiance se construit avec le temps. C'est pourquoi le professionnel de santé doit s'adapter au rythme du patient, ce qui n'est pas toujours le cas dans les habitudes des professionnels (114) (115) (117).

Le rôle des pairs

Parfois, le patient peut tout de même se sentir stigmatiser même si le professionnel de santé fait tout pour qu'il n'y ait pas de discrimination. Dans ce cas, il peut être utile de faire appel à un patient expert ou à des pairs pour établir le dialogue et aider ces personnes à entrer dans le système de soins. Par exemple, l'étude Accompagnement et Education aux Risques Liés à l'Injection (AERLI) a voulu mesurer les effets d'un accompagnement éducatif sur les prises de risques infectieux (VIH, VHC...) des personnes utilisatrices de drogues IV. L'étude a été réalisée sur 240 utilisateurs de drogues injectables. 113 personnes ont été accompagnées et suivies dans 8 centres par des pairs formés (eux même consommateurs) et 127 autres personnes ont formé le groupe témoin. Les pairs ont fait des interventions pédagogiques individualisées à la pratique et aux interrogations de chaque consommateur. Chaque consommateur de ce groupe a reçu au moins une session d'éducation sur une période de 5 mois. En tout, 288 sessions d'éducatives ont été réalisées. Lors de cette étude, il y a aussi eu une interview des participants au début de l'enquête puis 6 et 12 mois plus tard. Ces interviews portaient sur leurs pratiques d'injections et sur leurs éventuelles complications aux points d'injection. Les résultats montrent un bénéfice significatif des sessions d'éducation par des pairs. En effet, en 6 mois, il y a eu une diminution de 43% des pratiques à risque de contamination et de transmission du VIH et du VHC. Mais il y a aussi eu, en 12 mois, une diminution de 41% des complications observées au niveau des points d'injection. Devant ces bénéfices nets, de nombreux acteurs, comme le directeur de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS) et l'association AIDES souhaitent une mise en place de cette éducation par des pairs à l'échelle nationale. Ces accompagnements sont intéressants car ils ont un réel impact sur les usagers qui restent souvent en marge du système de santé mais offre aussi l'avantage d'être peu coûteux et d'être relativement facile à mettre en place. Ceci pourrait être réalisé en CAARUD ou encore faire partie des services des salles d'injection à moindre risques (plus communément appelées « salles de shoot ») (118).

Points importants

- . Encore beaucoup de stigmatisation des personnes dépendantes
 - . Besoin d'ouverture au dialogue entre les acteurs
-

III.3. Intégration dans la RdRD

III.3.1. Actions de RdRD pour les substances injectables

La RdRD vise, comme nous l'avons vu plus haut, à diminuer les conséquences néfastes de la consommation de drogues. En effet, certains usagers n'expriment pas le souhait de réduire ou de cesser l'injection de produits psychoactifs. La RdRD permet d'échanger sur l'amélioration des pratiques de consommation pour la santé de l'utilisateur. Elle permet aussi de garder un lien, aboutir à d'orienter vers une prise en charge médicale de l'addiction s'il y en a besoin (119).

Actions

Les principales actions de réductions des risques sont la diffusion de messages de prévention, la mise à disposition de matériel stérile, l'expérimentation des salles de consommation à moindre risque et de la médiation sociale. Cela se fait principalement via les centres médico-sociaux (les CAARUD et les CSAPA), les interventions dans la rue par des maraudes, les interventions en milieu festif ou en milieu carcéral. Les officines ont aussi leur rôle à jouer en proposant à la vente des Stéribox® (kit comprenant 2 seringues, 2 Stéricups® contenant une cupule, un filtre en coton et un tampon sec, 2 ampoules plastiques d'eau pour préparation injectable, 2 tampons d'alcool à 70°, un préservatif et un mode d'emploi) et des Stérifilts® (membrane filtrante stérile s'adaptant à l'aiguille pour permettre de filtrer les impuretés de plus de 10 micromètres retrouvées dans une solution) ou en participant à des programmes d'échange de seringues (PESP). Ainsi, le patient peut apporter ses seringues usagées, les déposer dans un endroit approprié en échange de kit d'injection. Le programme d'échange de seringues est possible grâce à une collaboration entre les officines et les centres médico-sociaux (120) (121) (122) (123).

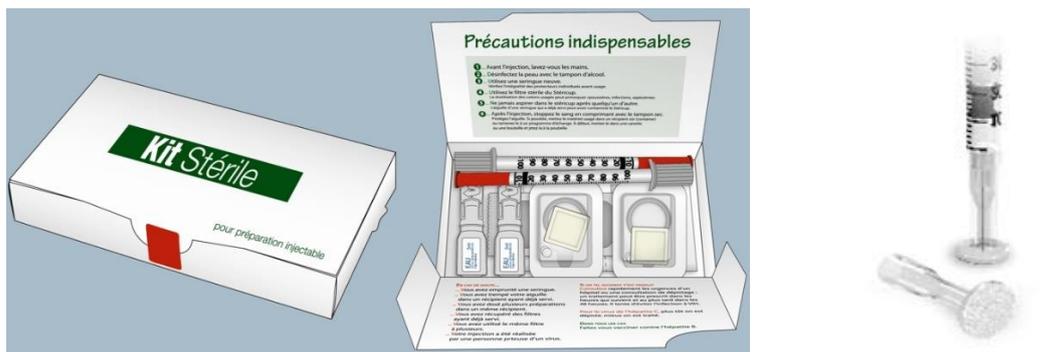


Figure 35 : illustration de Stéribox® et de Stérifilt®

Sources : < <https://www.pharmaenligne-paris.com/steribox-ii-kit-p-29627.html> > et < https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2012/02/atelier7_bstambul_drogues_substitution_injection_etats_des_lieux_en_france.pdf >

Une autre mission proposée par la RdRD est le dépistage pour faciliter un accès le plus précoce possible aux traitements. Là encore, les pharmacies ont un rôle important car elles proposent des tests de grossesse, des éthylo-tests ou encore des autotests de dépistage du VIH. Il existe aussi un kit buvard de dépistage combiné du VIH, du VHC et du virus de l'hépatite B (VHB). Ce test est réalisé par des équipes de RdRD formées pour promouvoir le dépistage, effectuer le test et accompagner la remise des résultats. Ce test est réservé aux personnes qui ne peuvent ou ne veulent pas procéder à un dépistage sanguin. Il est recommandé d'effectuer un dépistage des maladies sexuellement transmissibles une fois par an pour les personnes séronégatives injectrices de drogues (120).

drogues illicites lorsque les patients en échec de traitement prennent de la buprénorphine, de l'héroïne médicalisée ou de l'hydromorphone injectable. L'observance est aussi plus importante et les patients sont restés plus longtemps dans l'étude lorsqu'ils s'injectaient la substance (42) (91) (94) (97). Le fait de mieux adhérer au traitement et d'avoir un suivi régulier par un professionnel de santé pourrait aussi faire diminuer les décès par surdose (124).

Même si les autres formes n'ont pas un rôle direct en matière de RdRD, elles peuvent en avoir un de manière indirecte. En effet, elles jouent grandement sur le confort de prise ce qui entraîne une meilleure observance et donc moins de mésusage ou de consommation de substances illicites. Ensuite, s'il y a une prise supervisée, il y a moins de chance d'avoir un détournement du produit. En effet, le patient prendra correctement son médicament et ne pourra pas en ramener chez lui. Ainsi ce sera aussi plus difficile d'avoir un trafic du produit. (76) (78) (81) (88). Enfin cette diversité de formes et de molécules permet de diversifier l'offre de soins (125).

III.3.3. Autres actions de RdRD en lien avec les TSO

Rôle du pharmacien

Comme vu plus haut avec l'étude AERLI, la diminution des pratiques à risque de contamination et de transmission du VIH et du VHC et des complications au niveau des points d'injection passe aussi par une éducation des usagers. Cela peut bien sûr être réalisé par des pairs mais le pharmacien peut aussi avoir à expliquer cela. Cela est d'autant plus vrai lorsque le pharmacien délivre des kits d'injection. De plus, dans le futur, il sera très certainement amené à délivrer des spécialités injectables et devra expliquer au patient comment les utiliser en toute sécurité (119).

Bien évidemment, le pharmacien doit s'adapter au patient et à ce qu'il sait déjà. Ainsi, il doit adapter ses explications pour que le patient les écoute attentivement, qu'il s'injecte, par la suite, correctement les MSO et qu'il voit qu'il peut dialoguer avec son pharmacien.

Points importants

- . Rôle de RdRD pour les nouveaux TSO
 - . Actions de RdRD plus larges que ça
-

III.4. Coût

III.4.1. Médicaments déjà commercialisés en France

III.4.1.1. Orobupré®

La boîte de sept comprimés d'Orobupré® dosé à 8 mg coûte, au 21 avril 2020, 11,68 €. Subutex®, quant à lui, coûte 12,97 € et les génériques coûtent 11,76 €. Orobupré® 2 mg coûte 3,98 € alors que le Subutex® 2 mg coûte 4,36 € et ses génériques sont à 4,01 €. Ainsi, Orobupré® coûte moins cher. De plus, il n'est remboursé qu'à 30 % par la Sécurité Sociale alors que Subutex et ses génériques sont remboursés à 65 % (46) (75) (126) (127)

(128) (129). En effet, Orobupré® est moins remboursé par la Sécurité Sociale car la Commission de la transparence de la HAS a indiqué que le service médical rendu (SMR) de ce médicament est modéré alors que le SMR de Subutex® est important (76) (130) (131).

Cependant, la Commission de la transparence de la HAS a émis un avis sur Orobupré® en juillet 2018 et a identifié un risque important de mésusage et d'abus de la spécialité. De plus, les études réalisées sur Orobupré® étaient de nature exclusivement descriptive et aucune démarche hypothético-déductive ou de gestion de l'inflation du risque n'ont été prévus.

Ainsi, Orobupré® est moins cher et coûte moins cher à la Sécurité Sociale (car il n'est remboursé qu'à 30 %). Il permet donc une diminution des coûts directs du traitement. Cependant, nous ne pouvons pas dire à l'heure actuelle si Orobupré® aura un impact significatif de réduction des coûts relatifs à la consommation de drogues aussi appelés coûts indirects (trafic, incarcération, agression, hospitalisation...). Il est donc difficile de prévoir le coût global de ce traitement (76).

III.4.2. Médicaments non commercialisés en France

Dans la partie suivante, les médicaments ne sont pas encore commercialisés. Ils n'ont donc pas encore de prix. Je vais donc essayer d'extrapoler les données et me baser sur les prix pratiqués dans les pays ayant déjà commercialisé ces traitements. Cependant, cela ne représente pas la réalité et le futur sera peut-être différent de ce que j'énonce. En effet, les prix pratiqués en France sont généralement plus bas que dans les autres pays et les problématiques rencontrées ne sont pas toujours les mêmes selon les pays.

III.4.2.1. Zubsolv®

Zubsolv® n'est pas encore commercialisé en France mais a déjà une AMM et la Commission de la transparence de la HAS a émis un avis et a indiqué son taux de remboursement. Ainsi, Zubsolv® sera remboursé à 65 % par la Sécurité Sociale tout comme Subutex. Il faut donc attendre le prix qui sera fixé lors de la commercialisation de Zubsolv® pour savoir s'il y aura une diminution des coûts directs lors de l'utilisation de ce médicament par rapport à l'utilisation de Suboxone®. Concernant les coûts indirects, on sait que Zubsolv® apporte un confort de prise plus grand ce qui améliore l'adhérence au traitement et devrait, en théorie, diminuer le mésusage. Cependant, en pratique, il n'est actuellement pas possible d'apprécier dans quelle mesure Zubsolv® pourrait réduire ou augmenter le mésusage selon l'avis de transparence de la HAS. On ne peut donc pas prévoir l'action de Zubsolv® sur les coûts indirects. On peut toutefois voir dans les études que Zubsolv® a provoqué un peu plus d'EI que la Suboxone®. On peut donc se demander si cela n'entraînera pas un mésusage ou un achat de TSO de rue (57) (78) (132).

Aux USA, les prix sont différents d'une pharmacie à l'autre et il est donc difficile de savoir si Zubsolv® coûte plus ou moins cher que Suboxone®. Cependant, on sait qu'en moyenne les prix entre ces deux spécialités sont similaires (133) (134).

III.4.2.2. Buprénorphine sous forme de dépôt sous-cutané et d'implant

Concernant les implants et les dépôts de buprénorphine, ils sont chers en Amérique du Nord. En effet, les implants ont un coût moyen mensuel de 249 \$ au Canada, soit 1 494 \$ pour 6 mois et de 863 \$ aux USA, soit 5 176 \$ pour 6 mois. La forme dépôt de buprénorphine

coûte, quant à elle, 1 580\$ mensuellement aux USA et 550 \$ au Canada. De plus, nous n'avons pas encore d'information sur le prix de la formation des professionnels de santé mais cela aura aussi un coût au début (87) (103) (135) (135) (136). Les études réalisées montrent une plus grande abstinence qui est maintenue plus longtemps avec ces formes. On peut donc s'attendre à une diminution des coûts indirects, non évalués à l'heure actuelle (81) (84) (90). Cependant, le coût d'acquisition de BAP est plus élevé par rapport aux autres traitements. Par exemple, une injection mensuelle de buprénorphine coûte 239,70 £ au Royaume-Unis. Cela correspond approximativement au prix de la buprénorphine sublinguale à posologie maximale alors que la méthadone coûte beaucoup moins chère (15 à 30 £) (6). Il reste alors à savoir si ce surcoût sera compensé que ce soit par une meilleure qualité de vie et donc moins de frais de santé ou encore par une diminution de l'activité criminelle.

III.4.2.3. Héroïne médicalisée

De nombreuses études confirment une plus-value de cette molécule dans le traitement de l'addiction. L'héroïne médicalisée coûte certes plus cher qu'un traitement par voie orale mais ce coût est largement compensé par les bénéfices de ce traitement. En effet une étude hollandaise de 2005 a fait une analyse coût – utilité qui comparait l'héroïne médicalisée à la méthadone. Elle a montré que la prescription d'héroïne médicalisée était associée à une amélioration de 0,058 année de vie pondérée par la qualité (QALY) par personne-année par rapport à un traitement à base de méthadone seule. De plus, ce traitement permet une épargne moyenne de 12 793 € par personne-année comparé à une prescription de méthadone seule. Les coûts de traitement d'héroïne médicalisée les plus élevés sont de 16 222 € mais les coûts du système pénal sont diminués de 4 129 € et les coûts des remboursements des victimes de crimes sont réduits de 25 374 € ce qui compense largement les coûts de traitement (136) (137).

Le programme suisse de délivrance d'héroïne sous contrôle médical a fait une analyse poussée sur le plan criminologique. Les résultats montrent une diminution marquée, générale et stable de la criminalité sur le long terme chez les personnes ayant participé à l'évaluation. En effet, à son entrée dans le programme, 63 % de la population pouvait être identifiée comme délinquante. Ces délits étaient principalement liés à l'achat de drogues (vols à l'étalage, recels, cambriolages, trafic de drogues). Une diminution de la criminalité s'est fortement marquée dès les 6 premiers mois de traitement et cette tendance s'est accentuée avec le temps. En effet, d'après l'analyse des données policières, après quatre années de traitement il y a eu une diminution de la prévalence des délits de 70 % et une diminution de 85 % pour leur incidence. Cela a donc engendré des économies (138).

Une étude canadienne datant de 2012 ainsi qu'une britannique de 2013 vont dans le même sens (98) (139).

Toutes les études montrent que l'héroïne médicalisée coûte plus chère que les traitements par voie orale. Cependant, elle permet une diminution des coûts indirects très significative ce qui entraîne un coût sociétal moins cher.

III.4.2.4. Hydromorphone

Une étude canadienne de 2018 a comparé le coût – efficacité de l'hydromorphone par rapport à l'héroïne médicalisée et la méthadone. L'hydromorphone a engendré des coûts légèrement plus élevés que pour l'héroïne mais inférieurs à ceux de la méthadone (1,02 million dollars pour l'hydromorphone, 1,01 million dollars pour l'héroïne contre 1,15 million de dollars

pour la méthadone). Cette étude a aussi démontré que les coûts de traitement étaient compensés par les économies réalisées par la réduction de la participation des personnes aux activités criminelles (140).

Ces nouveaux médicaments ont en général un prix plus élevé que les spécialités déjà existantes sur le marché français. Cependant, ils permettent aussi un meilleur confort de prise, montrent une volonté de personnalisation des TSO par les professionnels de santé et entraîneraient, principalement pour les spécialités injectables par voie IV, une diminution des coûts sociétaux dus à la consommation de drogues illicites. Cependant, il ne faut pas oublier que ce sont des médicaments récents qui n'ont pas beaucoup de données. Et même si certains sont déjà sur le marché dans d'autres pays, on ne peut pas dire s'ils auront la même action en France. Il est donc difficile de prévoir précisément les coûts réels que ces médicaments auront une fois commercialisés.

Points importants

- . Prix de vente plus faible pour les formes orales
 - . Prix plus chers pour les formes injectables mais elles entraînent une diminution significative des coûts sociétaux
-

III.5. Préparer l'arrivée de ces nouveaux médicaments

III.5.1. Législation

Buprénorphine

La buprénorphine est une substance assimilée stupéfiant. Ainsi, toutes les spécialités en contenant devront être délivrées après présentation d'une ordonnance sécurisée d'une durée n'excédant pas 28 jours, ne pouvant être renouvelée et sans chevauchement avec une ancienne prescription (141).

Médicament réservé aux spécialistes ?

On peut aussi se demander si les formes implants sous-cutanée, dépôts ou encore les injections par voie IV seront réservées aux spécialistes en addictologie ou si elles pourront être prescrites par tous médecins. A ce jour nous n'avons pas l'information (6). Actuellement, la BHD est plus accessible que la méthadone car elle peut être prescrite par tous médecins. Cependant, en France, comme dans beaucoup de pays, peu de médecins généralistes acceptent de s'investir dans la prise en charge des patients présentant un trouble de l'usage des opioïdes. Une des causes de refus sont les risques de mésusage et de trafic. Ces nouvelles formes galéniques de la buprénorphine devraient être difficilement détournables. Cela va-t-il rassurer les médecins généralistes, s'ils peuvent prescrire de la Buprénorphine à Action Prolongée (BAP), ou verront-ils d'autres contraintes ? Il est pour le moment difficile d'y répondre sachant que, pour le moment, aucune enquête auprès de médecins traitants n'a été réalisée sur l'acceptation par ces derniers des BAP. Et si la prescription de la BAP est limitée à certains spécialistes, cela ne sera-t-il pas un frein à l'accessibilité de ces traitements ? (6)

Accès en ambulatoire ?

De plus, l'accès à ces spécialités sera-t-il en ambulatoire ou sera-t-il restreint aux structures d'addictologie ? Pour le moment nous n'avons pas d'information. S'il y a un large accès en ambulatoire avec administration par un professionnel de santé, il existe un risque de détournement du produit après sa dispensation en officine. Si l'accès de ces spécialités est restreint aux structures d'addictologie, le risque de détournement sera, certes, réduit mais l'accès à ces formes sera considérablement restreint. En effet, si ces nouvelles formes galéniques ne sont disponibles qu'en CSAPA ou en CAARUD, certaines personnes n'étant pas prêtes ou ne voulant ou ne pouvant pas aller dans ces structures n'auront pas accès à ces traitements. De plus la BAP aura un coût non négligeable pour ces structures. Une troisième option peut aussi être envisagée. Cette dernière consisterait à former les pharmaciens d'officines à effectuer l'injection. Cela permettrait un accès plus large tout en limitant les abus et les détournements des produits. Mais il n'est pas certain que ces derniers soient prêts pour cela. En effet, il faudrait qu'ils soient formés, qu'ils aient dans leur officine une salle destinée à cela avec à minima un point d'eau, une table, des chaises, du matériel d'injection. Si cela est accepté mais qu'une injection se passe mal, il faudra aussi définir un protocole pour la marche à suivre par le pharmacien et ce qu'il aura le droit de faire ou non (6). En effet, lors d'une injection, les risques de complications cutanées et infectieuses sont plus élevés. De plus, il faut tenir compte de l'action plus rapide et du délai plus court pour atteindre les effets maximaux. Ainsi, les risques de dépression respiratoires sont plus importants (124).

Pour le moment, la HAS n'a pas encore décidé de la place de ces nouvelles galéniques au sein de la prise en charge des patients nécessitant un TSO. Mais, lorsque ces spécialités seront sur le marché français, il faudra définir un cadre législatif relativement précis. Cependant, ces nouvelles formes ne devront jamais être imposées aux patients, sous peine de nuire à leur attractivité et à leur utilité auprès de ces derniers, mais devront être proposées et cela pourra servir à ouvrir un dialogue plus personnel entre les patients et les acteurs de santé (6).

Héroïne et hydromorphe

Concernant l'héroïne et l'hydromorphe, la perspective de prescription de ces molécules n'est pas envisagée par les pouvoirs publics. Il n'y aura donc pas de commercialisation de prévue en France pour tout de suite (142). La partie qui suit ne présente que des pistes potentielles. Elle se base sur des données disponibles dans les autres pays.

A l'étranger

En Grande-Bretagne, la prescription d'héroïne se fait par des médecins détenteurs d'une licence accordée tous les trois ans par le Home Office (le ministère de l'Intérieur). La délivrance s'effectue dans les pharmacies de quartier pour que l'injection se déroule chez soi, sans surveillance. Ces prescriptions concernent peu de patients, environ 400. En Suisse, la prescription et la délivrance se font dans des centres de traitement. Ainsi, en plus de délivrer le traitement, les patients bénéficient d'une prise en charge sociale. Les patients pouvant bénéficier de ce traitement sont des personnes résistantes aux autres traitements et la prise du médicament est supervisée par une personne du centre. Les Pays-Bas ont aussi des centres de traitement où ils prescrivent et délivrent de l'héroïne. Certains pays ont aussi mis des programmes d'études sur un TSO à base d'héroïne ou d'hydromorphe par voie injectable comme l'Allemagne, l'Espagne ou encore le Canada. Là encore, la prescription est réservée aux médecins des centres et la prise est supervisée (138) (143). Même si le TSO injectable n'est pas facile d'accès hors des essais cliniques, le Canada voit ses prescriptions

de TSO injectables se développer un peu plus. Cependant, les médecins doivent demander une autorisation d'accès spécial au programme fédéral (144). Généralement ces programmes ont de bons résultats, tant sur la diminution de consommation de substances illicites que sur la diminution de la criminalité, et ne comprennent pas beaucoup de patients, ce qui permet un bon fonctionnement des centres et une bonne prise en charge des patients (138).

Législation

Si un jour l'héroïne médicalisée et l'hydromorphe arrivent sur le marché français, elles suivront certainement la législation de la méthadone et seront probablement des substances stupéfiantes dont la prescription sera réservée aux spécialistes en addictologie. Avant cela, il y aura très certainement une phase d'expérimentation pour voir si cela est réalisable en France, si cela est efficace et pour évaluer le coût d'une telle thérapie.

Au niveau de la législation internationale, 3 conventions des Nations-Unies régissent les politiques concernant les stupéfiants : la convention unique de 1961, la convention de Vienne sur les psychotropes de 1971 et la convention de Vienne contre le trafic illicite de stupéfiants et de psychotropes de 1988. Ces conventions listent les substances stupéfiantes et psychotropes et indiquent les mesures à suivre pour limiter les impacts négatifs de ces substances. Malgré le caractère prohibitif de ces conventions, elles reconnaissent un intérêt thérapeutique à ces substances et les autorisent mais uniquement à des fins médicales ou scientifiques. La France fait partie des pays signataires de ces conventions et doit donc les respecter. Toutefois, une expérimentation de délivrance d'héroïne médicalisée pourrait entrer dans le cadre des fins scientifiques. Si ces expérimentations sont positives et entraînent une mise en place d'un traitement, cela entrera dans les fins médicales. Ainsi, une délivrance d'héroïne ou d'hydromorphe sous contrôle médical serait conforme à ces conventions (138) (145) (146) (147).

Cependant, il faudrait revoir la législation nationale pour que l'héroïne et l'hydromorphe puissent être synthétisées, transportées, délivrées et détenues légalement. Certaines personnes trouvent cela problématique car ainsi la frontière entre drogue et médicament sera plus mince et donc certaines personnes en abuseraient. Cependant, si cela peut aider des personnes à diminuer leur consommation de substances illégales et permettre une diminution de la criminalité cela peut être intéressant (124) (138).

Donc, si un jour la délivrance d'héroïne médicalisée ou d'hydromorphe est légale, il faudra aussi fixer le cadre de prescription. Au vu des expériences étrangères, le traitement serait réservé aux personnes en échec de traitement et la prise serait certainement supervisée en centre. La délivrance pourrait, comme pour la BAP, se faire en pharmacie d'officine ou en centres agréés. En général, un traitement à base d'héroïne médicalisée est associé à une prescription de méthadone pour réduire le risque de survenue d'un syndrome de manque.

Un autre point, qui rassure les soignants, est la possibilité de se référer à des personnes ayant de l'expérience avec ces thérapies. Il pourrait être utile d'établir un protocole pour savoir quelles personnes pourraient être référentes et comment les contacter si besoin.

Remboursement ?

Une autre question se pose : ces traitements seront-ils remboursés par l'assurance maladie ? Au vu de leurs bénéfices montrés dans les différentes études réalisées, ces traitements seront certainement remboursés (136) (112) (138).

III.5.2. Formation des professionnels de santé

La formation des professionnels de santé pour les nouveaux médicaments arrivant sur le marché est en question.

Formes utilisées par voie orale

Pour les formes utilisées par voie orale, aucune formation spécifique n'est requise. En effet, il s'agit de médicaments hybrides ayant des spécificités similaires aux princeps. Bien évidemment, les professionnels sont appelés à se tenir au courant des nouvelles spécialités mises sur le marché mais n'auront pas besoin de les administrer (76) (78).

Formes utilisées par voie injectable

Pour les formes injectables, les recommandations étrangères sont majoritairement en faveur d'une formation. Pour l'implant, les professionnels devront forcément avoir une formation pour savoir comment insérer les bâtonnets de buprénorphine dans le bras mais aussi pour connaître les surveillances à effectuer avant et après la pose (81) (82). Pour les formes injectables, que ce soit le dépôt ou les injections par voie IV, les expériences des pays étrangers montrent que les professionnels sont en général formés pour administrer correctement le traitement (87) (88) (124). Des protocoles devront aussi être mis en place pour superviser les injections mais aussi pour évaluer avant l'administration quelle dose injecter ou encore quelles conduites adopter en cas d'évènement indésirable ou encore de dose manquée.

Les médecins devront donc être formés mais les infirmiers aussi. En effet, si le traitement doit être effectué sous prise supervisée, ce seront eux qui seront très certainement amenés à délivrer le traitement et à vérifier que celui-ci est pris correctement et en toute sécurité. Ils devront donc savoir comment ils marchent, avoir des notions de conduites à tenir en cas d'évènement indésirable mais aussi des connaissances en addictologie pour une meilleure prise en charge de ces patients.

De plus, pour Buvidal[®], l'injection doit se faire par un professionnel de santé. Il est encore question de qui pourra faire le geste mais il faudra qu'ils soient formés au geste, aux surveillances et aux conduites à tenir en cas d'évènement indésirable. De par un risque de thrombose plus élevé sous Buvidal[®], une surveillance particulière pour les patients à risque de développer un thrombus devra être effectuée.

Il pourrait aussi y avoir une formation des proches du patient. Cela pourrait être fait par les professionnels de santé pour expliquer les objectifs du traitement, les potentielles surveillances à faire une fois le patient chez lui et les conduites à tenir en cas d'évènement indésirable (124) (148).

III.5.3. Surveillance

Malgré les données déjà à disposition, un certain nombre d'inconnues demeurent avec l'usage de ces BAP. Par exemple, lorsqu'une antalgie lourde est requise, ces dispositifs ne semblent pas poser de problème. Toutefois, on manque encore de recul pharmaco-épidémiologique pour affirmer que toutes les situations se déroulent sans encombre. Ainsi, les études de phase IV (qui se déroulent une fois le produit commercialisé) ainsi que le suivi de

pharmacovigilance seront utiles et indispensables pour mieux appréhender ces nouvelles spécialités.

De plus, même si les potentiels de détournement et de mésusage de ces formes semblent faibles, ils ne sont pas totalement écartés et devront, là encore, être surveillés et déclarés dans un centre d'addictovigilance (6).

Points importants

- . Encore de nombreuses questions sans réponse officielle
 - . Une surveillance renforcée de ces nouveaux médicaments devra être mise en place lors de leurs commercialisations
-

III.6. Proposition de réponses sur des interrogations types

III.6.1. Qui fait l'acte d'injecter ? Qui supervise ?

Implants

Pour les implants de buprénorphine, la pose de ces dispositifs se fait par des médecins formés. En effet, il s'agit d'un acte chirurgical qui doit être réalisé proprement et dans de bonnes conditions d'asepsie. Les médecins formés seront, au début en tout cas, certainement des médecins addictologues. En fonction de l'efficacité du produit et de la demande peut être que certains médecins généralistes se formeront aussi, si les autorités de santé les autorisent à pratiquer cette petite chirurgie (82).

Dépôts

Pour les formes dépôts de buprénorphine, l'injection doit être réalisée par un professionnel de santé. En fonction de ce qui est décidé, trois types de professionnels pourraient réaliser cet acte : les médecins, les infirmiers et les pharmaciens. Bien évidemment, ils devront être formés (6) (148).

Médecins et infirmiers

Pour les médecins, il faut aussi se demander si seuls les médecins exerçant en centre (CSAPA ou CAARUD) pourront faire l'injection au centre ou si les médecins généralistes pourront le faire à leur cabinet. Il en est de même pour les infirmiers : devront-ils faire l'injection dans un centre ou pourront-ils le faire dans leur cabinet ou encore au domicile du patient ? Si les injections sont possibles hors centre, cela permettra un plus large accès mais pourrait aussi avoir des inconvénients : les domiciles ne sont pas toujours propres et ne permettent pas toujours de réunir de bonnes conditions pour injecter une substance, les cabinets ne sont pas toujours équipés pour pouvoir faire une injection dans de bonnes conditions et en toute confidentialité (6) (148).

Pharmacien

Certains groupes d'experts proposent que l'injection de la buprénorphine sous forme de dépôt sous-cutané soit possible par les pharmaciens d'officine. Cela permettrait un plus large accès

en ville. De plus, la réalisation de l'injection directement à l'officine supprimerait les risques d'abus lié aux transports du stupéfiant par le patient, de la pharmacie au professionnel qui réalisera l'injection. Cependant, les pharmaciens d'officine ne sont pas forcément préparés pour cela et ni forcément d'accord (88) (6) (148).

Voie IV

Injection réalisée par un professionnel de santé

Pour les injections par voie IV, la supervision peut se faire par des médecins ou des infirmiers. Les instances canadiennes évoquent aussi une troisième possibilité : une personne travaillant dans le milieu de la santé sans être un professionnel de santé. Par contre, il faudrait qu'un professionnel de santé soit tout de même présent dans la pièce pour pouvoir intervenir en cas de besoin. Cela rend cette option peu probable car, dans ce cas, 2 personnes seraient amenées à surveiller les patients alors qu'une seule suffit. La supervision devrait être complète et comprendrait 3 étapes. Il y aurait tout d'abord une évaluation pré-injection. Cette évaluation permettrait de s'assurer que le patient n'est pas intoxiqué. Si ce dernier arrive intoxiqué, des mesures, dont le patient aura été mis au courant avant de débiter le programme, devront être mises en place. Il pourrait s'agir d'un refus du traitement, sa réduction ou son report. Si le patient peut recevoir le traitement, la deuxième étape de la supervision consisterait à surveiller l'administration de la dose ainsi que l'élimination du matériel. Enfin, une évaluation post-injection pourrait être effectuée. Le patient pourrait être surveillé une quinzaine de minutes pour s'assurer qu'il n'ait pas de réaction indésirable et qu'il soit en état de rentrer chez lui. Ce moment post-injection pourrait être un bon moment pour discuter avec le patient, s'il en a envie, des services psychologiques et des autres soins médico-sociaux disponibles (124).

Injection réalisée par le patient

Dans les salles de consommation à moindre risque (SCMR), appelées plus communément par les médias « salle de shoot », les patients peuvent s'injecter eux-mêmes les produits en sécurité (149). Le premier pays européen à mettre en place ces SCMR est la Suisse. En effet depuis 1986, 17 salles se sont progressivement ouvertes. La plus importante est celle nommée le « Quai 9 » située à Genève qui a ouvert dès 2001 (96).

En France, la question de l'injection par le patient, dans le cadre d'une prise en charge, est débattue. Les associations d'entraide et les associations d'usager militent pour une possibilité d'injection alors que le corps médical défend l'idée que l'injection doit rester un geste médical et donc être réalisé par un professionnel de santé (136).

III.6.2. Quelles surveillances et quels suivis peut-on réaliser à l'officine ?

Le pharmacien a plusieurs rôles à jouer. Il doit favoriser le bon usage du médicament et garantir la qualité de la thérapeutique pour que la délivrance et le suivi du patient se fassent dans de bonnes conditions (1).

Une bonne observance du traitement

Comme avec tout patient, le pharmacien s'assure que la délivrance est sécurisée. Pour cela, il vérifie les interactions médicamenteuses entre les différents traitements et veille à ce qu'il n'y en ait pas de dangereuses pour le patient. Le pharmacien donne aussi des conseils

quant à la façon de prendre les médicaments. Il aura une attention particulière au risque de sur ou de sous-dosage (1).

L'adaptation du traitement au patient

Si un sur ou un sous-dosage est suspecté, le pharmacien devra contacter le prescripteur pour discuter avec lui de la marche à suivre. De même, si la forme galénique n'est pas en adéquation avec le rythme de vie du patient, on pourra discuter avec le patient de ce qu'il attend et appeler le prescripteur pour en parler. Le fait de dialoguer avec le patient et de l'introduire dans la prise de décision permet d'établir une relation de confiance. Cette relation permet une meilleure PEC du patient (1).

Le risque de mésusage

Le pharmacien devra aussi être attentif aux modifications de comportement qu'il peut y avoir car cela traduit généralement un déséquilibre du traitement, lorsqu'il n'y a pas de changement des habitudes de vie du patient. Il existe alors un risque de mésusage comme par exemple :

- Une modification de la voie d'administration (injection ou le sniff),
- Une augmentation de la posologie,
- Une augmentation des co-consommation (alcool, cannabis, anxiolytique, ...)

Le pharmacien peut orienter le patient vers le prescripteur pour un point sur son traitement notamment pour les formes injectables à action prolongée où le risque de sous dosage est le plus présent (1).

Le risque de trafic

Il peut exister un risque de trafic :

- Soit par l'achat de produits illicites par le patient. Ces achats peuvent traduire un traitement non adapté. Cela peut être dangereux pour le patient car les médicaments de rue ne sont pas toujours de bonnes qualités et il peut être condamnés.
- Soit par la revente de son traitement ou d'une partie du traitement, traduisant des problématiques financières.

Les spécialités injectables ont un risque de trafic supérieur que les formes orales. C'est pourquoi le pharmacien doit s'assurer, dans la mesure du possible, que le traitement est adapté et ne doit pas hésiter à en parler aux professionnels médicaux ou sociaux (1).

Le patient au quotidien

Lors de prescriptions de BAP, le patient stabilisé rencontrera plus souvent le pharmacien que le médecin spécialiste. Le pharmacien d'officine a ainsi un rôle de suivi dans le quotidien du patient et peut régulièrement faire le point sur le traitement. De plus, le fait que le pharmacien s'intéresse à la façon dont se passe le traitement rassure les patients et ils

savent que le dialogue est possible. Le pharmacien devra être particulièrement vigilant à la survenue de réactions aux points d'injections ou encore à la position de l'implant (1).

Une orientation

Le suivi du pharmacien a toute sa place dans le cadre d'un réseau. Il est complémentaire des autres professionnels du parcours et doit ainsi travailler en partenariat avec eux. Il pourra donc faire remonter les problèmes rapidement, orienter le patient vers le bon professionnel, limiter les risques de mésusages et de trafic et ainsi permettre une meilleure prise en charge globale du patient (1).

Points importants

- . Le rôle du pharmacien sera certainement important
 - . Le travail en réseau entre les différents professionnels de santé prenant en charge une personne dépendante est primordial
-

Conclusion

Malgré le bénéfice très marqué des TSO, ceux-ci avaient peu évolués depuis leurs débuts. Le fait de commercialiser de nouvelles formes, pour différents profils de patients et en tenant compte du confort de prise, montre une évolution dans la prise en charge des patients, plus centrée sur celui-ci et ses besoins. Même si certains nouveaux médicaments ne seront peut-être pas commercialisés en France, les tentatives, comme celles réalisées aux USA et au Canada, permettent d'alimenter les connaissances liées aux traitements substitutifs et ouvrent la voie à des commercialisations en Europe. Par ailleurs, il ne faut pas oublier qu'il reste encore des questions concernant la commercialisation de ces MSO : quelle sera la législation de certains produits ? Quelles seront les surveillances particulières à effectuer ? Les coûts engendrés seront-ils compensés ? ... Des réponses seront bien évidemment apportées avant commercialisation mais certaines ne trouveront des réponses qu'avec un suivi de la pharmacovigilance. De plus, les études effectuées après commercialisation nous permettront de faire un bilan sur ces médicaments et de voir s'ils sont aussi efficaces que ce qui est attendu et bien acceptés et tolérés par les patients.

Dans cet exposé, nous avons présenté uniquement les nouveautés médicamenteuses. Néanmoins il ne faut pas oublier que les médicaments ne sont qu'une partie du traitement et que le style relationnel (écoute, non jugement, empathie, ...) entre le patient et le professionnel reste un point essentiel. Il permet de favoriser un suivi régulier, une meilleure adhésion au traitement et permet aussi de diminuer les consommations de produits illicites. De plus, cela permet d'instaurer une relation de confiance entre professionnels et patients (150).

La diversification des médicaments permet de proposer aux patients un plus large panel de choix thérapeutiques, mieux adaptés aux besoins des patients mais faisant également émerger des questions éthiques et déontologiques (150).

Aux USA, il y a ce que l'on appelle maintenant la « crise des opioïdes » ou l' « épidémie opioïdes » qui correspond à une crise sanitaire majeure que l'état peine à contrôler. En effet, entre 1999 et 2017, les prescriptions d'opioïdes ont augmenté de 350% et il y a eu 400 000 morts par overdose aux opioïdes. Bien que cette crise ait principalement lieu aux USA, elle touche de plus en plus les pays européens. La France reste assez épargnée mais, en 2019, l'ANSM alertait sur une augmentation importante de la consommation d'opioïdes (les prescriptions ont augmenté de 150% entre 2006 et 2017). Il faut donc être vigilant et s'attendre à une possible augmentation de personnes dépendantes aux opioïdes. Les nouveaux traitements permettraient donc une meilleure prise en charge et permettrait de s'adapter plus spécifiquement aux profils des patients (151).

Références bibliographiques

1. Nicolas Bonnet et al. Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine. Respadd; 2014. 104 p.
2. Gouvernement français. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. 2002-303 mars 4, 2002.
3. Haut Conseil de la Santé Publique. Haut conseil de la santé publique : Objectifs de santé publique : Evaluation des objectifs de la loi du 9 août 2004 et propositions [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2010 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/haut-conseil-de-la-sante-publique-objectifs-de-sante-publique-evaluation-des>
4. M. Loeper, J. Lesure. Formulaire de thérapeutique et de pharmacologie - 37ème édition. 37^e éd. G. Doin et Cie; 1955.
5. Justis C. Réduire les risques liés au mésusage et au détournement d'usage des traitements de substitution aux opiacés à l'officine [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2014 [cité 16 juin 2020]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/459/>
6. Chappuy M, Trojak B, Nubukpo P, Bachellier J, Bendimerad P, Brousse G, et al. Buprénorphine d'action prolongée : quelles perspectives pour la pratique clinique ? Therapies [Internet]. 19 mai 2020 [cité 4 juin 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595720300986>
7. OMS | Substances psychoactives [Internet]. WHO. [cité 9 nov 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/psychoactive_substances/fr/
8. OFDT. Glossaire sur l'étude des drogues et des addictions [Internet]. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/glossaire/r-u/>
9. Code de la santé publique. Code de la santé publique - Article R5219-1. Code de la santé publique.
10. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance - OMS, série de rapports techniques, No. 915 - Trente-troisième rapport: Annexe - Terminologie employée pour notifier les réactions indésirables aux médicaments liées à des abus [Internet]. 2003 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4897f/9.html>
11. Rogue PJ. Abus de substance et DSM-5.0 – Le point sur les controverses. Eur Psychiatry. 1 nov 2015;30(8, Supplément):S110.
12. Binder PP. Evaluation de l'Addiction : DSM-5. 2013;8.
13. Chauvet M, Kamgang E, Ngui AN, Fleury M-J. Les troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives: prévalence, utilisation des services et bonnes pratiques [Internet]. 2015 [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: http://epe.lac-bac.gc.ca/100/200/300/crdm_iu/troubles/RapportTUS_CRDM-IU-vf.pdf

14. OMS. OMS | Catégories et termes diagnostiques [Internet]. WHO. [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/diagnostic_categories/fr/
15. Collège national des Universitaires de Psychiatrie (France), Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique (France), Collège universitaire national des enseignants en addictologie (France). Référentiel de psychiatrie et addictologie: psychiatrie de l'adulte, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, addictologie. 2016.
16. Drogues-dependance.fr. HÉROÏNE : Qu'est-ce que c'est ? [Internet]. Drogues Dependance! 2017 [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.drogues-dependance.fr/heroine.html>
17. Kempfer Jimmy. Décrocher de la méthadone [Internet]. ASUD. 1998 [cité 29 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.asud.org/1998/12/10/methadone-decrocher/>
18. Drogues Info Service. Arrêt du subutex [Internet]. Drogues Info Service. 2014 [cité 28 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Vos-Questions-Nos-Reponses/Arret-du-subutex>
19. Sистерne M. La Naloxone intranasale : un antidote des overdoses aux opioïdes à emporter à domicile [Internet]. Limoges; 2017 [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-79307>
20. Michel Laurent. La RdRD est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de drogues illicites ? avr 2016;
21. Franck Saint-Marcoux. La toxicologie des opiacés. 2015.
22. ANSM. Stupéfiants et psychotropes [Internet]. 2017 [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Stupefiants-et-psychotropes>
23. OMS. Informations sur l'overdose d'opioïdes [Internet]. WHO. 2014 [cité 15 mai 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/
24. Lexicon of alcohol and drug terms - WHO Geneva 1994.
25. Guide-addictologie.pdf.
26. VIDAL. METHADONE - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2019 [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recherche.html?q=METHADONE>
27. VIDAL. Subutex - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2019 [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recherche.html?q=subutex>
28. VIDAL. VIDAL - Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Quels patients traiter ? [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/quels_patients_traiter/
29. HAS. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2004 [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategie-s-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution

30. Addict Aide. Traitement de l'addiction aux opiacés [Internet]. 2018 [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.addictaide.fr/opiacés/traitement-de-laddiction-aux-opiacés/>
31. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* 21 janv 2010;68(1):3-11.
32. Brunet A. Les traitements de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés : méthadone® et subutex® [Internet]. Limoges; 2008 [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-40037>
33. Dubois O. Proposition d'un programme d'éducation thérapeutique du patient sous traitement de substitution aux opiacés pris en charge dans le cadre d'un réseau ville-hôpital [Internet]. Limoges; 2016 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-54519>
34. Noumani I. Place de l'éducation thérapeutique pour les patients dépendants aux opiacés en officine : outils de travail interdisciplinaire [Internet]. Limoges; 2011 [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <http://aurore.unilim.fr/ori-oai-search/notice/view/unilim-ori-40737>
35. John C. M. Brust et al. Aspects neurologiques de l'addiction. 2ème édition. Elsevier Masson; 2007. 563 p.
36. OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes [Internet]. WHO. World Health Organization; 2014 [cité 30 mars 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/
37. PDFMR01180-01.pdf [Internet]. [cité 2 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.virginiapearl.com/img/book/PDFMR/PDFMR01180-01.pdf>
38. VIDAL. Substances Naloxone - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/substance/details/8896/naloxone.html>
39. VIDAL. NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml sol p pulv nasal en récipient unidose - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/nalscue_0_9_mg_0_1_ml_sol_p_pulv_nasal_en_recipient_unidose-184923-pharmacocinetique.html
40. VIDAL. NARCAN 0,4 mg/ml sol inj - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/narcan_0_4_mg_ml_sol_inj-11493-mises_en_garde_et_precautions_d_emploi.html
41. Michel Lejoyeux et al. Addictologie. 3ème édition. Elsevier Masson; 2017. 446 p.
42. Brisacier A-C. Tableau de bord annuel « Traitements de substitution aux opioïdes ». mars 2019;19.
43. Ordre national des pharmaciens. Médicaments à marge thérapeutique étroite : conditions d'exclusion de la substitution par le pharmacien [Internet]. 2020 [cité 11 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Medicaments-a-marge-therapeutique-etroite-conditions-d-exclusion-de-la-substitution-par-le-pharmacien>

44. VIDAL. Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/recos/details/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/prise_en_charge
45. Dr PEYRIERE H. Données d'addictovigilance - Usage du sulfate de morphine en tant que Traitement de Substitution aux Opiacés. 21 juin 2018;11.
46. VIDAL. SUBUTEX 8 mg cp subling - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/subutex_8_mg_cp_subling-15663-fertilite_grossesse_allaitement.html
47. VIDAL. SUBOXONE 8 mg/2 mg cp subling - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/suboxone_8_mg_2_mg_cp_subling-76751-pharmacocinetique.html
48. VIDAL. METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 10 mg/7,5 ml sirop - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/methadone_chlorhydrate_ap_hp_10_mg_7_5_ml_sirop-10832-posologie_et_mode_d_administration.html
49. VIDAL. METHADONE AP-HP 40 mg gél - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 20 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/methadone_ap_hp_40_mg_gel-83047-pharmacocinetique.html
50. VIDAL. SKENAN LP 30 mg gél (µgle LP) - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 23 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/skenan_lp_30_mg_gel_gle_lp-15110-pharmacocinetique.html
51. GIRARD Jean-François. Note d'information DGS/685 du 27 juin 1996 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes. 1996.
52. Meddispar. SUBUTEX Meddispar [Internet]. 2016 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-2-B-7/\(type\)/name/\(value\)/subutex/\(cip\)/3400933951405#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-2-B-7/(type)/name/(value)/subutex/(cip)/3400933951405#nav-buttons)
53. Meddispar. METHADONE AP-HP Meddispar [Internet]. 2019 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/METHADONE-AP-HP-20-B-7/\(type\)/name/\(value\)/methadone/\(cip\)/3400937914918#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/METHADONE-AP-HP-20-B-7/(type)/name/(value)/methadone/(cip)/3400937914918#nav-buttons)
54. Dr Irène Drogou. La Fédération Addiction plaide pour une primo-prescription de la méthadone en médecine de ville [Internet]. Le Quotidien du médecin. 2018 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/archives/la-federation-addiction-plaide-pour-une-primo-prescription-de-la-methadone-en-medecine-de-ville>
55. Coulomb Damien. MG addiction réclame la prescription de méthadone en ville avant les élections de 2017 [Internet]. Le Quotidien du médecin. 2016 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendumedecin.fr/specialites/addictologie/mg-addiction-reclame-la-prescription-de-methadone-en-ville-avant-les-elections-de-2017>

56. Comité Psychotropes, stupéfiants et addictions - ANSM. Compte-rendu de la séance du Comité Psychotropes, stupéfiants et addictions du 19 septembre 2019 [Internet]. 2020 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Comites-scientifiques-permanents/Comites-scientifiques-permanents/Les-comites-scientifiques-permanents/Comite-Psychotropes-stupefiants-et-addictions>
57. ANSM équipe produits stupéfiants, psychotropes et médicaments des addictions aux psychotropes. Quelles sont les évolutions attendues dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opioïdes. 21 juin 2018;18.
58. Meddispar. Buprénorphine haut dosage (BHD) : Brochure patient à remettre lors de la dispensation [Internet]. 2019 [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Actualites/2019/Buprenorphine-haut-dosage-BHD-Brochure-patient-a-remettre-lors-de-la-dispensation/\(medicament\)/3931#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Actualites/2019/Buprenorphine-haut-dosage-BHD-Brochure-patient-a-remettre-lors-de-la-dispensation/(medicament)/3931#nav-buttons)
59. Collégiale des hépato-gastroentérologues. Objectifs en Hépato-Gastro-Entérologie - Niveau DCEM1 et internat [Internet]. 2002 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/gastro/POLY.Chp.8.2.html>
60. HAS. ZORYON [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3113581/fr/zoryon
61. Paitraud David. Première AMM pour la méthadone dans le traitement de la douleur en France : ZORYON gélule et sirop - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/25753-premiere_amm_pour_la_methadone_dans_le_traitement_de_la_douleur_en_france_zoryon_gelule_et_sirop.html
62. Isabelle Cochois. Surdosage aux opioïdes : PRENOXAD (naloxone), disponible en ville sur prescription médicale facultative - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/23336-surdosage_aux_opioides_prenoxad_naloxone_disponible_en_ville_sur_prescription_medicale_facultative.html
63. Isabelle Cochois. Surdosage ou overdose aux opioïdes : l'ANSM fait le point sur l'offre thérapeutique de la naloxone en France - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2019 [cité 6 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/23871-surdosage_ou_overdose_aux_opioides_l_anism_fait_le_point_sur_l_offre_therapeutique_de_la_naloxone_en_france.html
64. Yves Rivoal. Contraintes réglementaires - Délivrance du tramadol limitée à trois mois : et le prochain est... Le moniteur des pharmacies. juin 2020;(3327).
65. Paitraud David. Surdosage en méthadone : l'ANSM encourage la détention de naloxone - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 18 sept 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/25350-surdosage_en_methadone_l_anism_encourage_la_detention_de_naloxone.html
66. HAS. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2006 [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-s

therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiaces-place-des-traitements-de-substitution

67. Maison de santé de Merfy. Addiction aux opiacés [Internet]. Maison de Santé de Merfy. 2020 [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.clinique-merfy.com/trouble/addictions/heroine-opiaces/>
68. CSST Bobillot. Présentation de l'Unité de Traitement des Addictions- UTA Henri Ey bas CSST Bobillot [Internet]. 2020 [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: http://www.centrebobillot.fr/index.php?location=afficher_rubrique&pageId=19&menuId=86&id_rub=144
69. CRAT. Buprénorphine - grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=subutex>
70. CRAT. Méthadone - grossesse et allaitement [Internet]. 2018 [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=methadone>
71. Meddispar. Covid-19 : renouvellement exceptionnel dérogatoire [Internet]. 2020 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Actualites/2020/Covid-19-renouvellement-exceptionnel-derogatoire/\(medicament\)/19130#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Actualites/2020/Covid-19-renouvellement-exceptionnel-derogatoire/(medicament)/19130#nav-buttons)
72. Mélanie Mazières. Anxiolytiques, hypnotiques et TSO : le renouvellement est désormais possible [Internet]. Le Quotidien du Pharmacien. 2020 [cité 15 avr 2020]. Disponible sur: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2020/03/20/anxiolytiques-hypnotiques-et-tso-le-renouvellement-est-desormais-possible_282975
73. Meddispar. Meddispar - Covid-19 - Renouvellement exceptionnel dérogatoire prolongé sous condition [Internet]. 2020 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Actualites/2020/Covid-19-Renouvellement-exceptionnel-derogatoire-prolonge-sous-condition#nav-buttons>
74. PAITRAUD David. OROBUPRÉ 2 mg et 8 mg lyophilisat oral : nouvelle spécialité de buprénorphine - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2018 [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/22931-orobupre_2_mg_et_8_mg_lyophilisat_oral_nouvelle_specialite_de_buprenorphine.htm
75. VIDAL. OROBUPRE 8 mg lyoph oral - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 25 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/orobupre_8_mg_lyoph_oral-187798-prescription_delivrance_prise_en_charge.html
76. Commission de la transparence HAS. OROBUPRE (buprénorphine), médicament utilisé en cas de dépendance aux opiacés [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2877332/fr/orobupre-buprenorphine-medicament-utilise-en-cas-de-dependance-aux-opiaces
77. Florian COCOGNE, Aurélie ROUSSEAU, Sophie CLAVERANNE. Analyse de 160 fiches de recueil d'information sur l'utilisation en vie réelle d'une nouvelle forme de BHD (Buprénorphine Haut Dosage), Orobupré [Internet]. 2020 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/buprenorphine-hd/966-analyse-de-160-fiches-de->

recueil-d-information-sur-l-utilisation-en-vie-reelle-d-une-nouvelle-forme-de-bhd-buprenorphine-haut-dosage-orobupre.html

78. Commission de transparence HAS. ZUBSOLV [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892927/fr/zubsolv
79. EMA. Zubsolv [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zubsolv>
80. FDA. FDA approves first buprenorphine implant for treatment of opioid dependence [Internet]. FDA. FDA; 2016 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-buprenorphine-implant-treatment-opioid-dependence>
81. LEWANDOWSKI Claire. Dépendance aux opiacés : étude de l'intérêt de la buprénorphine délivrée par un implant sous-cutané - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2016 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/19950-dependance_aux_opiaces_etude_de_l_interet_de_la_buprenorphine_delivree_par_un_implant_sous_cutane.html
82. Health Canada. Drug Product Database Online Query : Probuphine [Internet]. 2018 [cité 27 avr 2020]. Disponible sur: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=96515>
83. Ling W, Casadonte P, Bigelow G, Kampman KM, Patkar A, Bailey GL, et al. Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 13 oct 2010;304(14):1576-83.
84. Rosenthal RN, Ling W, Casadonte P, Vocci F, Bailey GL, Kampman K, et al. Buprenorphine Implants for Treatment of Opioid Dependence: Randomized Comparison to Placebo and Sublingual Buprenorphine/Naloxone. Addict Abingdon Engl. déc 2013;108(12):2141-9.
85. Rosenthal RN, Lofwall MR, Kim S, Chen M, Beebe KL, Vocci FJ. Effect of Buprenorphine Implants on Illicit Opioid Use Among Abstinent Adults With Opioid Dependence Treated With Sublingual Buprenorphine: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 19 juill 2016;316(3):282-90.
86. EMA. Buvidal [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/buvidal>
87. Indivior. FDA Approves SUBLOCADE™ (Buprenorphine Extended-Release), the First and Only Once-Monthly Injectable Buprenorphine Formulation to Treat Moderate to Severe Opioid Use Disorder [Internet]. Indivior. 2017 [cité 29 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.indivior.com/investor-news/fda-approves-sublocade-buprenorphine-extended-release-first-monthly-injectable-buprenorphine-formulation-treat-moderate-severe-opioid-use-disorder/>
88. EMA. RCP Buvidal [Internet]. European Medicines Agency. 2019 [cité 28 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/buvidal>
89. Walsh SL, Comer SD, Lofwall MR, Vince B, Levy-Cooperman N, Kelsh D, et al. Effect of Buprenorphine Weekly Depot (CAM2038) and Hydromorphone Blockade in

- Individuals With Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 sept 2017;74(9):894-902.
90. Nasser AF, Greenwald MK, Vince B, Fudala PJ, Twumasi-Ankrah P, Liu Y, et al. Sustained-Release Buprenorphine (RBP-6000) Blocks the Effects of Opioid Challenge With Hydromorphone in Subjects With Opioid Use Disorder. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2016;36(1):18-26.
 91. AIDES. Drogues : vers des traitements de substitution plus adaptés [Internet]. 2018 [cité 2 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.aides.org/actualite/drogues-vers-des-traitements-de-substitution-plus-adaptes>
 92. Roux P, Rojas Castro D, Ndiaye K, Briand Madrid L, Laporte V, Mora M, et al. Willingness to receive intravenous buprenorphine treatment in opioid-dependent people refractory to oral opioid maintenance treatment: results from a community-based survey in France. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2 nov 2017;12(1):46.
 93. Dr Vorspan Florence. Héroïne médicalisée : l'expérience des programmes de substitution... [Internet]. 2016 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.edimark.fr/courrier-addictions/heroine-medicalisee-experience-programmes-substitution-par-heroine-a-amsterdam>
 94. CABUT Sandrine. Héroïne : un traitement stupéfiant. *Le Monde.fr* [Internet]. 16 mars 2012 [cité 5 mai 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/sciences/article/2012/03/16/heroine-un-traitement-stupefiant_1669822_1650684.html
 95. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, et al. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction†. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juill 2015;207(1):5-14.
 96. Yann Boggio, Christophe Mani. Quai 9 : une salle d'injection au cœur de Genève | Première ligne - Association genevoise de réduction des risques liés aux drogues [Internet]. 2011 [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <http://www.premiereligne.ch/quai-9-une-salle-dinjection-au-coeur-de-geneve/>
 97. Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal. North American Opiate Medication Initiative (NAOMI) [Internet]. Cran. 2016 [cité 5 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.cran.qc.ca/fr/cran-centre-dexpertise/north-american-opiate-medication-initiative-naomi>
 98. Nosyk B, Guh DP, Bansback NJ, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Marsh DC, et al. Cost-effectiveness of diacetylmorphine versus methadone for chronic opioid dependence refractory to treatment. *CMAJ*. 3 avr 2012;184(6):E317-28.
 99. Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, Brink W van den, Haasen C, Schechter MT, et al. Heroin on trial: Systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction. *Br J Psychiatry*. juill 2015;207(1):5-14.
 100. VIDAL. Substances Hydromorphone - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/substance/details/6297/hydromorphone.html>

101. Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal. Des résultats prometteurs pour l'étude SALOME [Internet]. Cran. 2016 [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.cran.qc.ca/fr/cran-centre-dexpertise/evenements-et-actualites-actualites-nouvelles/des-resultats-prometteurs-pour>
102. ROBINET Stéphane, BENSLIMANE Mustapha, LANCON Christophe, LOPEZ Richard, DE BERNARDIS Ernesto. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! [Internet]. 2017 [cité 24 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/buprenorphine-hd/900-buprenorphine-de-nouvelles-formes-arrivent-a-la-conquete-de-bupreland.html>
103. Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé. Buprenorphine hydrochloride - Probuphine [Internet]. CADTH.ca. 2018 [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cadth.ca/buprenorphine-hydrochloride>
104. Santé publique d'Ontario. Résultats de la recherche [Internet]. Santé publique Ontario. 2017 [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.publichealthontario.ca/Search>
105. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit : Dilaudid [Internet]. 1999 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0143934.htm>
106. Pr Vincent Danel. Héroïne [Internet]. 2019 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/toxin/DROGUES/MONOGRAP/HEROINE/HEROINE0.HTM>
107. Centre multidisciplinaire d'évaluation et de traitement de la douleur Pharmacologie clinique HUG. OPIOIDES : DOSES INITIALES ET DUREE D'ACTION. juill 2003;1.
108. Neale J, Tompkins CNE, McDonald R, Strang J. Implants and depot injections for treating opioid dependence: Qualitative study of people who use or have used heroin. *Drug Alcohol Depend.* 1 août 2018;189:1-7.
109. Neale J, Tompkins CNE, Strang J. Prolonged-release opioid agonist therapy: qualitative study exploring patients' views of 1-week, 1-month, and 6-month buprenorphine formulations. *Harm Reduct J.* 3 avr 2019;16(1):25.
110. Larance B, Degenhardt L, Grebely J, Nielsen S, Bruno R, Dietze P, et al. Perceptions of extended-release buprenorphine injections for opioid use disorder among people who regularly use opioids in Australia. *Addiction* [Internet]. 20 déc 2019 [cité 5 juin 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/add.14941>
111. Bachellier J. A-t-on besoin de traitements de substitution «long acting» en France? [Internet]. vih.org. 2020 [cité 5 juin 2020]. Disponible sur: <https://vih.org/20200211/a-t-on-besoin-de-traitements-de-substitution-long-acting-en-france/>
112. Thierry Musset, Barbara Rau, Anne Francois, Barbara Broers. Poursuivre un traitement de substitution par héroïne dans des unités de soins généraux: état des lieux et perception des soignants - Rapport de recherche HUG [Internet]. 2013 [cité 6 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.hug-ge.ch/direction-soins/drogues-illicites>
113. Fabrice Olivet, Dr Laurent Michel, Thierry Kin, Dr Laurent Gourarier, Dr Emmanuelle Peyret Isabelle Célerier. TSO : Manuel des Droits des Usagers des Traitement de Substitution aux Opiacés [Internet]. ASUD. 2013 [cité 18 mai 2020]. Disponible sur:

<http://www.asud.org/2013/05/17/tso-manuel-des-droits-des-usagers-des-traitement-de-substitution-aux-opiaces/>

114. Michel Bischsel, Philippe Conus. La stigmatisation: un problème fréquent aux conséquences multiples [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2017 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-551/La-stigmatisation-un-probleme-frequent-aux-consequences-multiples>
115. Hélène Poliquin. Penser et percevoir autrement les personnes qui font usage de drogues par injection | DSS [Internet]. 2017 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://drogues-sante-societe.ca/penser-et-percevoir-autrement-les-personnes-qui-font-usage-de-drogues-par-injection/>
116. National Academies of Sciences E, Division H and M, Policy B on HS, Disorder C on M-AT for OU, Mancher M, Leshner AI. Barriers to Broader Use of Medications to Treat Opioid Use Disorder [Internet]. Medications for Opioid Use Disorder Save Lives. National Academies Press (US); 2019 [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541389/>
117. Jaouen Y. Les difficultés liées à la prise en charge du patient toxicomane aux Urgences. 2015;11.
118. Stéphane Courbois. Utilisation de drogues injectables et prévention des risques : les résultats encourageants de l'étude AERLI - Actualités - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/actualites/details/13935-utilisation_de_drogues_injectables_et_prevention_des_risques_les_resultats_encourageants_de_l_etude_aerli.html
119. Crips Île-de-France et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES). Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse [Internet]. ADDICTOHUG. 2017 [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://pro.addictohug.ch/reduire-risques-infectieux-chez-usagers-de-drogues-voie-intraveineuse/>
120. Ministère des Solidarités et de la Santé. La réduction des risques et des dommages chez les usagers de drogues [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/la-reduction-des-risques-et-des-dommages-chez-les-usagers-de-drogues>
121. Ivana Chrtova. Pause Diabolo : Développement du Programme d'Échange de Kits en Officine (PEK0) – Le Mas [Internet]. 2019 [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.mas-asso.fr/pause-diabolo-developpement-du-programme-dechange-de-kits-en-officine-pek0/>
122. Apothicom. Steribox, présentation [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.apothicom.org/steribox-presentation.htm>
123. Apothicom. Sterifilt, présentation [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.apothicom.org/sterifilt-presentation.htm>
124. ICRAS. Injectable Opioid Agonist Treatment Guideline – CRISM [Internet]. 2019 [cité 7 mai 2020]. Disponible sur: <https://crism.ca/projects/ioat-guideline/>

125. ASUDJournal. Médicaments de substitution [Internet]. ASUD. 2013 [cité 25 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.asud.org/substitution/conseils-generaux/>
126. VIDAL. SUBUTEX 2 mg cp subling - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/subutex_2_mg_cp_subling-15662.html
127. VIDAL. BUPRENORPHINE ARROW 2 mg cp subling - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/buprenorphine_arrow_2_mg_cp_subling-73132.html
128. VIDAL. OROBUPRE 2 mg lyoph oral - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/orobupre_2_mg_lyoph_oral-187799.html
129. VIDAL. BUPRENORPHINE ARROW 8 mg cp subling - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2020 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.ezproxy.unilim.fr/medicament/buprenorphine_arrow_8_mg_cp_subling-73130.html
130. Commission de la transparence HAS. SUBUTEX [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2822818/fr/subutex
131. HAS. Service médical rendu (SMR) Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? mars 2017;2.
132. Commission de la transparence HAS. SUBOXONE, (buprénorphine/naloxone), traitement de la dépendance aux opioïdes. [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2015 [cité 2 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2030404/fr/suboxone-buprenorphine/naloxone-traitement-de-la-dependance-aux-opioides
133. John Lee. Comparing Zubsolv with Suboxone [Internet]. CHOOSE HELP. 2013 [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.choosehelp.com/topics/drug-rehab/suboxone-in-drug-rehab-a-more-humane-detox-off-of-heroin-or-pain-pills>
134. opioidtreatment.net. Suboxone Vs. Subutex Vs. Zubsolv: Which Is Better For Treating An Opioid Addiction? [Internet]. Opioid Treatment. [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.opioidtreatment.net/blog/suboxone-vs-subutex-vs-zubsolv/>
135. Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé. buprenorphine - Sublocade [Internet]. CADTH.ca. 2019 [cité 3 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cadth.ca/buprenorphine>
136. Inserm. Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues [Internet]. 2010 [cité 6 juin 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/87/Chapitre_10.html
137. Dijkgraaf MGW, van der Zanden BP, de Borgie CAJM, Blanken P, van Ree JM, van den Brink W. Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ*. 4 juin 2005;330(7503):1297.
138. Marc ANSSEAU, Frédéric GUSTIN, Fabienne HODIAUMONT, André LEMAÎTRE, Salvatore LOBUE, Vincent LORANT, et al. DHCo. Délivrance d'Héroïne sous Contrôle médical étude de faisabilité et de suivi - PDF Free Download [Internet]. 2005 [cité 6 juin 2020].

- 2020]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/31121452-Dhco-delivrance-d-heroine-sous-controle-medical-etude-de-faisabilite-et-de-suivi.html>
139. Byford S, Barrett B, Metrebian N, Groshkova T, Cary M, Charles V, et al. Cost-effectiveness of injectable opioid treatment v. oral methadone for chronic heroin addiction. *Br J Psychiatry*. nov 2013;203(5):341-9.
 140. Bansback N, Guh D, Oviedo-Joekes E, Brissette S, Harrison S, Janmohamed A, et al. Cost-effectiveness of hydromorphone for severe opioid use disorder: findings from the SALOME randomized clinical trial. *Addict Abingdon Engl*. juill 2018;113(7):1264-73.
 141. Meddispar. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. 2016 [cité 7 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>
 142. Drogues Info Service. Prescription médicale d'héroïne [Internet]. Drogues Info Service. 2010 [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Vos-Questions-Nos-Reponses/Prescription-medicale-d-heroine>
 143. Programme Cran, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal. Médications [Internet]. Cran. 2016 [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.cran.qc.ca/fr/nos-services-cliniques/traitements/medications>
 144. Mallory Harrigan. Le traitement par agoniste opioïde peut-il aider à prévenir l'hépatite C et le VIH? [Internet]. 2019 [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.catie.ca/fr/pdm/printemps-2019/traitements-agonistes-opioïdes-peut-il-aider-prevenir-hepatite-c-vih>
 145. Nations Unies. Convention unique de 1961 [Internet]. 1961 [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: https://treaties.un.org/pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=VI-15&chapter=6&lang=fr
 146. Nations Unies. Convention de Vienne sur les psychotropes de 1971 [Internet]. 1971 [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=VI-16&chapter=6&lang=fr&clang=_fr
 147. Nations Unies. Convention de Vienne contre le trafic illicite de stupéfiants et de psychotropes de 1988 [Internet]. 1988 [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: https://treaties.un.org/pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=VI-19&chapter=6&lang=fr
 148. Vorspan F, Hjelmström P, Simon N, Benyamina A, Dervaux A, Brousse G, et al. What place for prolonged-release buprenorphine depot-formulation Buvidal® in the treatment arsenal of opioid dependence? Insights from the French experience on buprenorphine. *Expert Opin Drug Deliv*. 23 août 2019;16(9):907-14.
 149. Légifrance. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé - Article 43. 2016-41 janv 26, 2016.
 150. Abuse NI on D. Medication plus ongoing care provided in emergency departments is promising approach for opioid dependence [Internet]. National Institute on Drug Abuse. 2017 [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.drugabuse.gov/news->

events/science-spotlight/medication-plus-ongoing-care-provided-in-emergency-departments-promising-approach-opioid-dependence

151. Pr Malâtre-Lansac Angèle. Opioïdes : vers la fin de la crise ? [Internet]. Institut Montaigne. 2019 [cité 1 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.institutmontaigne.org/blog/opioides-vers-la-fin-de-la-crise>
152. DASTRI. Information et éducation | Dastri [Internet]. 2019 [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.dastri.fr/informer-les-patients/>

Annexes

Annexe 1. Mode d'emploi de Prenoxad®	115
Annexe 2. Brochure de délivrance de BHD destinée aux patients.....	116
Annexe 3. Demande d'attestation de transport de stupéfiants dans le cadre d'un traitement médical.....	124
Annexe 4. Les étapes d'une injection	126
Annexe 5. Les DASRI	129

Annexe 1. Mode d'emploi de Prenoxad®

Lors de la délivrance, la personne susceptible d'administrer la naloxone doit être formée. Pour cela, le pharmacien explique comment manipuler ce médicament :

- Il faut prévenir immédiatement et systématiquement les structures d'urgences
- Le patient doit être allongé sur le dos,
- Il faut assembler Prenoxad® en enlevant le capuchon de la seringue puis en fixant l'aiguille sur la seringue,
- L'injection se fait au niveau de la cuisse ou du haut du bras à 90°, à travers les vêtements si nécessaire. Il faut pousser le piston jusqu'à la première graduation,
- Après l'injection, on doit retirer l'aiguille du muscle et remettre la seringue dans la boîte. L'heure d'administration doit aussi être notée,
- On surveille aussi l'état d'éveil et la fréquence respiratoire du patient (il doit pouvoir respirer seul à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute). S'il respire correctement on le place en position latérale de sécurité. S'il ne respire pas bien et qu'il est toujours inconscient, on peut recommencer une injection de Prenoxad® 2 à 3 minutes après. On répète l'opération autant de fois que nécessaire et au maximum 4 fois,
- Il faut attendre l'arrivée des secours et leur remettre la boîte de Prenoxad® avec la seringue et les aiguilles,
- Si le patient reprend connaissance, il faut le convaincre d'attendre l'arrivée des secours (62) (63).

VOTRE TRAITEMENT PAR BUPRÉNOPHINE

Document destiné aux patients.

Il a pour objectif de vous informer sur les enjeux du traitement et les risques associés à la prise de buprénorphine.

QUELS SONT LES MÉDICAMENTS CONCERNÉS PAR CETTE INFORMATION ?

Il s'agit des médicaments dont le principe actif est la buprénorphine :

- comprimé à mettre **sous** la langue (voie sublinguale) : SUBUTEX[®] ou un médicament générique. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (buprénorphine) suivi du nom du laboratoire et du dosage.
- lyophilisat à mettre **sur** la langue (orodispersible) : OROBUPRE[®]. Les formes sublinguale et orodispersible ne sont pas interchangeables.

Veillez consulter ce document avant de commencer votre traitement.

Ce document est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base de buprénorphine, sous l'autorité de l'ANSM.
Janvier 2019 - Version 2

L'ESSENTIEL

Les opioïdes sont des substances dérivées de l'opium dont l'héroïne, la morphine et la codéine font partie. La dépendance se caractérise par une perte de contrôle de la consommation et toutes ses conséquences.

Les médicaments de substitution dont la buprénorphine fait partie, sont prescrits pour la dépendance aux opioïdes. Avec un accompagnement médical, psychologique et social, ils permettent d'arrêter la consommation d'héroïne ou d'autres opioïdes et d'en réduire les risques associés.

L'instauration du traitement, sa durée et son arrêt sont à discuter avec votre médecin.

Si vous envisagez d'arrêter votre traitement, en lien avec votre médecin, une diminution progressive et lente des posologies quotidiennes sur plusieurs semaines à plusieurs mois est conseillée. Cela afin de limiter les symptômes de sevrage et anticiper une recrudescence des envies de consommer des opioïdes.

COMMENT PRENDRE LA BUPRÉNORPHINE ?

Il existe 2 présentations de buprénorphine : le comprimé sublingual et le lyophilisat orodispersible.

Ces 2 formulations sont **différentes** et **ne sont pas interchangeables**. **Respectez toujours**

la prescription de votre médecin.

- **Pour le comprimé sublingual (SUBUTEX[®] et génériques) :**

Laisser le comprimé **sous** votre langue jusqu'à sa dissolution complète.

Cela peut prendre 5 à 10 minutes. Vous ne devez pas avaler, consommer des aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé.

- **Pour le lyophilisat orodispersible (OROBUPRE[®]) :**

Laisser le lyophilisat **sur** votre langue. La dissolution se produit habituellement en 15 secondes et elle est totale en environ 2 minutes pendant lesquelles il faut éviter d'avaler. **Vous ne devez pas boire ni manger** dans les 5 minutes suivant la prise du comprimé.

La buprénorphine est détruite par le système digestif et devient inefficace lorsqu'elle est directement avalée :

- **Ne pas directement avaler ou croquer le médicament.**
- **Ne pas faire fondre le médicament dans un verre d'eau.**

L'injection ou le sniff sont dangereux pour votre santé :

- En cas d'injection ou de sniff, vous vous exposez à un risque d'overdose (défaillance respiratoire), d'infections, de lésions du foie et de lésions vasculaires (injection), ou de lésions des muqueuses nasales (sniff).

LA BUPRÉNORPHINE DOIT ÊTRE TENUE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

Ne sortez jamais à l'avance le médicament de son emballage. Ne prenez pas votre médicament devant les enfants. Conservez-le dans un endroit sûr.

Ce traitement vous a été personnellement prescrit. Vous ne devez en aucun cas le céder ou le revendre à une autre personne.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR

- **AUTRES MÉDICAMENTS**

La prise de méthadone, d'autres opioïdes (morphine, oxycodone, fentanyl...) et de médicaments indiqués dans la dépendance à l'alcool (naltrexone et nalméfène) est contre-indiquée pendant votre traitement par buprénorphine.

La prise de médicaments calmants ou somnifères (benzodiazépines et apparentés) pendant votre traitement par buprénorphine, sans avis médical, est dangereuse.

- **PRISE D'ALCOOL**

La prise de boissons alcoolisées et même de médicaments contenant de l'alcool est formellement déconseillée pendant le traitement avec la buprénorphine.

À retenir : Le risque d'overdose mortelle par dépression respiratoire augmente si vous prenez des benzodiazépines, d'autres opioïdes ou de l'alcool pendant votre traitement.

- **GROSSESSE ET ALLAITEMENT**

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être ou planifiez une grossesse, parlez-en à votre médecin.

La buprénorphine peut être utilisée pendant la grossesse avec un suivi médical adapté.

Lors de votre suivi et avant l'accouchement signalez à l'équipe médicale que vous prenez de la buprénorphine car votre enfant peut parfois présenter un syndrome de sevrage et/ou des troubles respiratoires nécessitant une surveillance médicale dans les jours suivant la naissance.

Ne modifiez pas votre traitement sans avis médical.

Avant d'allaiter votre enfant, consultez votre médecin : il évaluera vos facteurs de risque personnels et vous dira si vous pouvez allaiter pendant le traitement par ce médicament.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR

- **CONDUITE DE VÉHICULES**

La buprénorphine peut provoquer une somnolence, des vertiges ou une altération de la pensée. Cela peut surtout se produire pendant les premières semaines de traitement ou lorsque votre dose est modifiée, mais également si vous consommez de l'alcool ou prenez d'autres sédatifs avec la buprénorphine. Vous ne devez pas conduire ni utiliser des outils ou des machines, ni entreprendre des activités dangereuses tant que vous ne savez pas de quelle manière ce médicament vous affecte.

Demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

- **EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES**

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec la buprénorphine sont : infection, insomnie, céphalée (maux de tête), nausées, douleur abdominale, sueur excessive, syndrome de sevrage.

La buprénorphine peut également provoquer une chute brutale de la tension artérielle, provoquant une sensation de vertige lors d'un passage trop rapide de la position couchée ou assise à la position debout.

Informez immédiatement votre médecin ou consultez les urgences médicales si vous développez des effets indésirables tels que :

- un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge qui peut entraîner une difficulté à avaler ou à respirer, de l'urticaire ou une éruption cutanée sévère.

Il peut s'agir de signes d'une réaction allergique pouvant engager le pronostic vital.

- une grande fatigue, des démangeaisons avec jaunissement de la peau ou des yeux. Il peut s'agir de symptômes d'une lésion du foie.

Pour plus d'informations, veuillez vous référer à la notice d'information présente dans la boîte de votre médicament ou sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier(ère). Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr. Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM: <http://ansm.sante.fr>. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

« À FAIRE » ET « À NE PAS FAIRE »

À FAIRE

- Laissez les comprimés se dissoudre complètement **sous** la langue (SUBUTEX[®] et génériques) OU laissez les lyophilisats se dissoudre complètement **sur** la langue (OROBUPRE[®]).
- Discutez de votre traitement ou de vos autres soucis de santé avec votre médecin et le reste de l'équipe médicale.
- Conservez votre traitement hors de la vue et de la portée des enfants.
- Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez le devenir.

À NE PAS FAIRE

- Échanger les formes sublinguale et orodispersible de la buprénorphine.
- Utiliser d'autres opioïdes pendant votre traitement par buprénorphine.
- Boire de l'alcool pendant votre traitement par buprénorphine.
- Prendre des médicaments comme les benzodiazépines SAUF en cas de prescription médicale.
- Injecter ou sniffer les comprimés de buprénorphine.
- Mâcher ou avaler les comprimés de buprénorphine.

MES CONTACTS UTILES

Drogues Alcool Tabac Info Service	0 800 23 13 13
SAMU	15
SAMU social	115
SIDA Info Service	0 800 840 800
Hépatite Info Services	0 800 845 800
ASUD (Auto Support des Usagers de Drogues)	01 43 15 00 66

Drogues & Dépendance : www.drogues-dependance.fr

MON MÉDECIN

MON PHARMACIEN

AUTRES

Annexe 3. Demande d'attestation de transport de stupéfiants dans le cadre d'un traitement médical



Demande d'attestation de transport personnel de médicaments stupéfiants ou soumis à une partie de la réglementation des stupéfiants dans le cadre d'un traitement médical

Patient :

Nom Prénom :

Adresse :

Téléphone :

Email :

Date :

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de mon traitement médical, je sollicite une attestation afin de pouvoir transporter mon traitement lors de mon séjour. Veuillez trouver, ci-après, le détail de mon séjour et de mon traitement médical :

<u>Détail du séjour à l'étranger :</u>	
Pays de destination (hors Schengen)	_____
Date de départ	_____
Date de retour	_____
<u>Détail du traitement :</u>	
Dénomination du médicament	_____
Dosage et Forme pharmaceutique	_____
Posologie	_____
Durée de prescription	_____
Prescripteur (nom, coordonnées)	_____
Lieu de dispensation (nom, coordonnées) CSAPA/Pharmacie :	_____

Vous trouverez également le document requis pour l'obtention de l'attestation de transport :

Copie de la prescription médicale (ordonnance sécurisée, non postdatée, qui couvre la période du séjour)

Pour les séjours au Maroc, j'autorise l'ANSM à transmettre mon dossier aux autorités marocaines: oui non

Je vous remercie par avance et vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Seules les demandes complètes, adressées au minimum 10 jours avant la date du départ seront recevables.

ANSM - Mai 2017

www.ansm.sante.fr

Annexe 4. Les étapes d'une injection

Etapes d'une injection

Hygiène

Toutes les étapes de l'injection doivent se faire dans un environnement à l'hygiène suffisante. Tout d'abord, il est préférable de réaliser l'injection dans un lieu calme et propre, avec suffisamment de lumière. Le support doit être idéalement stérile ou tout au moins propre. Il doit être une surface plane, rigide, dégagée et lavée. Dans le cas des TSO pris sous supervision, les lieux respecteront très certainement ces consignes. Le matériel d'injection doit toujours être neuf, stérile, à usage unique et personnel. En effet, lors de partage ou de réutilisation de matériel, il y a un risque important de contamination. Si la personne n'a pas de seringue neuve elle peut, en dernier recours, laver la seringue à l'eau puis à la javel. Cependant, cette mesure efficace pour éviter la transmission du VIH est insuffisante pour éliminer totalement le risque de transmission du VHC. Il faut aussi insister sur le fait qu'il existe des kits d'injection disponibles en CSAPA, en CAARUD, dans les locaux ou les structures mobiles des associations de RdRD, dans des distributeurs automatiques ou encore en pharmacie. Ces kits sont gratuits sauf en pharmacie où ils sont en général autour de 1 à 2 euros. Il est important de rappeler ceci même si le patient vient chercher une spécialité injectable. En effet, le conditionnement sera très certainement adapté à une injection (seringue stérile à usage unique, tampon alcoolisé). Mais le patient peut aussi s'injecter en parallèle d'autres produits et doit savoir qu'il existe des moyens, souvent gratuits, pour limiter les contaminations.

Avant de manipuler les outils pour l'injection, les mains doivent être soigneusement lavées. Pour cela, on peut utiliser un savon bactéricide ou, à défaut, du savon de Marseille. S'il n'y a pas de point d'eau, les usagers peuvent utiliser du gel hydroalcoolique ou des tampons alcoolisés (ces derniers sont inclus dans les trousse de prévention). Il est également possible de se laver les mains avec de l'alcool à 70°, de l'eau de Cologne ou encore de la chlorhexidine. Une fois que les mains ont été lavées, la personne ne doit pas toucher autre chose que le matériel d'injection (119).

Le point d'injection

Le choix du point d'injection est aussi très important. En effet, pour moins endommager le capital veineux, il est recommandé de changer régulièrement le point d'injection. Cependant, certaines zones sont à éviter. Il s'agit du cou, de l'aîne, des poignets, du visage, du sexe, des seins et des artères. De plus, une injection au niveau de la jambe ou du dessus du pied expose à un risque de phlébite (119).

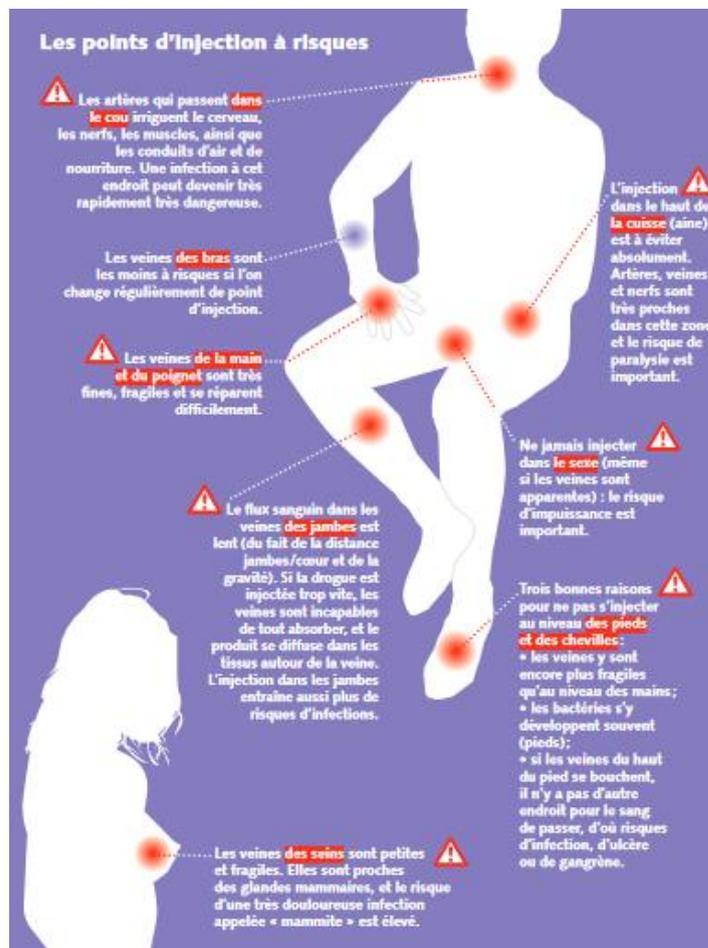


Figure 37 : Les points d'injection à risques

Source : < https://pro.addictohug.ch/wp-content/uploads/FR01_-Infectious-risk-reduction-among-injecting-drug-users.pdf

>

Si les veines du bras sont difficilement visibles, on peut les faire saillir en ouvrant puis en fermant le point plusieurs fois de suite ou encore en utilisant un garrot. Le garrot est, par contre, à desserrer avant l'injection du produit (119) (120).

Injection

Avant l'injection, il faut éjecter les bulles d'air de la seringue. Pour cela, on place la seringue verticalement, l'aiguille vers le haut et l'on pousse le piston jusqu'à ce que les bulles d'air soient éjectées. La zone d'injection doit ensuite être désinfectée avec de l'alcool à 70° ou de la chlorhexidine. Puis l'aiguille est piquée dans la veine, au niveau de la zone désinfectée, dans le sens de la circulation (l'aiguille vers le cœur) et à un angle d'environ 20°. Le piston doit ensuite être poussé doucement. L'aiguille peut alors être retirée et la personne doit comprimer le point d'injection quelques secondes avec un tampon sec ou une compresse. Comme l'injection provoque des lésions cutanées et endommage les veines, on peut conseiller aux personnes d'appliquer une crème cicatrisante une fois par jour au niveau des zones d'injection, sans toutefois en mettre sur des plaies (119) (120).

Élimination du matériel

Le matériel doit ensuite être éliminé. Le plus sûr est de rapporter tout le matériel dans une structure adaptée ou de le placer dans un récupérateur prévu à cet effet, comme une boîte à aiguilles (119) (120) (152).

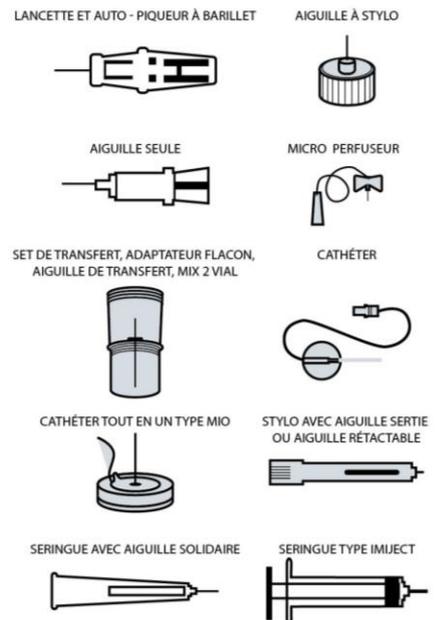


Figure 38 : Boîte à aiguilles pour éliminer le matériel utilisé pendant une injection
Source : < https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Depliant_Dasri_Internet_v2.pdf >

A défaut, le matériel peut être mis dans une canette métallique que la personne pliera en deux avant de la jeter à la poubelle (119) (120).

Annexe 5. Les DASRI

LA COLLECTE DES DASRI : MODE D'EMPLOI



Source : www.dastri.fr



Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Les nouveaux traitements de substitution aux opioïdes

En France, la consommation d'héroïne est un vrai problème de santé publique. En réponse à ce problème, une politique de réduction des risques a été mise en place et des traitements de substitution aux opioïdes sont arrivés sur le marché : il s'agit de la méthadone et de la buprénorphine. Après plus de vingt ans de commercialisation, les études réalisées sur l'efficacité de ces médicaments montrent un impact positif de ces derniers. Cependant, il y a des aspects négatifs à ces thérapeutiques et notamment un mésusage. Cela est particulièrement vrai pour la buprénorphine. Un autre problème est le confort de prise de ces traitements. En effet, il existe des contraintes qui peuvent poser un problème aux patients.

Pour améliorer les points négatifs de ces traitements de nouvelles formes galéniques de buprénorphine vont arriver sur le marché français d'ici peu. D'autres molécules, l'héroïne médicalisée ou encore l'hydromorphone, sont aussi étudiées, surtout à l'étranger, mais n'ont pas de date de commercialisation en France. Ces nouvelles thérapeutiques permettent donc un plus grand arsenal médicamenteux pour prendre en charge le patient mais aussi de placer le patient au centre du soin.

Toutefois, certaines questions soulevées par la mise sur le marché de ces nouveaux médicaments n'ont pas encore de réponse et une surveillance sera donc nécessaire en début de commercialisation.

Mots-clés : Addiction, Opioïdes, Traitement de substitution aux opioïdes, nouveautés thérapeutiques, Pharmacie

New Opioid Substitution Therapies

In France, heroin use is a real public health problem. In response to this problem, a harm reduction policy has been put in place and opioid substitution treatments have entered the market : methadone and buprenorphine. After more than twenty years of marketing, studies on the effectiveness of these drugs show a positive impact of them. However, there are negative aspects to these therapies and in particular misuse. This is especially true for buprenorphine. Another problem is the convenience of taking these treatments. Indeed, there are constraints and this can pose problem to patients.

To improve the negative points of these treatments, new galenic forms of buprenorphine will arrive on the French market shortly. Other molecules, medical heroin or hydromorphone, are also being studied, especially abroad, but do not have a marketing date in France. These new therapies therefore allow a greater arsenal of drugs to take care of the patient but also to place the patient at the center of care.

However, some questions raised by the marketing of these new drugs have not yet been answered and monitoring will therefore be necessary at the start of marketing.

Keywords : Addiction, Opioid, Opioid substitution therapy, Therapeutic innovations, Pharmacy

