

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2021

N° 31

**THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par

Antoni Le Cam, né le 25 août 1993, à Versailles (78)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27 MAI 2021

**PRISE EN CHARGE ET ACCOMPAGNEMENT DU SEVRAGE DES PATIENTS SOUS
MÉDICAMENTS ANTALGIQUES OPIOÏDES :
RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE**

JURY

Président : Monsieur le Professeur Daniel Antier, Praticien hospitalier, Pharmacien coordinateur de la PUI, CHRU Bretonneau - TOURS

Membres :

Docteur Jérôme Bachellier, Praticien hospitalier, Médecin psychiatre et addictologue, responsable de l'unité ELSA 37, CHRU Bretonneau – TOURS

Madame Natacha Vichard, Pharmacien adjoint – LAMOTTE-BEUVRON

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

3 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE
DENEVAULT
DOUZIECH-EYROLLES
DUMAS
GERMON
GLEVAREC
HERVE-AUBERT
JUSTE
LAJOIE
LANOUE
MARC
MARCHAIS
MAVEL
MUNNIER
OMBETTA-GOKA
OUDIN
PASQUALIN
PRIE
RESPAUD
SOUCE
TAUBER
VELGE-ROUSSEL
VERCOUILLIE
VERGOTE
VIERRON
ZHANG

Pierre-Olivier
Caroline
Laurence
Jean-François
Stéphanie
Gaëlle
Katel
Matthieu
Laurie
Arnaud
Jillian
Hervé
Sylvie
Emilie
Jean-Edouard
Audrey
Côme
Gildas
Renaud
Martin
Clovis
Florence
Johnny
Jackie
Emilie
Bei-Li

CHIMIE THERAPEUTIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
PHARMACIE GALENIQUE
CHIMIE THERAPEUTIQUE
PHARMACIE GALENIQUE
CHIMIE ORGANIQUE
BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PHARMACOLOGIE
CHIMIE ORGANIQUE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
PHARMACOLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER Antoine BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON Sylvie INSERM

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC Marie-Noëlle INRA
MOIRE Nathalie INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN Susan ANGLAIS

1 PAST

JOYEUX VINCENT Filière Pharmacie

3 AHU

FOUCAULT Amélie HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD Laura PHARMACIE CLINIQUE
MARLET Julien MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE
BIOEPIDEMIOLOGIE



SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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

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

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

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

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 27/05/2021

L'étudiant

Mr Le Cam Antoni.

Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de thèse et également (compte tenu des circonstances !) Président du jury,

Monsieur le Professeur Daniel Antier,

Pour avoir eu l'honneur de travailler avec vous durant ces 4 mois de stage hospitalier,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet,

Pour

Je vous remercie sincèrement et respectueusement.

Aux membres du jury,

Monsieur Jérôme Bachellier,

Pour votre professionnalisme, votre attention et votre écoute que j'admire,

Pour avoir accepté avec gentillesse de juger cette thèse en dépit de vos multiples occupations,

Mes sincères remerciements et mon profond respect.

Madame Natacha Vichard,

Pour le bonheur de travailler à vos côtés,

Pour votre gentillesse et votre dynamisme,

Pour avoir accepté de juger cette thèse,

Mes sincères remerciements et mon profond respect.

A mes parents,
Pour votre amour,
Pour votre indéfectible soutien durant toutes ces années d'études.

A ma chérie,
Pour ta présence, ton soutien et ton amour.

A ma famille,
Avec ma profonde affection.

A mes tous mes amis,
Pour avoir fait de ces années d'études les meilleurs moments de ma vie.

A toute l'équipe de la pharmacie,
Clin d'œil à une équipe formidable.

TABLE DES MATIERES

Liste des tableaux :	10
Liste des figures :	10
liste des abbreviations :	11
I. INTRODUCTION	13
II. GENERALITES SUR LA DEPENDANCE	16
II.1 Usage simple et usage à risque	16
II.2 Abus ou usage nocif	16
II.3 Dépendance	16
II.3.1 Dépendance physique ou physiologique	17
II.3.2 Dépendance psychique ou psychologique	17
II.4 Dépendance médicamenteuse ou pharmacodépendance	17
II.5 Addiction	17
III. MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA DEPENDANCE	18
III.1 Généralités	18
III.2 Système de récompense	18
III.2.1 Rôle de la dopamine	18
III.2.2 Circuit dopaminergique mésocorticolimbique	19
III.2.2.1 Circuit mésolimbique	19
III.2.2.2 Circuit mésocortical	19
III.3 Installation de la dépendance	20
III.3.1 Renforcement positif	20
III.3.2 Renforcement négatif	21
IV. DEPENDANCE AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES	24
IV.1 Généralités sur les opioïdes	24
IV.1.1 Antalgiques opioïdes faibles : palier II	26
IV.1.1.1 Codéine (ou O-méthylmorphine)	26
IV.1.1.2 Tramadol	27
IV.1.1.3 Poudre d'opium	27
IV.1.2 Antalgiques opioïdes forts : palier III	28
IV.1.2.1 Morphine	28
IV.1.2.2 Oxycodone	29
IV.1.2.3 Fentanyl	29
IV.2 Mécanisme	30
IV.3 Prévalence	30
IV.4 Facteurs de risque	31
IV.4.1 Généralités	31
IV.4.1.1 Facteurs de risque liés au produit	31
IV.4.1.2 Facteurs de risques liés à l'individu	31
IV.4.1.3 Facteurs de risque liés à l'environnement	32
IV.4.2 Facteurs de risque de dépendance aux opioïdes	33
IV.4.2.1 Age	33
IV.4.2.2 Sexe	33
IV.4.2.3 Comorbidités psychiatriques	33

IV.4.2.4	Craving	34
IV.4.2.5	Antécédents familiaux	34
IV.4.2.6	Autres antécédents	34
IV.4.2.7	Intensité de la douleur	34
IV.4.3	Notion de « pseudo-addiction » aux opioïdes	35
V.	MODALITES DE PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE DEPENDANCE AUX OPIOÏDES	35
V.1	Généralités	35
V.2	Critères diagnostics du syndrome de dépendance	36
V.2.1	Selon le DSM-V	36
V.2.2	Selon le CIM-10	37
V.3	Critères diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes	38
V.4	Prise en charge du syndrome de dépendance aux opioïdes	39
V.4.1	Evaluation globale du patient	39
V.4.1.1	Evaluation de la dépendance	39
V.4.1.2	Evaluation sociale	39
V.4.1.3	Evaluation clinico-biologique	40
V.4.1.4	Evaluation de la démarche	40
V.4.2	Projet de soin	43
V.4.3	Méthodes de prise en charge du syndrome de dépendance	43
V.4.4	Cadres de la prise en charge en addictologie	44
V.4.4.1	Versant médico-social	44
V.4.4.2	Versant hospitalier	45
V.4.4.3	Addictologie de proximité	45
VI.	ETUDE DE TERRAIN	46
VI.1	Objectifs de l'étude	46
VI.2	Matériels et méthodes	46
VI.3	Résultats de l'étude	53
VI.3.1	Description de la population étudiée	53
VI.3.2	Description des consommations	55
VI.3.2.1	Consommation d'antalgiques opioïdes	55
VI.3.2.2	Mésusage	56
VI.3.2.3	Consommations de substances toxiques	59
VI.3.3	Moyens d'obtention des antalgiques opioïdes	60
VI.3.4	Rôle du pharmacien dans la tentative d'arrêt : la perception des patients	61
VI.4	Synthèse des résultats	62
VI.5	Discussion	63
VII.	PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE DEPENDANCE AUX OPIOIDES	67
VII.1	Formation en addictologie	67
VII.1.1	Autoformation	67
VII.1.2	Formations diplômantes	70
VII.2	Rôle du pharmacien dans la prévention de la dépendance aux opioïdes	71
VII.2.1	Repérage du risque de dépendance et de mésusage lors de la délivrance	71
VII.2.1.1	Avant initiation du traitement	71

VII.2.1.2	Pendant le traitement	73
VII.3	Orientation du patient	74
VII.4	Accompagnement du patient en situation de sevrage	78
VII.4.1	Cas du sevrage progressif	78
VII.4.2	Cas du sevrage brutal	80
VII.4.3	Cas de la substitution aux opiacés	80
VII.5	Suivi du patient postcure	81
	Conclusion	84
	Références bibliographiques	85
	Annexes	92

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I : Activité antalgique et effets indésirables en fonction des récepteurs stimulés.

Tableau II : Partie 1 du questionnaire portant sur les informations générales de la population sondée.

Tableau III : Partie 2 du questionnaire portant sur la consommation des médicaments antalgiques opioïdes des patients sondés.

Tableau IV : Partie 3 du questionnaire portant sur les moyens d'obtention des médicaments antalgiques opioïdes et sur la consommation de substances toxiques des patients sondés.

Tableau V : Description de la population étudiée.

Tableau VI : Echelle ORT (Opioid Risk Tool).

Tableau VII : Echelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index).

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Schéma du circuit de récompense avec en jaune la dopamine, en rouge le glutamate et en bleu le GABA.

Figure 2 : Fonctionnement du circuit cortical dans un cerveau non-dépendant (à gauche) et dans un cerveau dépendant (à droite). Le contrôle cortical correspond à celui effectué par le cortex pré-frontal qui est absent lors d'une dépendance.

Figure 3 : Représentation de l'état mental et du renforcement au début des consommations et de l'installation de la dépendance.

Figure 4 : Evolution de l'état mental et du renforcement au fil du temps.

Figure 5 : Etat mental et renforcement lors d'une dépendance installée.

Figure 6 : Evolution de la corrélation entre prise de la substance et effet sur l'état émotionnel au fur et à mesure de l'installation de la dépendance dans le temps.

Figure 7 : Interactions entre les facteurs de risques liés à l'individu, à l'environnement et au produit.

Figure 8 : cycle de Prochaska et Di Clemente.

Figure 9 : Nombre de patients par antalgiques opioïdes consommés.

Figure 10 : Nombre moyen de molécules antalgiques opioïdes consommées par catégorie socio-professionnelle.

Figure 11 : Motifs de consommation des antalgiques opioïdes hors douleur rapporté par les patients.

Figure 12 : Nombre de patients en fonction des modalités d'obtention des médicaments opioïdes dans le cadre d'une prescription médicale.

LISTE DES ABBREVIATIONS :

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ATV : Aire Tegmentale Ventrale

GABA : Acide gamma-amino-butyrique

OMS : Organisation mondiale de la santé

RCPG : Récepteurs couplés aux protéines G

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des autres produits de santé

DDJ : Dose définie journalière

DTA : Décès toxiques par antalgiques

OSIAP : Ordonnances suspectes – indicateur d’abus possibles

CES-D : Center for epidemiologic studies depression scale

NIMH : National institute of mental health

CIM : Classification internationale des maladies

TSO : Traitements substitutifs aux opiacés

TAO : Traitements agoniste opioïde

CETD : Centre d’évaluation et de traitement de la douleur

CSAPA : Centre de soins, d’accompagnement et de prévention en addictologie

ELSA : Equipe de liaison en addictologie

CAARUD : Centre d’accueil et d’accompagnement à la réduction des risques pour les usagers de drogues

DGS : Direction générale de la santé

CTR : Centres thérapeutiques résidentiels

CT : Communautés thérapeutiques

FA : Familles d’accueil

AT : Appartements thérapeutiques

SAU : service d’accueil des urgences

POMI : Prescription opioid misuse index

ORT : Opioid risk tool

LP : Libération prolongée

LI : Libération immédiate

AMM : Autorisation de mise sur le marché

DP : Dossier pharmaceutique

TROD : Test rapide d’orientation diagnostic

OFMA : Observatoire français des médicaments antalgiques

HPST : Hôpital patient santé territoire

RESPADD : Réseau des établissements de santé pour la prévention des addictions

CESPHARM : Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie

DU : diplômes universitaires

CNOP : Conseil national de l'ordre des pharmaciens

FFA : Fédération française d'addictologie

DPC : Développement professionnel continu

TDAH : Troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

SOAPP-R : Screener and opioid assessment for patients with pain-revised

CJC : Consultations jeunes consommateurs

PUI : Pharmacie d'usage intérieur

AINS : Anti-inflammatoires non-stéroïdiens

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

IM : Intra-musculaire

I. INTRODUCTION

Un opiacé se définit comme toute « substance contenant de l'opium ou exerçant une action comparable à celle de l'opium » (ex : morphine, codéine) alors qu'une substance opioïde se dit « d'une substance synthétique ayant des effets semblables à ceux de l'opium ou des opiacés naturels » (ex : fentanyl, méthadone) ayant une action sur les récepteurs μ (mu) ou OP3, κ (kappa) ou OP2 et δ (delta) ou OP1. Ainsi l'opium est le « latex séché à l'air, obtenu par incision des capsules encore vertes de pavot somnifère, *Papaver somniferum* L., *Papaveraceae*. Masse brun-noir d'odeur caractéristique, plus ou moins molle, brillante, devenant dure et cassante après séchage » qui « contient de nombreux alcaloïdes (morphine, codéine, thébaïne...) ».

L'Asie mineure est le berceau de l'utilisation de l'opium. Les premières références soulignant la culture du pavot ou « plante du bonheur » et l'extraction de l'opium remonte à 5000 avant J. C. chez les Sumériens.

Depuis l'antiquité la dépendance à l'opium est connue des savants, c'est le sophiste grec Diagoras de Melos (475 – 410 avant J. C.) qui affirmait qu'il valait mieux endurer la douleur que de tomber dans les affres de la dépendance. Ce fut le philosophe, botaniste et alchimiste grec Théophraste (371 – 288 avant J. C.) qui établit la première référence non équivoque de l'utilisation de l'opium en tant que narcotique, terme qui signifie à l'origine « une substance qui assoupit » mais pouvant qualifier également « d'une substance provoquant des effets stupéfiants toxicomanogènes ».

C'est en 1805 que le pharmacien allemand F. Serturmer (1783 – 1841) isola, de l'opium, un principe actif qu'il nomma morphine en l'honneur du dieu grec Morpheus.

En 1828, la traduction des *Confessions d'un mangeur d'opium* de Thomas de Quincey par Alfred de Musset attire l'attention du public sur les affres de la dépendance et du manque. Ce n'est que quelques années plus tard, en 1835, que la codéine (provenant du nom en grec de la tête de pavot « κώδεια, *kōdeia* ») fut isolée pour la première fois par le chimiste français P. J. Robiquet.

Au milieu du XIX^{ème} siècle, une guerre de l'opium se déclara entre la Grande-Bretagne et la Chine. Après la défaite de la Chine, la Grande-Bretagne réussit à imposer à la Chine la liberté du commerce de l'opium qui plongea le pays dans la drogue et la dépendance, et permit également l'arrivée massive de l'opium en Europe.

C'est l'invention de la seringue hypodermique en 1853 qui favorisa largement l'utilisation de la morphine, aussi bien en tant qu'antalgique qu'en tant que drogue.

L'usage des opiacés fut longtemps prohibé en raison de leurs effets indésirables et notamment de la forte dépendance qu'ils induisaient.

Ainsi depuis l'aube des temps les effets de l'opium sont connus de l'Homme, mais ce n'est qu'à partir du 20^{ème} siècle que la question du sevrage s'est posée (1-6).

Dans une première partie, nous étudierons les caractéristiques du syndrome de dépendance et plus particulièrement celui spécifique aux antalgiques opioïdes ainsi qu'aux modalités de prise en charge.

Dans un 2^{ème} temps nous effectuerons une étude observationnelle permettant d'identifier le profil des patients consommateurs d'antalgiques opioïdes venant retirer leurs médicaments auprès d'une pharmacie d'officine.

Puis dans une 3^{ème} et dernière partie nous donnerons des outils et des informations permettant au pharmacien d'officine d'être un acteur clé dans la prise en charge et l'accompagnement des patients désireux d'entreprendre un processus de sevrage aux médicaments antalgiques opioïdes.

II. GENERALITES SUR LA DEPENDANCE

Selon le DSM-IV (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux), la dépendance se définit comme « une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance ».

On distingue plusieurs niveaux d'usage dans la consommation de substances psychoactives : usage simple, usage à risque, abus (ou usage nocif) et dépendance (7,8).

II.1 Usage simple et usage à risque

L'usage simple est non pathologique et est sans dommage, et désigne « une consommation ponctuelle ou régulière qui n'induit pas de dommage aux niveaux somatique, psychoaffectif et/ou social » contrairement à l'usage à risque qui s'effectue dans des situations risquées (grossesses, conduite de véhicule...) et pouvant, quant à lui, potentiellement provoquer des complications (8).

II.2 Abus ou usage nocif

Selon le DSM-IV, l'abus (ou l'usage nocif) d'une substance se définit comme « un mode de consommation inapproprié entraînant des conséquences indésirables, récurrentes et importantes » pour l'individu. Il est difficile de parler de pathologie car c'est un phénomène réversible lié à un comportement volontaire, mais qui, contrairement à l'usage simple et à l'usage à risque, est caractérisé par des conséquences visibles aux niveaux somatique, psychoaffectif et/ou social (7,8).

II.3 Dépendance

La dépendance s'installe plus ou moins progressivement selon la substance et se caractérise par une perte de contrôle de sa consommation. L'individu ne peut plus moduler sa consommation en fonction du contexte où elle se trouve.

Il existe deux composantes à la dépendance : la dépendance physique ou physiologique et la dépendance psychique ou psychologique (7-9).

II.3.1 Dépendance physique ou physiologique

La dépendance physique ou physiologique se développe à la suite d'une consommation répétée et excessive d'une substance psychoactive donnée. L'organisme s'habitue à la présence d'une certaine concentration de la substance. Elle se caractérise par l'apparition d'une tolérance favorisant l'augmentation du dosage de la substance afin de retrouver les mêmes effets qu'auparavant, et l'existence d'un syndrome de sevrage, se manifestant par des symptômes physiques spécifiques de la substance consommée, à sa diminution ou à son arrêt (8,10,11).

II.3.2 Dépendance psychique ou psychologique

La dépendance psychique ou psychologique se rapporte au besoin irréprensible de se procurer et de consommer la substance (*craving* en anglais) afin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique. Elle peut entraîner une rechute même après plusieurs années d'abstinences (8,12,13).

II.4 Dépendance médicamenteuse ou pharmacodépendance

Dans le cas de la dépendance à une substance médicamenteuse, il est difficile de distinguer l'usage, de l'abus et de la dépendance.

Nous pouvons donc définir deux cas de figures dans le développement d'une dépendance à un médicament antalgique opioïde :

- Le médicament a été initialement pris pour traiter une douleur dans le cadre d'une prescription médicale et la dépendance s'est installée progressivement.
- Le médicament a directement été détourné de son usage initial qui n'est pas établie dans les recommandations (14)

II.5 Addiction

Elle se définit comme étant « une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsif de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives ».

Le contexte d'utilisation du terme « dépendance » ou du terme « addiction » est flou.

Selon certains, l'addiction ne se référerait qu'à la composante comportementale de la dépendance alors que d'autres les confondent (7,14).

Pour simplifier, le DSM-V regroupe l'abus, l'addiction et la dépendance sous la dénomination « trouble de l'usage de substances », lui-même intégré dans un chapitre « troubles liés aux substances » lui-même également intégré dans un chapitre général « troubles addictifs ».

Ainsi les troubles liés à l'usage de substances peuvent survenir lors d'une « utilisation d'une substance à des fins non conformes aux prescriptions juridiques ou médicales, comme lors de l'utilisation non médicale de médicaments sur ordonnance » et ils impliquent des processus comportementaux dans lesquels les individus persistent à consommer la substance, qu'elle soit légale ou non, malgré les problèmes engendrés par son usage (7-10,13,15).

III. MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE LA DEPENDANCE

III.1 Généralités

La dépendance à une substance n'est pas uniquement liée au produit mais est également liée à un dérèglement du fonctionnement du cerveau. Elle démarre principalement avec le plaisir généré par la substance psychoactive puis on observe une réorganisation des mécanismes de la gestion du plaisir, de la souffrance et des émotions dans le cerveau.

Le principal système mis en cause dans le cerveau est le système dopaminergique mésocorticolimbique qui est le système de récompense et de punition (16).

III.2 Système de récompense

III.2.1 Rôle de la dopamine

C'est un neurotransmetteur clé du système de récompense. Elle nous permet de ne pas mourir de faim et de préserver l'instinct de survie en associant un comportement à un plaisir ou une satisfaction.

Ainsi les récompenses naturelles telles que les aliments, boissons, activité sexuelle... modifient la transmission dopaminergique. Le seuil dopaminergique augmente dans l'anticipation de la récompense et retourne à un état basal lors de l'obtention de la récompense. L'absence de ce seuil fait que l'activité est inférieure au seuil entraînant anxiété, mal-être et irritabilité (16-18).

III.2.2 Circuit dopaminergique mésocorticolimbique

On distingue deux entités dans le circuit de récompense mésocorticolimbique : le circuit mésolimbique et le circuit mésocortical.

III.2.2.1 Circuit mésolimbique

Il est constitué d'un ensemble de neurones dopaminergiques situés dans l'ATV (Aire Tegmentale Ventrale) qui projette vers la structure du noyau limbique constitué du noyau accumbens.

Ce circuit projette vers l'amygdale qui va évaluer la caractéristique plaisante ou non d'un comportement, et vers l'hippocampe qui va enregistrer le souvenir associé au comportement.

C'est la composante hédonique (c'est-à-dire du plaisir conféré par le comportement) du système de récompense.

Ce circuit est donc impliqué dans l'effet du renforcement, de la mémoire et des réponses conditionnés (au manque, besoin, affection) (16,18,19).

III.2.2.2 Circuit mésocortical

Il est également constitué d'un ensemble de neurones dopaminergiques situés dans l'ATV.

Mais au lieu de projeter ses neurones vers le noyau limbique, celui-ci projette vers le cortex préfrontal impliqué dans la prise de décision et les conséquences cognitives de l'imprégnation émotionnelle (recherche compulsive au détriment des autres intérêts).

Ce circuit est donc la composante cognitive du système de récompense.

La libération de dopamine est en lien avec la libération d'autres neurotransmetteurs endogènes comme la sérotonine ou les endorphines qui jouent un rôle dans la sensation de bien-être et d'antalgie, le tout contrôlé par divers neurotransmetteurs comme le GABA inhibiteur et le glutamate excitateur (Figure 1) (16,18,19).

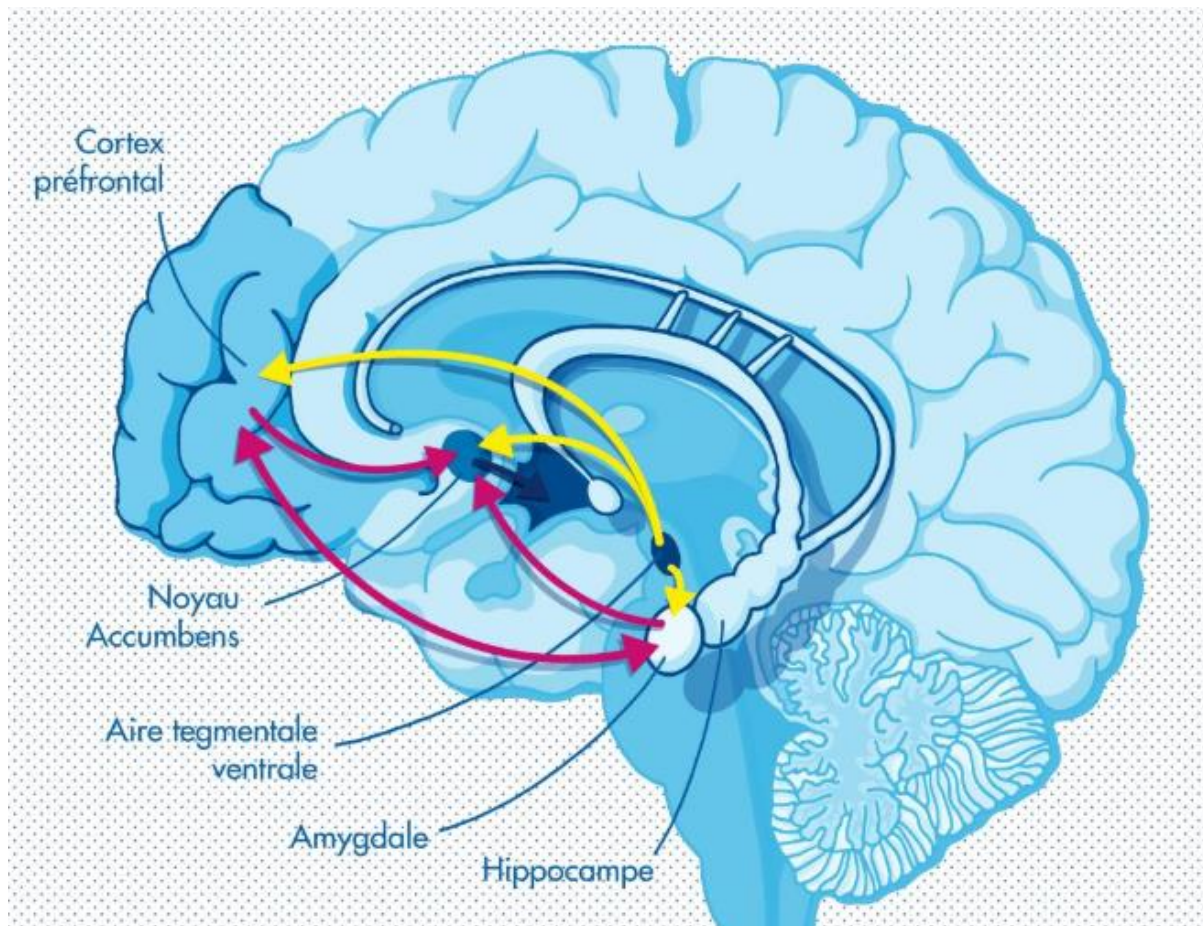


Figure 1 : Schéma du circuit de récompense avec en jaune la dopamine, en rouge le glutamate et en bleu le GABA (20).

III.3 Installation de la dépendance

III.3.1 Renforcement positif

Le rôle du système mésocorticolimbique est de repérer les conséquences inattendues et positives d'un nouveau comportement dans un nouveau contexte. La notion de nouveauté est très importante.

A chaque fois qu'il y a un nouveau comportement, cela induit une réponse positive du système mésocorticolimbique qui libère de la dopamine, ce qui engendre un signal d'apprentissage nous poussant à répéter ce comportement dans un même contexte.

De ce fait, la prise d'une substance toxicomanogène entraîne une libération de dopamine dans le noyau accumbens, ce qui va activer le système de récompense et induire un effet de bien-être.

Ce stimulus agréable va favoriser la répétition, l'impulsion, afin de retrouver cet état.

L'acte est spontané, irrésistible, dénué de culpabilité et d'anxiété : c'est le renforcement positif (ou effet renforçant) (12,18).

La substance exogène va donc usurper l'action de molécules endogènes produites par le cerveau (notamment les endorphines) entraînant une perturbation de l'équilibre interne.

En cas de consommation régulière de la substance, le cerveau essaie de s'adapter et de recréer un équilibre, on parle d'état de fausse homéostasie. Au niveau cellulaire, cette adaptation se traduit par une désensibilisation des récepteurs et une diminution de la libération de neurotransmetteurs endogènes. Il faudra une dose plus importante de ladite substance pour provoquer les mêmes effets qu'auparavant. De plus, le circuit cortical (cortex préfrontal) ne fonctionne plus et n'interagit plus avec les autres structures liées à la récompense, la motivation et la mémoire. On va alors survaloriser le besoin en cette substance entraînant une augmentation de la motivation à se procurer la substance et un envahissement des circuits de la mémoire. Le cerveau est alors hypersensibilité à la substance et aux stimuli environnementaux associés : c'est la dépendance (Figure 2) (16,18,19).

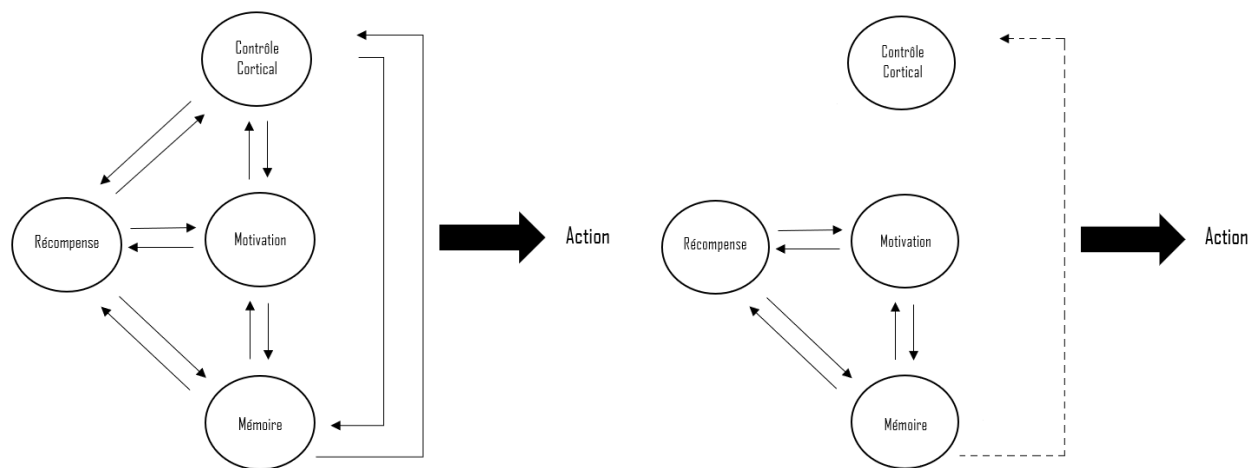


Figure 2 : Fonctionnement du circuit cortical dans un cerveau non-dépendant (à gauche) et dans un cerveau dépendant (à droite) (16,19). Le contrôle cortical correspond à celui effectué par le cortex pré-frontal qui est absent lors d'une dépendance.

III.3.2 Renforcement négatif

Lorsque la dépendance est installée et d'intensité importante, la prise de la substance n'a plus pour but de retrouver un état de bien-être mais un état de normalité. Le stimulus induit par la prise de la substance va permettre de soulager un état désagréable. Elle va entraîner la répétition et la compulsion. L'acte est réprouvé, impératif, anxieux et empreint de culpabilité : c'est le renforcement négatif (12,18).

Lors des premières consommations et de l'installation de la dépendance, l'état mental et le renforcement positif sont majoritairement présents. Le principal effet induit est une sensation de bien-être (figure 3) (21).

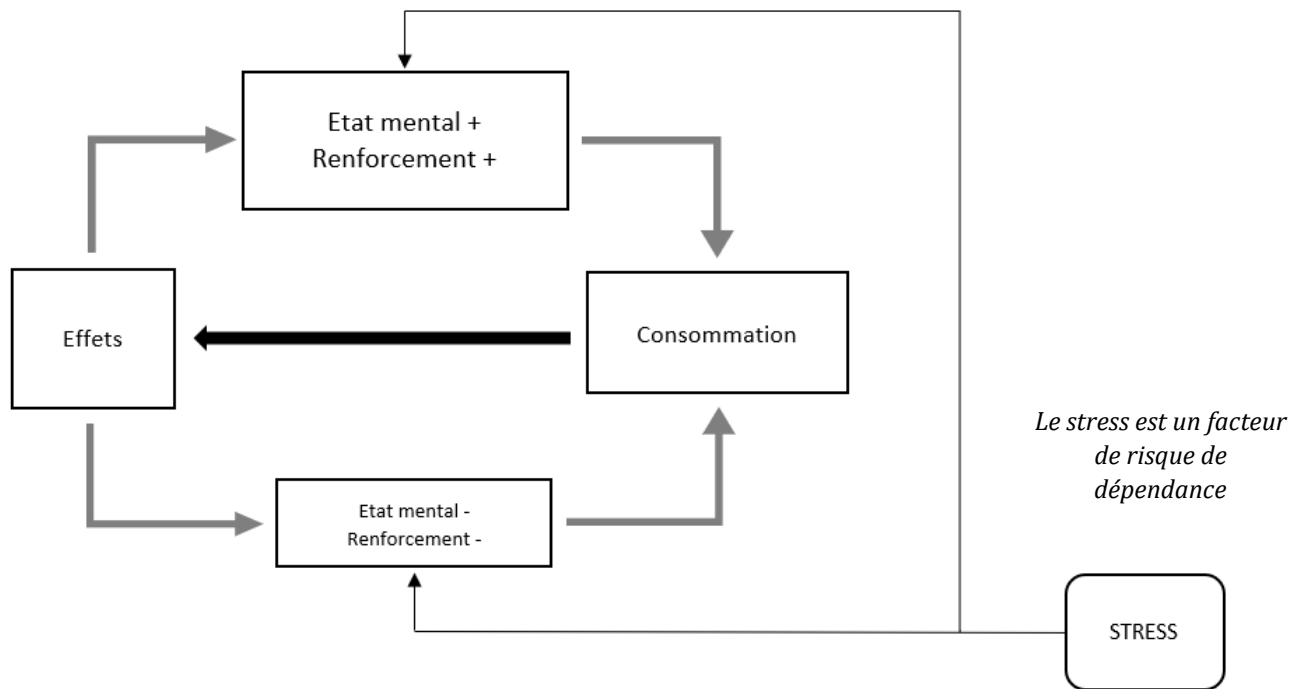


Figure 3 : Représentation de l'état mental et du renforcement au début des consommations et de l'installation de la dépendance (21).

Plus la dépendance s'installe plus le renforcement et l'état mental positif s'effacent au profit d'un renforcement et d'un état mental négatif (figure 4) (21).

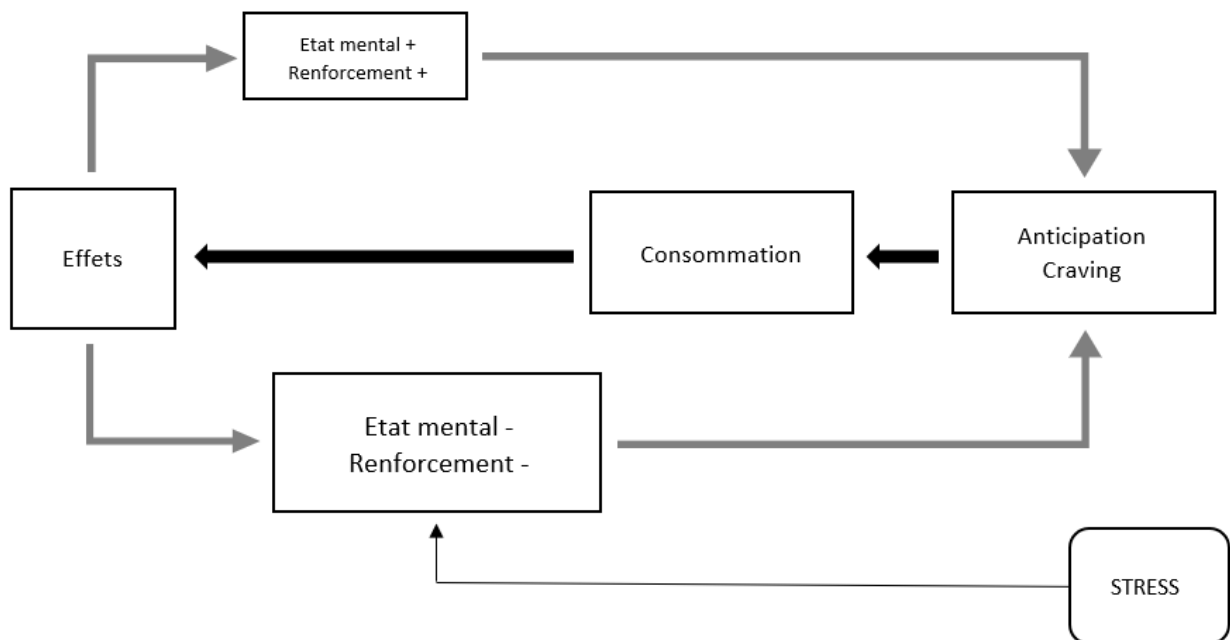


Figure 4 : Evolution de l'état mental et du renforcement au fil du temps (21).

Lorsque la dépendance est bien installée, seul le renforcement et l'état mental négatif subsistent. La prise de la substance n'a plus qu'un seul objectif pour l'individu : revenir à un état « normal » ou « d'équilibre ». C'est-à-dire que la substance n'apporte plus les effets de bien-être initiaux, elle permet juste de se sentir dans un état « normal » à défaut de se sentir « mal » (figure 4, 5 et 6)(21).

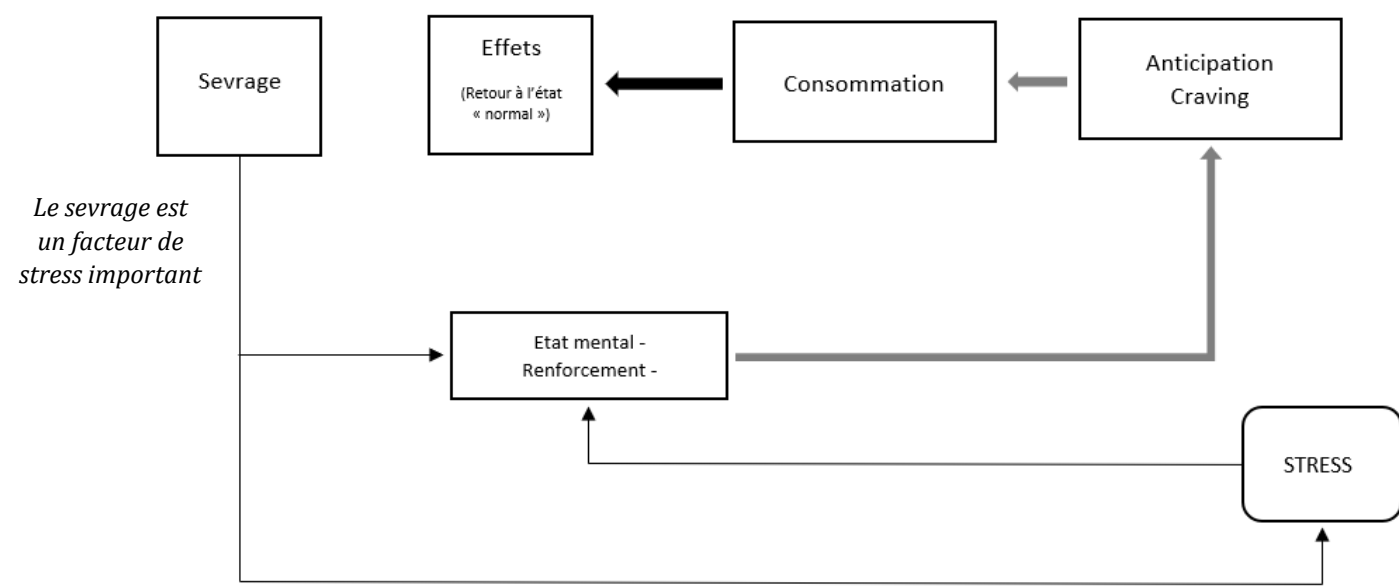


Figure 5 : Etat mental et renforcement lors d'une dépendance installée (21).

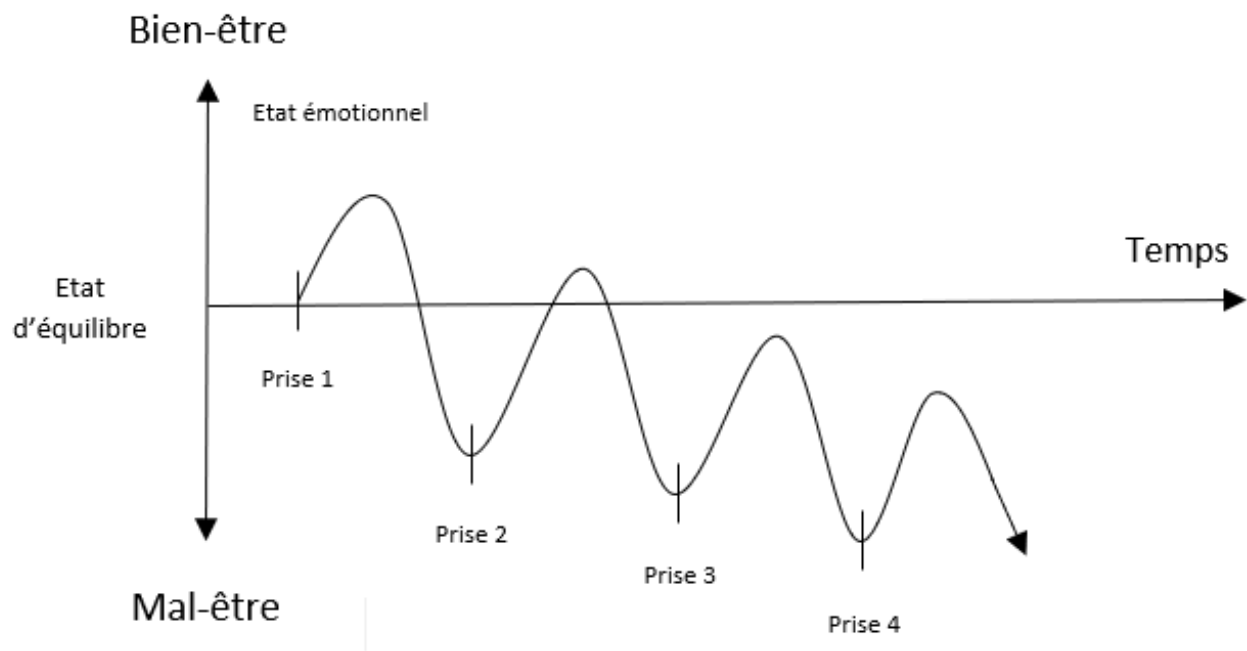


Figure 6 : Evolution de la corrélation entre prise de la substance et effet sur l'état émotionnel au fur et à mesure de l'installation de la dépendance dans le temps (22).

IV. DEPENDANCE AUX ANTALGIQUES OPIOÏDES

IV.1 Généralités sur les opioïdes

Un antalgique ou analgésique « qualifie ou désigne une substance qui s'oppose à la perception de la douleur » soit en diminuant soit en abolissant cette perception, et ce sans entraîner une perte de conscience ou la perte d'autres sensations.

Les antalgiques se différencient donc des anesthésiques centraux par l'absence de perte de conscience et des anesthésiques périphériques par l'absence de diminution de l'ensemble des sensations.

Les antalgiques sont classés par paliers d'activité qui sont au nombre de 3 :

1/ Palier 1 : antalgiques non morphiniques ou (appelés à tort) périphériques.

Exemple : paracétamol, acide acétylsalicylique, néfopam

2/ Palier 2 : antalgiques opioïdes faibles

Exemple : codéine, tramadol, poudre d'opium...

3/ Palier 3 : antalgiques opioïdes forts

Exemple : morphine, oxycodone, fentanyl...

NB : D'un point de vue clinique, le néfopam est classé dans le palier 2, mais selon l'OMS, il est classé dans le palier 1.

Nous ne traiterons cependant pas des antalgiques de palier 1 car n'entraînant pas de pharmacodépendance.

La majorité des médicaments antalgiques opioïdes sont des agonistes. Leurs effets sont dû à la stimulation de récepteurs opioïdes qui sont au nombre de trois : μ (mu) OP3, κ (kappa) OP2 et δ (delta) OP1. Ce sont des récepteurs couplés à des protéines G.

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) sont un groupe de récepteurs constitués d'acides aminés traversant plusieurs fois la membrane. Ils forment une cavité et sont constitués d'un site de liaison pour un ligand exogène ou endogène. L'association d'un ligand avec un effet agoniste induit un changement de conformation du RCPG qui lui permet d'interagir avec une protéine G (protéine liant les nucléotides guanyliques) qui va modifier l'activité d'une enzyme ou d'un canal ionique.

Il existe plusieurs types de protéines G. Par exemple le type « i » : l'effecteur est l'adénylate cyclase et son effet est l'inhibition de cette enzyme ; « s » : l'effecteur est l'adénylate cyclase et son effet est l'activation de cette enzyme ; et « q » : l'effecteur est la phospholipase C et son effet est l'activation de cette enzyme.

Les récepteurs aux opioïdes sont des RCPG couplés à une protéine G de type « i ».

Leur activation par des opioïdes entraîne donc une diminution de la quantité d'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) produite par diminution de l'activité de l'adénylate cyclase. L'activité et l'efficacité de ces antalgiques sont dépendantes de leur sélectivité pour ces récepteurs, de la différence génétique interindividuelle de ces récepteurs et de leur système enzymatique.

Avec les antalgiques opioïdes, nous obtiendrons donc une antalgie spinale, supra-spinale et périphérique. Cependant d'autres effets peuvent survenir et seront à l'origine d'effets indésirables que nous appellerons effets indésirables classiques des morphiniques et seront fonction du réceptogramme des molécules (Tableau I) (23–25).

	μ (mu) OP3	κ (kappa) OP2	δ (delta) OP1
Antalgie supra-spinale	+++	-	-
Antalgie spinale	++	+	++
Antalgie périphérique	++	++	-
Dépression respiratoire	+++	-	++
Myosis	++	+	-
Diminution de la motilité gastro-intestinale et stimulation de la trigger zone (constipation, nausées, vomissements)	++	+	++
Rétention urinaire	++	-	++
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	+++	-
Sédation	++	++	-
Dépendance physique	+++	+	-

Tableau I : Activité antalgique et effets indésirables en fonction des récepteurs stimulés (24,26).

IV.1.1 Antalgiques opioïdes faibles : palier II

En 2017, les antalgiques opioïdes faibles représentaient 20 % des antalgiques consommés en France derrière les antalgiques non opioïdes (78 %). Leur consommation a nettement diminué à la suite du retrait du marché des spécialités associant dextropropoxyphène/paracétamol en 2011.

Cependant la consommation des autres antalgiques opioïdes faibles est en hausse selon un rapport de l'ANSM (27).

IV.1.1.1 Codéine (ou O-méthylmorphine)

C'est une prodrogue, c'est-à-dire une substance pharmacologiquement inactive nécessitant d'être métabolisée sous l'action d'une enzyme du cytochrome P450 pour être active. L'isoforme 2D6 entraîne une déméthylation de la codéine en morphine active agoniste des récepteurs μ (OP3) (majoritairement) et dans une moindre mesure des récepteurs κ (OP2) et δ (OP1). Cette enzyme est sujette à polymorphisme et sera à l'origine, en fonction des individus, d'une métabolisation plus ou moins rapide de la codéine en morphine, ce qui constituera donc un facteur d'échec thérapeutique ou d'apparition d'effets indésirables. La co-administration de molécules inhibitrices ou inductrices interagissant avec le cytochrome P450 2D6 expose à un risque d'interactions médicamenteuses.

Son pouvoir antalgique est 5 à 10 fois inférieur à celui de la morphine avec un réceptogramme et des effets indésirables comparables.

On la retrouve notamment seule dans le « traitement symptomatique de la toux sèche chez l'enfant et l'adolescent de plus de 12 ans » sous la spécialité Paderyl[®], mais surtout en association avec le paracétamol, avec lequel elle agit de façon synergique, indiquée chez les patients âgés de plus de 12 ans pour le traitement des douleurs aiguës d'intensité modérée qui ne peuvent pas être soulagées par d'autres antalgiques comme le paracétamol ou l'ibuprofène utilisés seuls.

C'est un principe actif peu toxicomanogène, mais très utilisé par les toxicomanes pour pallier le manque en d'autres substances stupéfiantes (notamment héroïne) car facilement procurable (26,28-30).

Remarque : La codéine associée au paracétamol a vu sa consommation en ville augmenter de + 84 % de 2006 à 2014, avec une chute de 30 % entre 2016 et 2017 à la suite de l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017, stipulant que les conditions d'exonération des spécialités contenant, notamment de la codéine, soient supprimées, rendant sa prescription obligatoire. Ceci fit suite à de nombreux cas d'abus et d'usage détournés chez des adolescents et jeunes adultes (27).

IV.1.1.2 Tramadol

Le tramadol agit comme un agoniste des récepteurs μ (OP3) mais possède également des effets monoaminergiques centraux par inhibition de la recapture de sérotonine et noradrénaline.

Ces effets monoaminergiques participent à l'action antalgique du tramadol mais également à ses effets indésirables. Son activité antalgique est 5 fois moins puissante que la morphine orale.

C'est une molécule qui est métabolisée par le cytochrome p450 2D6 et 3A4. Il existe donc, à l'instar de la codéine, un polymorphisme génétique interindividuelle et une interaction avec les inhibiteurs et inducteurs du cytochrome P450.

Il induit, en plus des effets indésirables classiques des morphiniques, des effets monoaminergiques avec notamment un risque de convulsion par abaissement du seuil épileptogène, des céphalées/vertiges et un risque de syndrome sérotoninergique.

Il est commercialisé seul ou en association avec le paracétamol dans le « traitement des douleurs modérés à intenses chez l'adulte à partir de 15 ans » sous forme orale à libération immédiate ou à libération prolongée, sous forme injectable et sous forme buvable (26,31,32).

Remarque : en 2017 en France, en ville comme à l'hôpital, le tramadol était l'antalgique opioïde le plus consommé passant de 7,51 DDJ¹/1000 habitants/jour à 11.22 DDJ/1000 habitants/jour soit une augmentation de + 68 % entre 2006 et 2017. C'est aussi le plus notifié dans le réseau d'addictovigilance, et le plus impliqué dans les décès de l'enquête « Décès Toxiques par Antalgiques (DTA) » et le plus cité dans l'enquête « Ordonnances suspectes – indicateur d'abus possibles (OSIAP) » (s'en suit la codéine puis la poudre d'opium en association) (27).

IV.1.1.3 Poudre d'opium

Titree à 10 % (m/m) en morphine base anhydre en association avec le paracétamol et la caféine sous le nom de spécialité Lamaline[®], elle présente les effets indésirables classique des morphiniques et est indiquée dans le « traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée à intense et/ou ne répondant pas à l'utilisation d'antalgiques périphériques utilisés seuls ».

Dans la même indication, on la retrouve également associée au paracétamol dans la spécialité Izalgi[®]. Elle sont peu citées dans la littérature car uniquement commercialisée en France (33–35).

¹ DDJ signifie dose définie journalière et permet de mesurer la quantité de médicaments consommée par la population.

IV.1.2 Antalgiques opioïdes forts : palier III

Les antalgiques opioïdes forts représentent 2 % de la consommation d'antalgiques en France en 2017 et les utilisateurs sont plus âgées par rapport aux opioïdes faibles (avec un âge médian de 64 ans pour le palier III et 52 ans pour le palier II) (27).

IV.1.2.1 Morphine

La morphine est un agoniste puissant des récepteurs μ (OP3), et dans une moindre mesure, des récepteurs κ (OP2) et δ (OP1) (36).

La morphine orale est une référence parmi les morphiniques. En effet elle permet de réaliser des doses d'équianalgésies, c'est-à-dire que pour un ensemble de molécules, on a déterminé les dosages pour lesquels un même effet antalgique est provoqué.

Par exemple, 10 mg de morphine orale, en termes d'antalgie, équivaut à :

- Environ 60 mg de codéine (variable selon la variabilité interindividuelle)
- 50 mg de tramadol
- 100 mg de poudre d'opium
- 5 mg d'oxycodone
- 5 mg de morphine SC
- 3,33 mg de morphine IV
- Environ 100 μ g/jour de fentanyl transdermique (37)

Elle possède les effets indésirables classiques des morphiniques. C'est une molécule très toxicomanogène avec une action psychodysléptique expliquée par sa sélectivité pour les récepteurs κ (OP2) qui se manifeste sous la forme d'hallucinations, excitation et confusions majorées par la prise de psychotropes.

Elle est commercialisée seule sous forme orale à libération immédiate et à libération prolongée, sous forme de solution buvable, et sous forme de préparation injectable, dans le traitement des douleurs intenses et/ou rebelles aux antalgiques morphiniques de palier plus faible, notamment dans les douleurs d'origine néoplasique (24,36,38,39).

Remarque : la morphine (forme orale et injectable confondues) représente l'antalgique opioïde fort le plus consommé en France en 2017, et ce depuis 10 ans, avec 1.2 DDJ/1000 habitants/jour (27).

IV.1.2.2 Oxycodone

Elle possède le même réceptogramme que la morphine. Cependant elle possède une activité antalgique 2 fois plus puissante mais des effets indésirables comparables.

D'un point de vue pharmacocinétique, l'oxycodone est métabolisé par les cytochromes P450 3A4 et 2D6 générant des interactions médicamenteuses.

Elle est commercialisée seule sous forme orale à libération immédiate et à libération prolongée, et sous forme injectable dans le « traitement des douleurs sévères qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques opioïdes forts en particulier dans les douleurs d'origine cancéreuse » (40,41).

Remarque : en France en 2017, l'oxycodone était le 2^{ème} antalgique opioïde fort le plus consommé derrière le sulfate de morphine oral en ville et injectable à l'hôpital, et a vu sa consommation augmentée de + 738 % entre 2006 et 2017. Cette molécule est au centre d'un scandale aux Etats-Unis qui implique le laboratoire pharmaceutique Purdue Pharma accusé d'avoir favorisé la prescription d'oxycodone * par les médecins avec pour argument que cette molécule posait un risque minimal de pharmacodépendance comparé aux autres opioïdes (27,42).

IV.1.2.3 Fentanyl

C'est une molécule qui possède le même réceptogramme que la morphine. Elle possède donc les effets indésirables classiques des morphiniques, avec en plus des propriétés atropiniques se manifestant principalement par une sécheresse buccale, dyspepsie, sensations vertigineuses et céphalées.

C'est l'antalgique le plus puissant existant sur le marché avec une activité antalgique environ 100 à 160 fois plus puissante que la morphine orale.

Elle est le plus souvent prescrite sous forme de dispositifs transdermiques à action prolongée indiqués dans le traitement des douleurs chroniques sévères qui ne peuvent être correctement traitées par un antalgique opiacé, mais on la retrouve également sous forme transmuqueuse à action rapide indiqué dans le traitement des accès douloureux paroxystiques chez les patients recevant déjà un traitement de fond morphinique pour des douleurs chroniques d'origine cancéreuse (24,26).

Remarque : le fentanyl reste l'antalgique opioïde fort le moins utilisé en France en 2017. Il représente 25 % des opioïdes consommés en ville avec 0,678 DDJ/1000 habitants/jour. Aux Etats-Unis, le fentanyl et ses dérivés représentent un problème sanitaire majeur car celui-ci est responsable de 31,897 décès par overdose sur les 47 590 impliquant un opioïde en 2018 (27,43).

IV.2 Mécanisme

L'effet renforçant des opioïdes est induit par l'activation des récepteurs μ (OP3) et δ (OP1) au niveau du noyau accumbens et par l'activation des récepteurs pré-synaptiques μ (OP3) sur les neurones GABAergiques inhibiteurs au niveau de l'ATV. Or le GABA diminue la quantité de dopamine libérée, ainsi les opioïdes stimulent indirectement la libération de dopamine dans le système dopaminergique mésocorticolimbique en diminuant l'exocytose de GABA inhibiteur. On parle ici de stimulation indirecte des voies dopaminergiques mésocorticolimbiques.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation aigue des récepteurs aux opioïdes entraîne une diminution de l'activité de l'adénylate cyclase, activité à l'origine des effets antalgiques. Certaines études ont démontré qu'une stimulation chronique de ces récepteurs par un opioïde entraînait un découplage du récepteur avec sa protéine G, avec pour conséquence une augmentation de la production d'AMPc intracellulaire par augmentation de l'activité de l'adénylate cyclase. Cette modulation de la production d'AMPc serait à l'origine de la diminution des effets antalgiques des opioïdes et du développement de la tolérance et de la dépendance physique.

Il a également été démontré que cet effet est majoritairement dû à la stimulation des récepteurs μ (OP3). Ainsi les agonistes puissants des récepteurs μ (OP3), tels que la morphine et le fentanyl, sont ceux qui induisent le plus d'effets renforçants. Ce sont donc ces récepteurs qui sont principalement responsables du phénomène de tolérance et de dépendance induit par les opioïdes (18,44-46).

IV.3 Prévalence

En 2015, on estimait à 17,1 % la proportion des Français ayant été traités par antalgiques opioïdes faisant l'objet d'un remboursement. Ce qui permet donc d'estimer à 9 966 944 le nombre de patients ayant reçu un antalgique opioïde sur une prescription médicale (27).

Entre 2006 et 2017, la consommation d'antalgiques opioïdes en France a fortement augmenté. Les modalités de prise en charge et la surveillance accrue par les prescripteurs a permis de maîtriser cette consommation et a évité une crise sanitaire de même ampleur qu'aux Etats-Unis.

Cependant une augmentation de troubles de l'usage a été observée, de même pour les cas d'intoxication et de décès liés à leur utilisation. Cette problématique de dépendance touche surtout les patients utilisant initialement les antalgiques opioïdes pour soulager une douleur et qui par la suite ont développés une dépendance (27).

La prévalence exacte de la dépendance aux opioïdes dans la population générale est difficilement évaluable. En raison de l'hétérogénéité des échantillons et des critères diagnostics. Les résultats sont très hétérogènes et varient de 0 à 50 %. Pour certains, la prévalence de la dépendance chez les patients douloureux chroniques non-cancéreux correspond à celle observée dans la population générale, c'est-à-dire 16 % (14).

IV.4 Facteurs de risque

IV.4.1 Généralités

La dépendance à une substance est la résultante d'une interaction entre trois facteurs : le produit, l'individu et l'environnement (Figure 7).

IV.4.1.1 Facteurs de risque liés au produit

Différentes caractéristiques de la substance consommée vont constituer des facteurs de risque de dépendance. Ainsi les propriétés pharmacologiques et la voie d'administration (plus particulièrement la voie pulmonaire et intraveineuse) vont jouer sur le risque de développer une dépendance à une substance. On considère que plus le délai d'action d'une substance est court plus le risque de dépendance est important, et plus son intensité le sera également. La pureté du produit, sa réglementation, son coût et sa disponibilité influencent également le risque de dépendance. En effet, une substance facilement accessible, disponible en quantité suffisante et bon marché influencera ce risque (14,18).

IV.4.1.2 Facteurs de risques liés à l'individu

Les usagers de substances toxicomanogènes ne sont pas tous égaux face au risque de développer une dépendance, ce qui suggère donc qu'il existe des facteurs de variabilité interindividuelle. L'âge de début de consommation, le genre, le vécu, le tempérament et les comorbidités psychiatriques influencent le risque de dépendance et/ou d'abus à une substance. Par exemple, une faible estime de soi ou un niveau élevé de recherche de sensations constituent des facteurs de risques.

Parmi les facteurs individuels nous retrouvons également le terrain génétique. Il n'existe pas de gène spécifique de la dépendance mais différents gènes qui, en fonction de la substance consommée, vont favoriser ou non le potentiel toxicomanogène de la substance.

Par exemple, le polymorphisme des enzymes du métabolisme de l'alcool (alcool déshydrogénase et acétaldéhyde déshydrogénase) va influencer les effets (vécus comme positifs ou négatifs) produits par sa consommation. Il en est de même avec les opioïdes. On sait également que certains facteurs environnementaux (stress, vécu personnel...) peuvent se traduire par des modifications épigénétiques (modifications de l'expression de certains gènes induites par l'environnement) (14,46-48).

IV.4.1.3 Facteurs de risque liés à l'environnement

Les facteurs de risques liés à l'environnement sont les facteurs socio-économiques (précarité, marginalisation...), socio-culturels (la représentation de la substance dans une société donnée...), et familiaux (habitudes de consommations, acceptation ou rejet de la consommation, conflits...).

Le rôle des pairs, avec notamment la volonté d'appartenance à un groupe, est un facteur très important surtout lors de l'adolescence et les études supérieures, et peut favoriser la consommation d'une substance et donc de la dépendance (14,18).

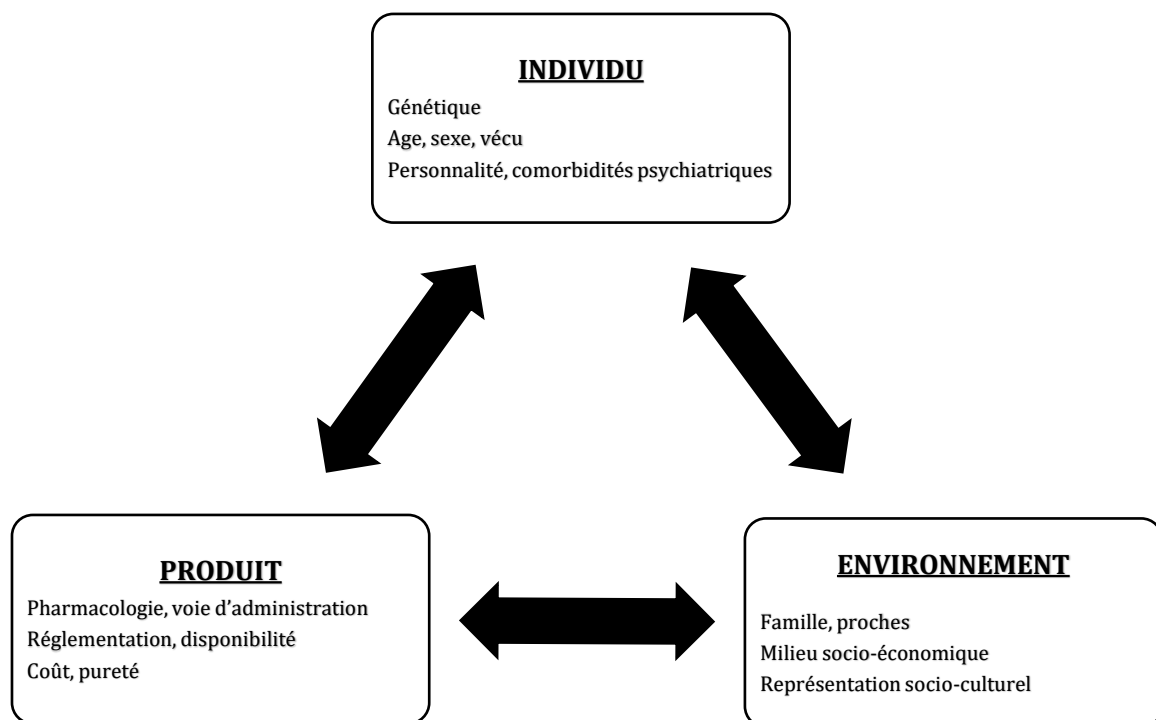


Figure 7 : Interactions entre les facteurs de risques liés à l'individu, à l'environnement et au produit (49).

IV.4.2 Facteurs de risque de dépendance aux opioïdes

Plusieurs facteurs de risques d'abus et de dépendance aux opioïdes ont été déterminé chez les patients traités pour des douleurs chroniques non cancéreuses.

IV.4.2.1 Age

Certaines études ont rapporté le fait que progresser dans l'âge diminuait la prévalence d'abus et de dépendance aux opioïdes et constituait donc un facteur protecteur.

En effet, d'après une étude de cohorte rétrospective d'une durée de 36 mois portant sur 644 patients souffrant d'arthrose (âge moyen de 63 ans) aux Etats-Unis d'Amérique, la prévalence était de 3 %. Dans une autre étude portant sur 15 160 anciens combattants recevant des médicaments opioïdes, moins de 1% des patients âgés de 60 ans ou plus par rapport à 4% des moins de 60 ans ($p < 0,001$) avaient reçu un diagnostic d'abus d'opioïdes ou de dépendance.

Une autre étude stipule qu'une exposition précoce à l'abus de substances psychoactives (avant l'âge de 13 ans) augmente ce risque (50,51).

IV.4.2.2 Sexe

Il ne semble pas y avoir de différence significative concernant la prévalence d'abus et de dépendance aux opioïdes entre les hommes et les femmes. Cependant les schémas comportementaux d'abus et de dépendance diffèrent. Chez les femmes, ceux-ci s'inscrivent plus dans un contexte de détresse émotionnelle et affective, alors que chez les hommes, le contexte de polyconsommation est principalement retrouvé (52).

IV.4.2.3 Comorbidités psychiatriques

L'existence d'une comorbidité psychiatrique augmente le risque d'abus et/ou de dépendance aux opioïdes. Par exemple, dans une étude menée sur 196 patients dans lesquels 96 % prenaient des opioïdes, la dépression était fréquente. Le score CES-D² moyen était de 23,6 dont 74 % des patients présentaient une dépression et 54 % une dépression grave. De plus, il a été démontré que l'existence simultanée de plusieurs pathologies psychiatriques augmentait significativement ce risque (53).

² La Center for Epidemiologic Studies Depression Scale a été développée par le Center for Epidemiological Studies (CES) du National Institute of Mental Health (NIMH). Il s'agit d'un auto-questionnaire s'adressant à des patients d'un âge supérieur ou égal à 18 ans. Dans ce questionnaire le sujet évalue à quelle fréquence celui-ci a ressenti les symptômes souvent retrouvés dans la dépression.

IV.4.2.4 Craving

Le craving vient de l'anglais « to crave » qui signifie « avoir envie » et se définit comme étant un « besoin impérieux de quelque chose ». En addictologie, ce terme représente un besoin irréprensible, qui s'impose à l'individu, de consommer une substance.

Il constitue un des symptômes permettant de faire le diagnostic du syndrome de dépendance à une substance, cependant il n'est pas toujours présent et n'est pas nécessaire à l'établissement de ce diagnostic. C'est aussi un des symptômes du syndrome de manque aigu pouvant persister après le sevrage d'une substance et il constitue donc un facteur de risque important de rechute (54-56).

IV.4.2.5 Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux ont une double influence sur le risque d'abus et/ou de dépendance.

D'une part il existe un facteur génétique (facteur individuel) via la transmission de gènes dont ceux codant pour les cytochromes P450. En effet, le polymorphisme des enzymes du cytochrome P450, et plus particulièrement de l'isoforme 2D6, joue un rôle aussi bien sur la sensibilité aux opioïdes que sur le métabolisme de ces derniers. Exemple de la codéine : un métaboliseur lent va moins bien transformer la codéine en morphine active et n'aura donc pas ou peu d'effets psychoactifs.

D'autre part un contexte familial (facteur environnemental) défavorable favorise l'installation de troubles liés à l'usage d'une substance, ce qui est également le cas de l'influence d'un groupe d'amis ou de pairs. Les individus dont les proches consomment des substances psychoactives ont un risque plus élevé de développer ces troubles que les autres (18,57).

IV.4.2.6 Autres antécédents

Cela concerne les antécédents de traumatisme psychique (maltraitance, abus sexuel...), de troubles du comportement alimentaire et d'automédication (58).

IV.4.2.7 Intensité de la douleur

Le lien entre la dépendance et l'intensité de la douleur n'est pas clairement établi. Certains suggèrent que les patients consommant de façon abusive les antalgiques opioïdes ont un seuil douloureux plus bas (54). C'est pour cela que la notion de « pseudo-addiction » concernant les opioïdes a été établie (14).

IV.4.3 Notion de « pseudo-addiction » aux opioïdes

Depuis 1989, la notion de pseudo-addiction a fait son apparition aux Etats-Unis dans la littérature médicale. Elle se définit comme un syndrome iatrogène qui imite les symptômes comportementaux de la toxicomanie chez des patients recevant des doses insuffisantes d'antalgiques opioïdes. Elle nous permet de distinguer les individus dits « addict », des individus dits « pseudo-addict ».

Un individu « pseudo-addict » utiliserait l'antalgique opioïde dans le but de soulager la douleur, alors qu'un individu « addict » l'utiliserait plutôt dans le but d'obtenir d'autres effets que l'effet antalgique (euphorie, hallucination, etc...). La différence vient de l'objectif du comportement.

Cependant il est difficile d'en faire la distinction car les comportements produits dans la recherche de la substance sont difficilement discernables. La disparition du comportement motivant l'usage permettrait de faire le diagnostic différentiel entre « pseudo-addiction » et « addiction ».

Dès lors, les critères diagnostique du DSM-IV et du CIM-10 (Classification statistique Internationale des Maladies et problèmes de santé connexes) concernant la dépendance aux opioïdes ne seraient pas adaptés aux patients douloureux chroniques (59).

V. MODALITES DE PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE DEPENDANCE AUX OPIOÏDES

V.1 Généralités

La dépendance aux opioïdes se manifeste par un ensemble de signes autant physiques que psychologiques dont la présence permet de déterminer si un individu est dépendant ou non à un antalgique opioïde.

Comme nous avons pu le voir précédemment, la prise chronique d'opioïdes entraîne la mise en place de mécanismes de compensation dont le principal est l'augmentation de la production d'AMPc par découplage du récepteur à sa protéine G s'opposant aux effets des opioïdes et favorisant le développement d'une tolérance et d'une dépendance.

L'absence de la substance entraîne un état d'hyperexcitabilité neuronale qui se traduira par un syndrome de sevrage.

Il est nécessaire d'établir le diagnostic du syndrome de dépendance avant de diagnostiquer et de prendre en charge le syndrome de sevrage aux opioïdes.

V.2 Critères diagnostics du syndrome de dépendance

V.2.1 Selon le DSM-V

La version 5 du DSM, établie en 2013, regroupe le diagnostic d'abus et de dépendance à une substance du DSM-IV en un seul diagnostic de « trouble de l'usage de substances ». Ainsi pour chaque substance, les critères d'intoxication, de sevrage et des troubles provoqués sont décrits.

Les critères généraux sont définis comme suit :

Mode d'utilisation inadapté d'un produit conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de deux (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de douze mois :

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

Présence de 2 à 3 critères : ADDICTION LÉGÈRE.

Présence de 4 à 5 critères : ADDICTION MODÉRÉE.

Présence de 6 critères ou plus : ADDICTION SÉVÈRE (60).

V.2.2 Selon le CIM-10

Contrairement au DSM-V, seul 6 critères sont décrits.

Il est nécessaire d'avoir au moins 3 des 6 critères en même temps au cours de la dernière année pour poser un diagnostic de syndrome de dépendance :

1. *Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive.*
2. *Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation).*
3. *Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.*
4. *Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré.*
5. *Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.*
6. *Poursuite de la consommation de la substance malgré ses conséquences manifestement nocives. On doit s'efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s'il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives (7).*

V.3 Critères diagnostic du syndrome de sevrage aux opioïdes

Un syndrome de sevrage se caractérise par un ensemble de symptômes de gravité variable.

Ces symptômes surviennent lors d'une diminution ou lors de l'arrêt complet d'une substance psychoactive qui a été consommée de manière prolongée, répétée et parfois importante.

Il s'accompagne généralement de signes physiques mais également de signes psychiques (notamment le craving) (61).

Le DSM-V a établi des critères permettant de diagnostiquer un syndrome de sevrage spécifique aux opioïdes :

A. L'une ou l'autre des circonstances suivantes :

- a. Arrêt ou réduction d'une utilisation d'opioïdes qui a été massive et prolongée (au moins plusieurs semaines).*
- b. Administration d'un antagoniste opioïde après une période d'utilisation d'opioïdes.*

B. Au moins 3 des manifestations suivantes se développant de quelques minutes à quelques jours après le critère

A.

- a. Dysphorie*
- b. Nausées ou vomissements*
- c. Myalgies*
- d. Larmoiement ou rhinorrhée*
- e. Mydriase, chair de poule (pilo-erection) ou sueurs*
- f. Diarrhée*
- g. Bâillements*
- h. Fièvre*
- i. Insomnie*

C. Les symptômes du critère B causent une souffrance significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental, incluant une intoxication ou un syndrome de sevrage à une autre substance (62).

Ainsi, le syndrome de sevrage est l'indicateur majeur d'une dépendance à une substance. Une fois le diagnostic de syndrome de dépendance aux opioïdes posé, il nous est possible de proposer au patient une prise en charge médicale adaptée (61).

V.4 Prise en charge du syndrome de dépendance aux opioïdes

Il existe un large consensus quant à la prise en charge pluridisciplinaire du syndrome de dépendance aux opioïdes. De ce fait, tous les auteurs recommandent la coordination entre les différents acteurs de soins existants, et ce plus particulièrement au sein de réseaux de soins. Ils ne doivent pas être perçus comme des réseaux autoritaires imposant une prise en charge particulière. Leur but est de favoriser une prise en charge globale et cohérente du patient.

La demande de sevrage par le patient est particulière. Celle-ci vient d'une prise de conscience, d'une impuissance à se défaire seul de la substance. De ce fait il s'agit d'une opportunité qui se doit d'être saisie par le soignant. Celui-ci devra s'imposer en tant que tel avec le patient sans que l'entretien ne soit dénué d'une certaine empathie. Le but étant donc de créer une relation thérapeutique dans laquelle le patient doit avoir accès facilement et rapidement aux soignants auprès desquels il a effectué sa démarche. Ainsi dans un contexte de dépendance, le soignant doit créer une « alliance thérapeutique » (63).

V.4.1 Evaluation globale du patient

V.4.1.1 Evaluation de la dépendance

L'histoire de la relation entre le patient et le produit doit être évaluée. Le praticien devra tenir compte de l'histoire familiale et personnelle du patient aussi bien en explorant le début de la consommation (circonstances et date de la première consommation) que du parcours dans sa globalité (moments de prise, voies d'administration, détournement, dose maximale...) (63).

V.4.1.2 Evaluation sociale

Le pronostic au long cours est notamment conditionné par la situation socio-familiale. Ainsi l'évaluation de la situation du patient est indispensable. Il est nécessaire de déterminer la présence de l'entourage, leur compréhension, leur compétence et leur adhésion au projet de soin réalisé par le patient.

Mais il convient également de s'enquérir de la situation financière, judiciaire, de la présence d'une couverture sociale, de la formation et de l'insertion professionnelle du patient et de l'entourage (63).

V.4.1.3 Evaluation clinico-biologique

Il est indispensable d'effectuer un examen clinico-biologique du patient. Non seulement pour prendre en charge les possibles comorbidités (infectieuses, psychiatriques) et l'état physique du patient (état nutritionnel, état général...) mais également pour permettre l'élaboration d'un parcours de soin personnalisé.

Il est également nécessaire d'évaluer des facteurs prédictifs péjoratifs : antécédents d'overdose, comorbidités psychiatriques pouvant décompenser lors du sevrage, échec d'un précédent sevrage, entourage absent ou peu présent, douleurs pouvant s'exacerber... et les contre-indications au sevrage : isolement socio-familial, non-adhésion de l'entourage, polyconsommation, grossesse... (63,64).

V.4.1.4 Evaluation de la démarche

Le praticien devra évaluer les variables qui ont motivé la demande :

- But recherché : abstinence ? diminution des doses ? passage par une substitution ?
- Motivation de la demande : pression de l'entourage ? injonction judiciaire ? personnelle ?
- Le produit : opioïde ? traitement de substitution ?
- Moment de la demande : il n'existe pas de moment plus indiqué qu'un autre. Il sera fonction de la situation socio-professionnelle, familiale et de la présence éventuelle de comorbidités et de codépendances (63).

Il existe un outil permettant de déterminer à quel stade se situe le patient dans sa démarche : le cycle de Prochaska et Di Clemente. Décrit en 1970 par ces deux psychologues, ce modèle transthéorique du changement est un modèle d'approche comportementale qui permet au soignant de se référer, lors de l'entretien avec le patient, à différents stades du changement. A chaque stade correspond une approche. Le soignant pourra adapter son discours en fonction du comportement du patient et amorcer le passage vers le stade de changement suivant.

1. Pré-contemplation

Pouvant être également appelé la phase « lune de miel », le patient n'a pas conscience des effets de son comportement et ne ressent que les effets positifs de sa consommation. Ce stade est empreint de déni, d'évitement, le patient est résistant et non motivé au changement.

Le soignant devra transmettre des informations au patient dans un but de réduction des risques.

2. Contemplation

Ce stade est empreint d'ambivalence. C'est le début du changement. Le patient envisage une modification de son comportement mais reste hésitant. Il ne perçoit plus aussi bien les effets positifs de sa consommation qu'auparavant.

Le soignant devra favoriser la réflexion du patient sur le changement de son comportement et ceci en renforçant sa motivation. Il s'appuiera notamment sur la balance risques/avantages de la consommation ainsi que sur les effets que celle-ci a sur les valeurs du patient (socio-professionnels, familiaux, ...).

3. Décision

A ce stade, le patient veut amorcer un changement. Il ne ressent plus les effets positifs de sa consommation et se rend compte du risque possible que son comportement pourrait avoir sur ses valeurs et sa santé. Il prend des décisions et commence à les matérialiser (moment, moyen, date, lieu...). Le soignant devra valoriser le changement et aider le patient à trouver une solution personnalisée avec des objectifs réalisables, le tout afin d'éviter une démotivation avec comme risque une sortie du cycle du changement (= sortie temporaire).

4. Action

Le changement est amorcé. Le patient a modifié son comportement malgré les difficultés que le manque engendre. C'est une modification concrète et observable.

Le soignant devra soutenir le patient dans son changement afin que celui-ci soit durable et il lui faudra d'être vigilant vis-à-vis du risque important de rechute.

5. Maintien d'action/maintenance

A ce stade, le changement est relativement acquis. Le patient est encore fragile. Le risque de rechute existe mais est moins important que dans la phase d'action.

Le soignant devra valoriser l'effort, aider le patient à combattre les tentations et adapter les éventuels traitements instaurés.

6. Rechute

La rechute est un stade relativement fréquent et non pathologique. Il est généralement nécessaire à la réussite du processus.

Le soignant devra soutenir le patient et dédramatisera la situation en apportant des réponses.

L'objectif est l'apprentissage de l'échec afin de mieux rebondir par la suite (= feed-back).

7. Sortie permanente

Ici, le patient consolide son changement. Ce stade marque la réussite du processus (65,66).

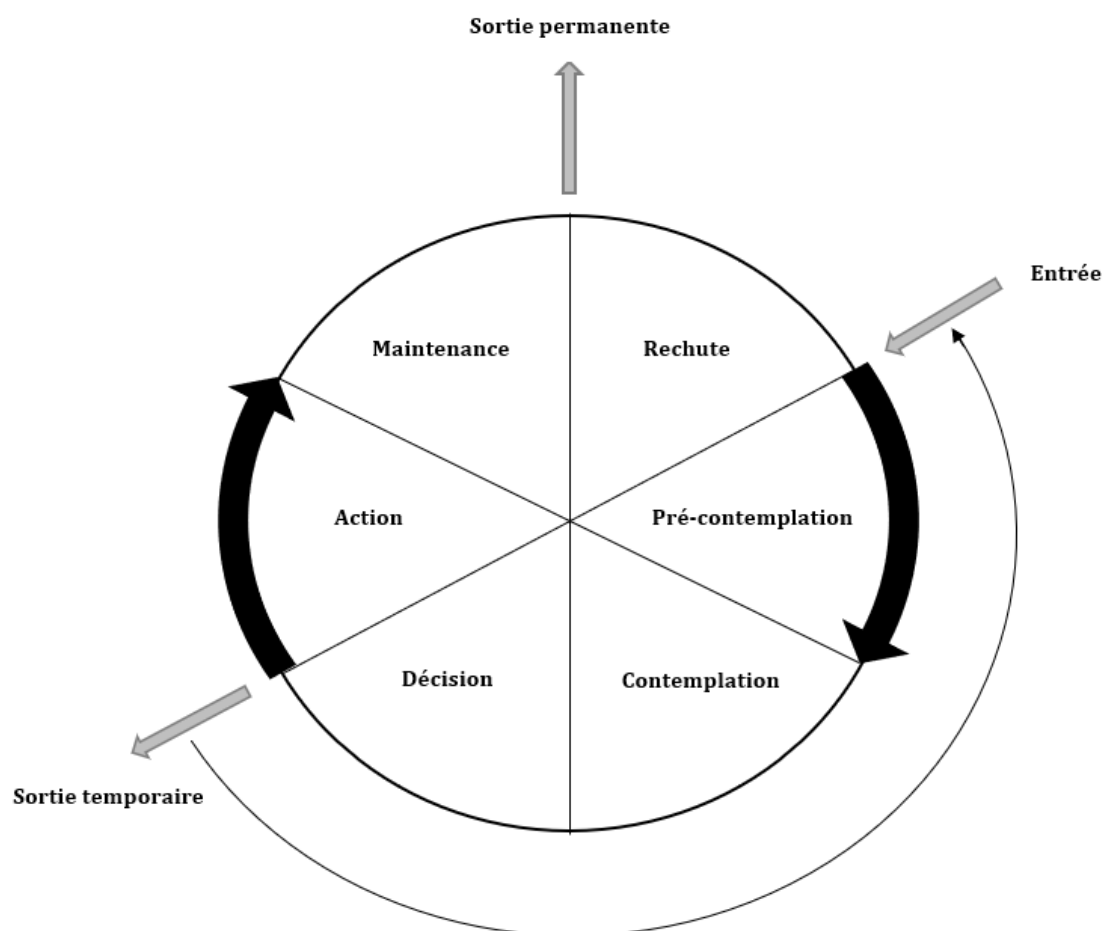


Figure 8 : cycle de Prochaska et Di Clemente (65).

V.4.2 Projet de soin

Quelle que soit la méthode de sevrage utilisée, une relation de confiance doit être instaurée entre le patient et les soignants. Malgré cela, en fonction de la demande, il sera nécessaire de négocier le projet de soin avec le patient. Cette négociation fixera les conditions dans lesquelles se dérouleront le sevrage et devra aboutir à l'engagement des deux parties. Il s'agit donc ici d'un contrat dans lequel le respect mutuel patient/soignants ainsi que le consentement éclairé du patient sont indispensables pour la réussite du projet de soin. Cependant ce contrat ne peut pas être prédéterminé car les modalités du sevrage seront à adapter en fonction du cadre du sevrage (63).

V.4.3 Méthodes de prise en charge du syndrome de dépendance

Il existe plusieurs options thérapeutiques au niveau médicamenteux, dont les principales sont : le sevrage brutal, le sevrage progressif, les traitements substitutifs aux opiacés (TSO, parfois appelés « traitements agoniste opioïde » (« TAO »)) et d'autres méthodes telles que la rotation des opioïdes et la perfusion de kétamine.

Cependant, les méthodes de sevrage utilisées en pratique ne sont pas homogènes sur le territoire. En effet, les algologues exerçant dans les CETD (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur) pratiquent dans 84 % des cas un sevrage progressif pour les antalgiques opioïdes de palier II (codéine, tramadol et poudre d'opium), 8 % la rotation des opioïdes (consiste en un changement d'un opioïde par un autre lorsque le ratio bénéfice/risque d'une molécule devient défavorable), 6 % la perfusion de kétamine et 2 % les TSO.

En ce qui concerne les médecins addictologues exerçant dans les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ou en ELSA (Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie), ceux-ci pratiquent, pour toutes substances confondues, les TSO dans 45 % des cas, le sevrage progressif dans 50 % des cas et la rotation des opioïdes dans 5 % des cas (13).

V.4.4 Cadres de la prise en charge en addictologie

Jusqu'au milieu des années 1980, la dépendance aux opiacés était la principale préoccupation des actions publiques en matière de toxicomanie. Dix ans plus tard, les traitements de substitutions sont apparus en France, dispensés dans les pharmacies de proximité, avec un objectif initial de sevrage, qui a depuis évolué pour devenir une approche prenant en compte la santé globale du patient.

Les pharmaciens d'officine peuvent faire partie d'un réseau structuré de prise en charge de la toxicomanie. Ils peuvent ainsi se former sur le sujet de la toxicomanie et travailler en collaboration avec des médecins généralistes et/ou spécialistes.

V.4.4.1 Versant médico-social

Il correspond à la branche la plus ancienne de l'addictologie et est actuellement principalement composés de CSAPA et de CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues). Concernant les CSAPA, leur mission et champ d'intervention ont été définis par le décret CSAPA de 2007 et la circulaire DGS en 2008 qui leur confèrent un large panel de missions vis-à-vis des patients possédant des conduites addictives.

Ces structures ont la particularité d'être des centres de proximité et sont dans la capacité de répondre aux besoins de la population toxicomane du fait d'une prise en charge pluridisciplinaire (médecins généralistes, médecins psychiatres, psychologues...), de leur lien avec le milieu hospitalier, la médecine de ville (médecins, pharmaciens...) et le secteur social.

Il existe également le soin résidentiel qui est constitué de centres thérapeutiques résidentiels (CTR), de communautés thérapeutiques (CT), de familles d'accueil (FA) et d'appartements thérapeutiques (AT). Ces dispositifs résidentiels permettent de prendre en charge les accompagnements les plus difficiles mais leur faible capacité d'accueil ne permet pas de prendre en charge tous les patients (67,68).

V.4.4.2 Versant hospitalier

L'organisation au niveau hospitalier se fait sur trois niveaux et s'organise en unité hospitalière d'addictologie : niveau 1 de proximité ; niveau 2 de recours ; niveau 3 d'expertise régionale.

Le niveau 1 est constitué de consultations et d'équipes de liaison et de soins en addictologie (ELSA) en lien avec un service d'accueil des urgences (SAU). Ces équipes transversales et pluridisciplinaires permettent à des patients venus à l'hôpital pour des raisons somatiques pouvant être liées à une conduite addictive, de se voir proposer une prise en charge adaptée à leur état.

Le niveau 2 a pour missions, en plus de réaliser des missions de niveau 1, une activité de recours via une hospitalisation de jour pour les prises en charges spécifiques et le sevrage.

Et enfin le niveau 3 est en charge de la formation et de la recherche dans le milieu hospitalo-universitaire en addictologie (68).

V.4.4.3 Addictologie de proximité

La porte d'entrée la plus fréquemment utilisée par les patients ou usagers de substances toxicomanogènes est la médecine générale. Cependant la réponse à cette demande est très hétérogène sur le territoire, allant du refus catégorique de prise en charge à une forte implication de certains généralistes devenant implicitement des spécialistes en addictologie, et ce dû notamment à une faible formation initiale en addictologie des praticiens, le cloisonnement des différents niveaux de soins et d'accompagnement et à une couverture hétérogène au niveau du territoire des réseaux de soins en addictologie. Ainsi le travail des pharmaciens et des médecins généralistes doit être valorisée et centrée sur des missions telles que le repérage des patients à risque de développer une dépendance, l'orientation de ceux-ci vers des structures spécialisées, la coordination des soins ambulatoires et un accompagnement du patient dans sa globalité (68).

Ainsi fournir un accompagnement au patient représente une partie importante du rôle du pharmacien. Celui-ci est un acteur clé de la prise en charge de la toxicomanie, avec un rôle important à jouer dans les domaines de la prévention, du dépistage, des soins et de la réduction des risques.

VI. ETUDE DE TERRAIN

VI.1 Objectifs de l'étude

Le but de cette étude de terrain a été de décrire le parcours de soin d'un échantillon de 16 patients consommateurs d'antalgiques opioïdes à l'officine, d'identifier les facteurs individuels à l'origine d'un syndrome de dépendance aux opioïdes, de connaître leur perception du pharmacien de ville et enfin d'envisager les moyens pouvant être mis en place en vue de les accompagner au mieux dans leur démarche d'arrêt.

VI.2 Matériels et méthodes

En s'appuyant sur les données de la littérature, un questionnaire à choix multiples et à questions ouvertes a ainsi été élaboré afin de collecter un maximum d'informations sur l'ensemble du parcours de soin des patients interrogés. La diffusion du questionnaire a été faite sous format papier et a été présenté aux patients directement au comptoir. Les patients acceptant de le remplir avait le choix : soit ils remplissaient le questionnaire directement à la pharmacie soit ils le remplissaient chez eux et pouvaient le ramener ultérieurement. Il leur était proposé une aide dans le cas où une incompréhension existait.

Critère d'inclusion : tout patient d'âge supérieur à 18 ans sous médicaments antalgiques opioïdes se présentant à la pharmacie d'officine.

Période d'étude : cette étude prospective a été réalisée durant une période de 4 mois allant de début mars à fin juin 2020 au sein d'une pharmacie d'officine du Loiret.

Dans la première partie de ce questionnaire, nous avons recueilli des informations générales concernant les patients : âge, sexe, situation personnelle, catégorie socio-professionnelle ainsi que le(s) médicament(s) antalgique(s) consommé(s), la raison de leur utilisation, les autres prises médicamenteuses, les antécédents médicaux et problèmes de santé rencontrés actuellement (Tableau II).

ENQUETE SUR LES MEDICAMENTS ANTI-DOULEURS

L'enquête à laquelle vous allez prendre part est réalisée dans le cadre d'une thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie. Nous vous invitons à répondre le plus sérieusement possible aux questions qui vont vous être posées.

Vos réponses ne seront traitées qu'à des fins statistiques et de manière totalement **anonyme**.

QUESTIONS GENERALES

1) Vous êtes : ☐ Femme ☐ Homme

2) Quel est votre âge ?

3) Quel est votre lieu de résidence ?

4) Quelle est votre situation personnelle ?

☐ Célibataire ☐ En couple ☐ Marié/Pacsé ☐ Avec vos parents

5) Dans quelle catégorie socio-professionnelle vous situez-vous ?

☐ Agriculteur ☐ Artisan ☐ Commerçant/Ouvrier ☐ Chef d'entreprise ☐ Profession libérale ☐ Employé

☐ Cadre ☐ Retraité ☐ Demandeur d'emploi ☐ Etudiant ☐ Autre :

6) Êtes-vous bénéficiaire de la CMU ? ☐ OUI ☐ NON

7) Êtes-vous bénéficiaire de l'AME (Aide Médicale d'Etat) ? ☐ OUI ☐ NON

8) Prenez-vous un ou des médicaments contre la douleur ? ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, pouvez-vous le(s) citer ? :

Pour quelle(s) douleur(s) le(s) prenez-vous ?

9) Prenez-vous d'autres médicaments ? ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, pouvez-vous le(s) citer ?

10) Avez-vous déjà été hospitalisé ? ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, pour quelle(s) raison(s) ?

11) Avez-vous des antécédents médicaux ? ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, pouvez-vous les citer ?

12) Actuellement, rencontrez-vous d'autres problèmes de santé ? ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, pouvez-vous les citer ?

Tableau II : Partie 1 du questionnaire portant sur les informations générales de la population sondée.

Les questions suivantes concernaient spécifiquement les médicaments antalgiques opioïdes consommés : fréquence de prise, durée du traitement, niveau de douleur lors de la dernière prise, niveau du craving s'il existait et 10 raisons de la consommation en l'absence de douleur. Ces 10 raisons ont été établies sur la base d'études publiées sans exclure la possibilité au patient d'en mentionner une ne figurant pas dans la liste.

Afin de faciliter la compréhension du patient, nous avons choisi de mettre une échelle numérique permettant de coter le niveau de douleur ressentie avant une prise médicamenteuse. Il suffisait que le patient coche une case de « 0 » absence de douleur à « 10 » douleur maximale imaginable (69).

Dans le même esprit que l'échelle numérique d'évaluation de la douleur, une échelle de « craving » a été mise en place afin de coter l'envie de consommer le médicament durant la semaine précédente de « 0 » absence d'envie de consommer à « 10 » envie intense de consommer le médicament.

Il nous a également paru important de demander si des tentatives d'arrêt avaient été entreprises, la manière dont le patient souhaiterait arrêter, si le pharmacien pouvait être un acteur clé de leur démarche ainsi que de quelle manière ce dernier pouvait les aider (Tableau III).

1) A quelle fréquence prenez-vous ce(s) médicament(s) ?

.....

2) A quelle dose journalière maximale prenez-vous ce(s) médicament(s) (nombre de comprimés ou milligramme) ?

.....

3) Depuis combien de temps, approximativement, prenez-vous ce(s) médicament(s) ?

4) Quel est le niveau de votre douleur lors de la dernière prise ? Cocher la note qui la décrit le mieux.

Aucune douleur	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Douleur maximale imaginable
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

5) Prenez-vous ce(s) médicament(s) même en l'absence de douleur(s) ? ☐ OUI ☐ NON

6) Si OUI à la question précédente, pour quelle(s) autre(s) raison(s) prenez-vous ce(s) médicament(s) ?

- ☐ Pour combattre le stress au travail/à l'école
- ☐ Pour pouvoir travailler efficacement
- ☐ Pour combattre l'ennui
- ☐ Pour se sentir mieux
- ☐ Pour s'endormir
- ☐ Pour réguler votre humeur
- ☐ Pour la recherche de sensation
- ☐ Parce que vous n'arrivez pas à arrêter
- ☐ Parce que vous sentez mal après un arrêt prolongé
- ☐ Par habitude
- ☐ Autre(s) raison(s) :

7) Avez-vous ressenti le besoin d'augmenter la quantité de médicament afin d'obtenir les mêmes effets qu'auparavant ou avez-vous ressentis un effet moins important avec la même quantité ?

☐ OUI ☐ NON

8) Connaissiez-vous les risques potentiels que ce(s) médicament(s) peut(peuvent) entraîner ? ☐ OUI ☐ NON

Si OUI, pouvez-vous les citer ?

Si NON, pour quelle(s) raison(s) ?

9) Évaluez, en cochant, votre envie de consommer le médicament (hors douleur) lors de la semaine précédente.

Aucune envie	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Envie intense
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

10) Avez-vous déjà essayé d'arrêter de prendre ce(s) médicament(s) ? ☐ OUI ☐ NON

a) Pour quelle(s) raison(s) ?

.....

b) Si OUI à la question précédente, combien de tentatives ?

.....

c) Dans le cas où vous voudriez arrêter, comment souhaiteriez-vous le faire ?

.....

d) Pour vous, est-ce que le pharmacien d'officine serait un acteur clé dans votre démarche ? ☐ OUI ☐ NON

e) Si OUI à la question précédente, de quelle manière le pharmacien pourrait-il vous aider ?

.....

Tableau III : Partie 2 du questionnaire portant sur la consommation des médicaments antalgiques opioïdes des patients sondés.

Dans la dernière partie de l'enquête, nous nous sommes basés sur l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index) et sur l'échelle ORT (Opioid Risk Tool).

Ces échelles sont relativement simples, rapides à analyser et à interpréter.

L'échelle POMI permet le dépistage du mésusage d'un médicament antalgique opioïde et l'évaluation de son rapport bénéfice/risque en cours de traitement. Mais elle permet également de dépister un risque initial de mésusage.

Elle est facilement déployable lors d'une dispensation au comptoir d'une officine ou lors d'une consultation chez le médecin généraliste. Alors que l'échelle ORT permet de repérer un risque de dépendance à l'initiation du traitement (14,70–72) (Tableau IV).

Nous avons également demandé au patient si des substances toxiques étaient consommées : alcool, tabac, cannabis, ... dans le but de détecter l'existence d'une polyconsommation qui constitue un facteur de risque de dépendance et de mésusage (73).

QUESTIONS SUR L'OBTENTION DU MEDICAMENT

Avez-vous obtenu ces médicaments sur prescription médicale ? ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI** :

- Avez-vous déjà pris un dosage journalier supérieur à celui mentionné sur l'ordonnance ? ☐ OUI ☐ NON
- Avez-vous eu besoin de renouveler votre ordonnance de façon plus rapprochée afin d'obtenir plus de médicaments ? ☐ OUI ☐ NON
- Avez-vous eu besoin de consulter plusieurs médecins afin d'obtenir des ordonnances supplémentaires ? ☐ OUI ☐ NON
- Avez-vous fait plusieurs pharmacies afin d'avoir plus de boîtes que prévu par l'ordonnance ? ☐ OUI ☐ NON

Avez-vous obtenu ces médicaments par d'autres moyens ? ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI** :

- En vente libre à la pharmacie ? ☐ OUI ☐ NON
- Par des proches (amis, famille, ...) ? ☐ OUI ☐ NON
- Par internet ? ☐ OUI ☐ NON
- Autre(s) :

QUESTIONS SUR VOS AUTRES CONSOMMATIONS

1) Que consommez-vous ?

- Tabac : ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, combien de cigarettes fumez-vous par jour ? Ou par semaine ? Ou par mois ?

- Alcool : ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, combien de verres d'alcool par jour ? Ou par semaine ? Ou par mois ?

- Cannabis : ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, combien de joints de cannabis fumez-vous par jour ? Ou par semaine ? Ou par mois ?

- Autre(s) substance(s) ?

2) Consommez-vous seul (isolé des autres) l'une ou plusieurs de ces substances ? ☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, laquelle (lesquelles) ?

Et pour quelle(s) raison(s) ?

3) Prenez-vous d'autres substances pouvant produire des effets sur votre comportement ?

☐ OUI ☐ NON

Si **OUI**, avec quelle(s) substance(s) ?

Et pour quelle(s) raison(s) ?

En vous remerciant de votre participation.

Tableau IV : Partie 3 du questionnaire portant sur les moyens d'obtention des médicaments antalgiques opioïdes et sur la consommation de substances toxiques des patients sondés.

En plus des échelles, nous nous sommes appuyés sur des critères de repérage du risque addictif. Ces critères sont principalement des comportements qui caractérisent un ensemble de réactions adoptées par un patient dans son environnement face à des situations données.

Nous retrouvons les critères de Portenoy (1990) qui définissent des comportements à risque tels qu'un intense désir pour l'antalgique (« craving »), un usage compulsif (traitement de symptômes autres que la douleur, un usage en dehors de tout symptôme douloureux) et une association à des comportements illégaux/à risque.

Nous pouvons également citer les critères de Savage (1993 et 2002) qui proposent d'autres comportements permettant de caractériser un risque addictif comme des retards à des rendez-vous, des allergies médicamenteuses limitant le choix de l'antalgique, une demande de prescriptions en fin de rendez-vous, des échecs du traitement antalgique sauf avec les opioïdes et des problèmes relationnels avec les médecins. Il a également été proposé 4 groupes de comportements, les 4C : « control », « compulsive », « consequences » et « craving ».

Enfin en 2010, les recommandations de Limoges ont défini des signes physiques de dépendance à repérer lors des consultations et des facteurs de risque de dépendance que nous avons pu voir dans la 1^{ère} partie de cette thèse tels que des antécédents d'abus médicamenteux, antécédents d'abus familiaux ou encore le jeune âge (74).

Les échelles et critères que nous avons utilisés ne se substituent pas aux critères du DSM-V mais ils sont plus accessibles et permettent de repérer les usagers à risque de dépendance lors d'une consultation chez le médecin ou lors d'une dispensation au comptoir.

VI.3 Résultats de l'étude

VI.3.1 Description de la population étudiée

Au regard des données collectées via le questionnaire, l'échantillon (n = 16) étudié était constitué d'une majorité de femmes avec 56 % (9/16) contre 44 % d'hommes (7/16). La moyenne d'âge était de 58,9 ans (+/- 13,0) avec 1 patient entre 18 et 24 ans, 10 patients entre 25 et 64 ans et 5 patients d'un âge supérieur à 65 ans.

Situation personnelle : près de 44 % des patients étaient en couple non mariés (7/16), 37 % étaient mariés (6/16) et 19 % étaient célibataires (3/16).

Catégories socio-professionnelles : 50 % étaient actifs (8/16) dont 50 % de cadres, 37 % d'employés et 13 % d'ouvriers.

Les autres patients (8/16) étaient des retraités et des personnes en situation d'invalidité.

Aucun des patients étudiés n'était bénéficiaire de la CMU ou de l'AME.

Indication médicale de la consommation des opioïdes : 56 % (9/16) prenaient des antalgiques pour une douleur au dos, 25 % (4/16) pour de l'arthrose, 12,5 % (2/16) pour une fibromyalgie, 12,5 % (2/16) pour des rhumatismes et 25 % (4/16) pour d'autres types de douleur (polyarthrite psoriasique, douleur à l'épaule...).

Pathologies chroniques des patients étudiés : 50 % (8/16) de maladies cardiovasculaires (hypertension artérielle, hypercholestérolémie...), 25 % (4/16) de troubles endocriniens et métaboliques (dysthyroïdies, diabète de type II...) et 12,5 % (2/16) de maladies inflammatoires chroniques (spondylarthrite ankylosante, polyarthrite psoriasique...).

D'autre part, 37,5 % des patients (6/16) ont rapporté des troubles psychiatriques (syndrome dépressif et troubles anxieux principalement) dont 71 % de femmes (5/7) et 25 % des troubles du sommeil (4/16). Ceux consommant au moins 1 médicament psychotrope (antidépresseur, anxiolytique ou neuroleptique) étaient 44 % (7/16) dont 66 % de femmes (4/6) (Tableau V).

SEXE, N (%)	
HOMME	7 (44 %)
FEMME	9 (56 %)
MOYENNE D'AGE (± ECART-TYPE)	58,9 ans (± 13,0)
SITUATION FAMILIALE, N (%)	
EN COUPLE NON MARIE	7 (44 %)
MARIE	6 (37 %)
CELIBATAIRE	3 (19 %)
CATEGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (ACTIFS), N (%)	8 (50 %)
CADRE	4 (50 %)
EMPLOYE	3 (37 %)
OUVRIER	1 (13 %)
INACTIFS, N (%)	8 (50 %)
RETRAITE	8 (50 %)
INVALIDITE	8 (50 %)
CMU, N (%)	0 (0 %)
AME, N (%)	0 (0 %)
CAUSES DE LA DOULEUR A L'ORIGINE DE LA CONSOMMATION D'OPIOÏDE, N (%)	
DOULEUR AU DOS	9 (56 %)
ARTHROSE	4 (25 %)
FIBROMYALGIE	2 (12,5 %)
RHUMATISMES	2 (12,5 %)
AUTRES PATHOLOGIES	4 (25 %)
PATHOLOGIES CHRONIQUES, N (%)	
MALADIES CARDIOVASCULAIRES	8 (50 %)
TROUBLES PSYCHIATRIQUES	6 (37,5 %)
TROUBLES ENDOCRINIENS ET METABOLIQUES	4 (25 %)
TROUBLES DU SOMMEIL	4 (25 %)
MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES	2 (12,5 %)
PATIENTS SOUS PSYCHOTROPES, N (%)	7 (44 %)

Tableau V : Description de la population étudiée.

VI.3.2 Description des consommations

VI.3.2.1 Consommation d'antalgiques opioïdes

Tous les patients sondés (n = 16) consommaient exclusivement des opioïdes faibles : 44 % (7/16) consommaient une association paracétamol/codéine 500/30 mg, 31 % (5/16) du tramadol seul (forme à libération immédiate (LI) et à libération prolongée (LP)), 25 % (4/16) une association paracétamol/tramadol 325/37,5 mg et 12,5 % (2/16) une association paracétamol/poudre d'opium (Figure 9).

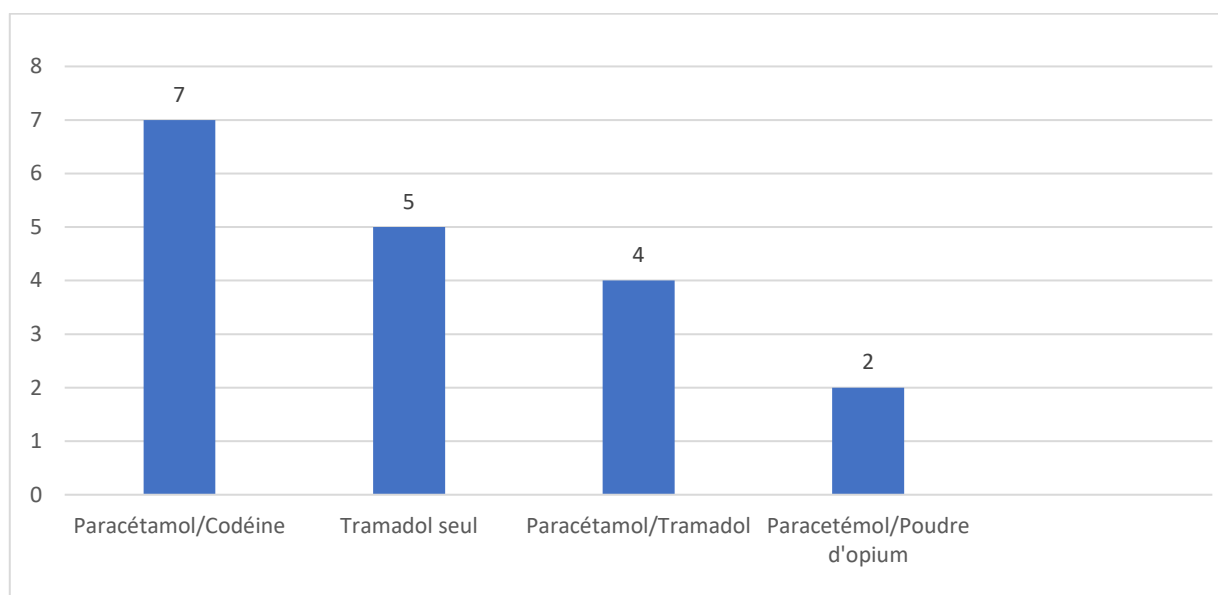


Figure 9 : Nombre de patients par antalgiques opioïdes consommés.

Les cadres étaient les plus gros consommateurs d'opioïdes avec une moyenne de 1,3 molécules contre 1,25 pour un retraité et 1 pour les autres catégories socio-professionnelles (Figure 10).

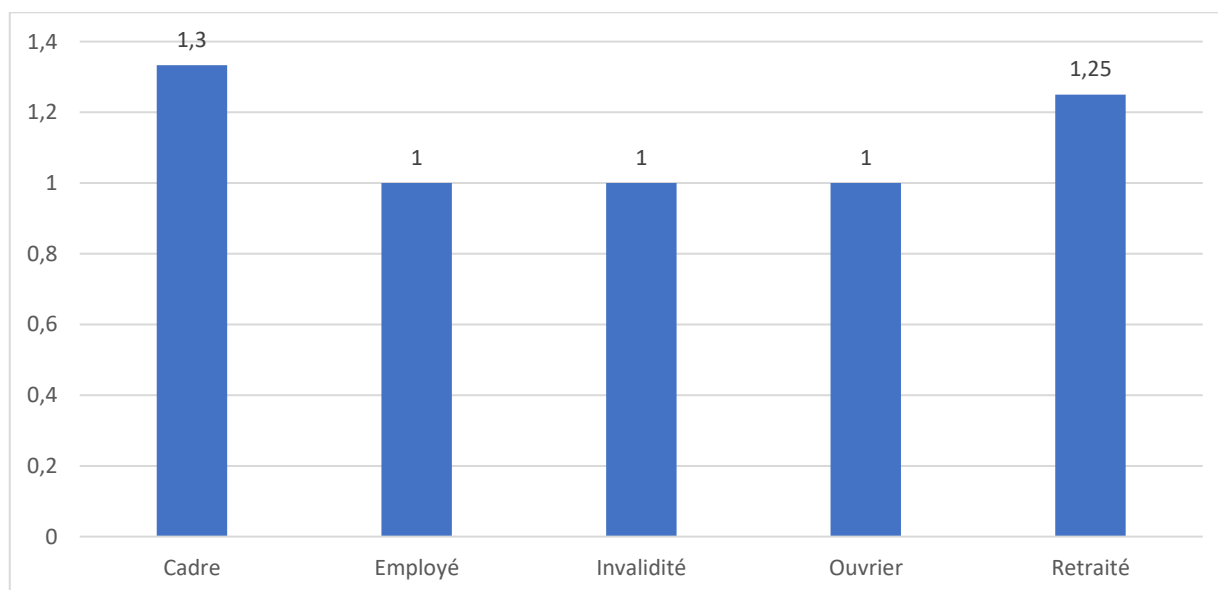


Figure 10 : Nombre moyen de molécules antalgiques opioïdes consommées par catégorie socio-professionnelle.

En moyenne, la consommation de molécules antalgiques opioïdes était de 1,33 par patient célibataire alors qu'elle n'était que de 1,0 par patient vivant en couple non marié.

Douze patients sur 16 consommaient quotidiennement (sans discontinuité) un antalgique opioïde et 62,5 % (10/16) en consommaient au moins un depuis plus de 5 ans avec un maximum de 15 ans pour l'un d'entre eux. A noter que 2 patients sur les 16 étudiés (soit 12,5 %) associaient simultanément 2 médicaments antalgiques opioïdes à savoir pour l'un du paracétamol/codéine avec du paracétamol/poudre d'opium et pour l'autre du paracétamol/tramadol et du tramadol utilisé seul.

Toutes les femmes (9/9) inclus dans l'étude consommaient quotidiennement un opioïde tandis que 3 hommes sur les 7 avaient cette même consommation quotidienne.

A noter que 44 % des femmes (4/9) consommaient du tramadol, seul ou en association avec du paracétamol, contre 71 % des hommes (5/7). L'antalgique opioïde le moins consommé reste la poudre d'opium associée au paracétamol avec 11 % des femmes (1/9) et 14 % des hommes (1/7) (Figure 11).

Le niveau de douleur ressenti avant la dernière prise médicamenteuse était en moyenne de 6,2 avec un maximum de 9 pour un patient et un minimum de 2 pour un autre.

VI.3.2.2 Mésusage

Le mésusage se caractérise par la consommation d'un médicament en dehors de l'indication prévue par l'AMM. En l'occurrence, un peu plus d'1/3 (6/16) des patients ont déclaré consommer un médicament opioïde en l'absence de douleur.

Les patients ayant déclaré une consommation en l'absence de douleur ont pu déclarer la raison de leur consommation à travers 10 propositions présentées dans le questionnaire. Ainsi les patients avaient déclaré consommer le médicament opioïde dans 34 % des cas pour se sentir mieux, 17 % des cas pour s'endormir et 17 % des cas pour éviter un mal être après un arrêt prolongé (Figure 11).

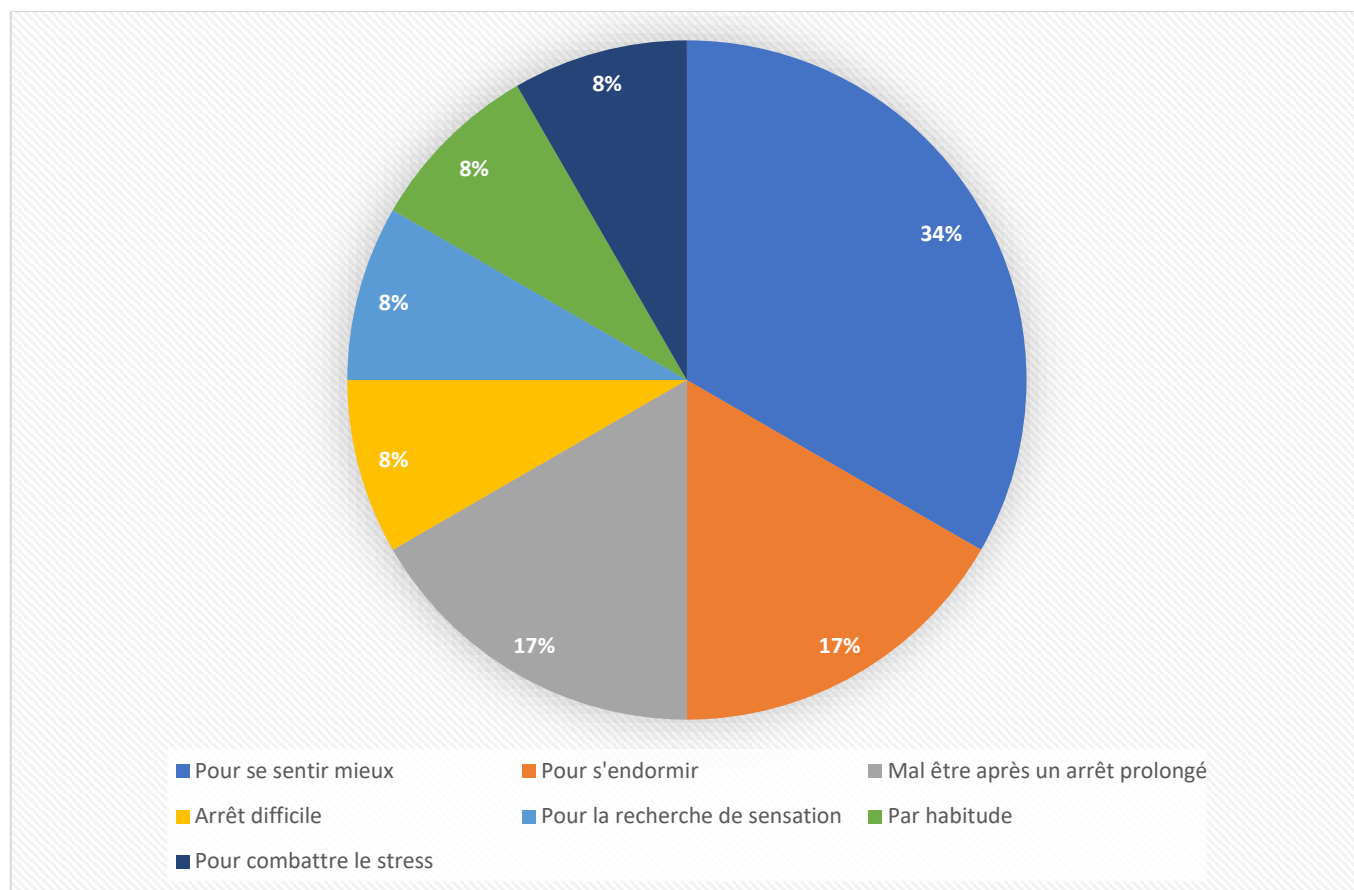


Figure 11 : Motifs de consommation des antalgiques opioïdes hors douleur rapporté par les patients.

Les patients pouvaient ajouter une autre raison que celles figurant au questionnaire : un patient avait déclaré consommer un médicament opioïde pour « éviter la diarrhée en cas de manque ». Un autre patient avait déclaré consommer le médicament opioïde pour « anticiper la douleur ».

Ce même patient, qui en consomme depuis plus de 9 ans, avait également rapporté le consommer « par habitude » et avoir eu la nécessité d'augmenter les doses afin de mieux contrôler sa douleur, ce qui suggère l'apparition d'un phénomène de tolérance.

Concernant le type d'antalgique opioïde consommé, sur les 6 patients mésuseurs, 2 avaient un mésusage de l'association paracétamol/codéine. Ces 2 patients étaient des femmes.

La 1^{ère} patiente âgée de 22 ans avait évoqué les raisons suivantes : « combattre le stress », « se sentir mieux », « s'endormir », « la recherche de sensation », éviter un « arrêt difficile » et éviter un « mal être après un arrêt prolongé ». Elle en consommait depuis plus de 9 ans suite à une arthrodèse entraînant des douleurs au dos qui n'ont pas cessées depuis mais qui ont relativement diminué avec le temps. Cependant, depuis quelques années, le médicament opioïde a été principalement consommé pour d'autres raisons que celle de la douleur. En effet elle s'était attribuée le score de 5/10 sur l'échelle du craving et de 2/10 sur l'échelle de la douleur, signifiant une envie relativement importante de consommer le médicament opioïde malgré une douleur d'intensité faible.

Elle prenait également, depuis 3 ans, de l'escitalopram et de l'oxazépam pour, respectivement, une dépression et un état anxieux.

Cette patiente déclarait également consommer du tabac quotidiennement. A noter qu'une consommation d'alcool, de cannabis et de protoxyde d'azote est présente. Ces substances toxiques sont consommées dans un but de recherche de sensations.

La 2^{ème} patiente âgée de 81 ans avait déclaré consommer un médicament opioïde pour « se sentir mieux ». Elle s'était attribuée le score de 3/10 sur l'échelle du craving. A noter qu'elle consommait du clotiazépam pour des insomnies mais ne consommait ni alcool ni tabac.

Les 4 autres patients avaient un mésusage du tramadol. Ces patients, 3 hommes et 1 femme, étaient âgés de 52, 64, 67 et 59 ans. Respectivement, les 3 premiers patients en consommaient pour des douleurs au dos et le dernier avait indiqué en consommer pour une polyarthrite psoriasique. Il est important de noter que 3 de ces patients consommaient également des psychotropes et de l'alcool. Un seul patient consommait en plus du tabac. Un de ces patients, dont le traitement antalgique durait depuis plus de 3 ans, a déclaré prendre une double dose de l'association paracétamol/tramadol (2 comprimés au lieu d'un seul par prise) en prévention d'une douleur pouvant apparaître lors d'une activité sportive probablement lié aux douleurs au dos pour lesquelles son traitement antalgique opioïde a été instauré.

NB : ces mésusages ne concernaient que des médicaments opioïdes consommés par voie orale.

Si nous comparons les mésuseurs aux non-mésuseurs, 83 % des mésuseurs (5/6) consommaient au moins 1 psychotrope contre 20 % des non-mésuseurs (2/10). De même pour la prévalence de pathologies psychiatriques observées chez 66 % des mésuseurs (4/6) versus 20 % des non-mésuseurs (2/10). Concernant le sexe, les mésuseurs sont constitués d'autant de femmes que d'hommes.

A noter que 69 % des patients étudiés (11/16) connaissaient les risques liés à la consommation d'antalgique opioïde sur le long terme avec pour une majorité (62,5 % soit 10 patients sur 16) la connaissance d'un phénomène de dépendance.

Six patients sur 16 ont déclaré avoir ressenti le besoin d'augmenter les doses afin d'obtenir le même effet qu'auparavant ou d'avoir ressenti un effet moindre avec la même dose, soit le phénomène de tolérance. Sur ces 6 patients, 3 faisaient un mésusage de leur traitement antalgique opioïde.

Au global, 19 % des patients (3/16) ont déclaré consommer un dosage supérieur à celui indiqué sur l'ordonnance.

Cependant aucun patient n'avait, à priori, déclaré consommer au-delà de la posologie maximale prévue par l'AMM. Sous réserve que tous ces patients aient bien informé le questionnaire, la durée de leur traitement était bien supérieure à 2 ans.

VI.3.2.3 Consommations de substances toxiques

Sept patients sur les 16 inclus dans l'étude consommaient une substance toxique à la date à laquelle ils ont répondu à l'enquête.

La substance toxique la plus consommée par notre population reste l'alcool avec 44 % (7/16) contre 13 % (2/16) de fumeurs et 1 fumeur de cannabis occasionnel. Tous les patients fumeurs (cigarettes et cannabis confondus) consommaient également de l'alcool.

Parmi les patients consommateurs d'alcool, 43 % (3/7) affirmaient en consommer au moins 1 fois par jour et 43 % (3/7) en consommer au moins 1 fois par semaine. Environ 57 % (4/7) de notre population consommatrice d'alcool était constituée de femmes vs 43 % (3/7) d'hommes, les fumeurs étaient tous des femmes.

Nous pouvons aussi remarquer que, parmi les 6 patients ayant déclaré l'apparition d'un phénomène de tolérance, 5 d'entre eux affirmaient consommer régulièrement de l'alcool (minimum 1 fois par semaine), et 2 d'entre eux du tabac avec respectivement 9 et 10 paquets de cigarettes par mois.

A noter qu'un des patients ayant décrit un phénomène de tolérance consommait du cannabis et du protoxyde d'azote pour un usage récréatif. Ce patient consommait également du cannabis en dehors du cadre festif.

Parmi les patients consommateurs de substances toxiques, 3 d'entre eux faisaient l'objet de mésusages avec leur traitement antalgique opioïde.

VI.3.3 Moyens d'obtention des antalgiques opioïdes

Tous les patients ont déclaré avoir obtenu leurs antalgiques opioïdes via une prescription médicale.

Un patient sur 16 a nécessité un renouvellement plus rapproché afin d'obtenir une quantité suffisante d'antalgique opioïde pour ses besoins et un autre a consulté plusieurs médecins dans le but d'obtenir une prescription médicale supplémentaire. Aucun patient n'avait, après avoir consulté leur Dossier Pharmaceutique (DP), tenté d'obtenir les médicaments opioïdes auprès de plusieurs pharmacies (Figure 12).

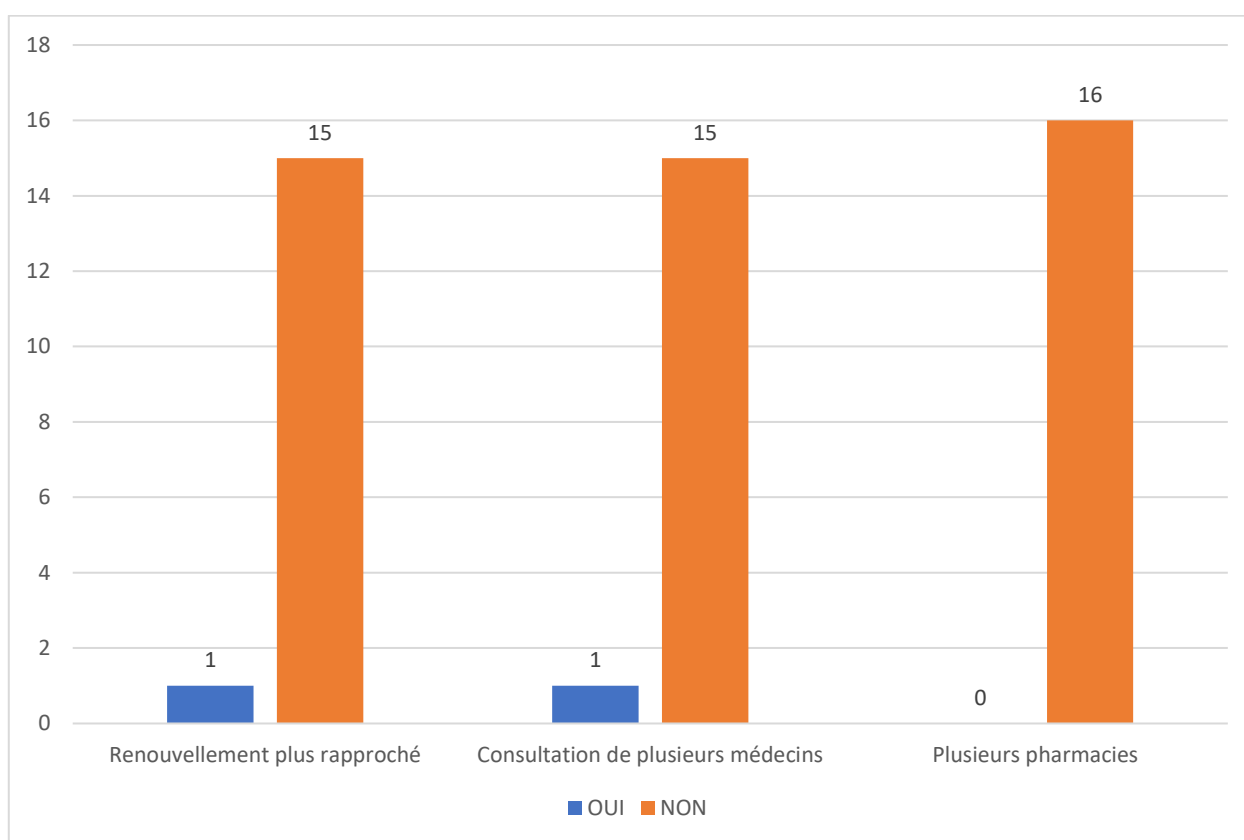


Figure 12 : Nombre de patients en fonction des modalités d'obtention des médicaments opioïdes dans le cadre d'une prescription médicale.

Cependant, 19 % des patients (3/16) ont également obtenu plus d'antalgiques opioïdes hors prescription médicale.

En effet, parmi ces 3 patients, un a pu se procurer du tramadol et un autre de la morphine LI chez un proche ainsi qu'une association de codéine/sulfogaiacol/grindélia (Neocodion[®]) en vente libre en pharmacie (avant juillet 2017). Il s'agit ici de la patiente qui était sujette aux mésusages et qui consommait une association paracétamol/codéine.

VI.3.4 Rôle du pharmacien dans la tentative d'arrêt : la perception des patients

Le questionnaire nous a montré que 69 % (11/16) des patients avaient fait une tentative d'arrêt au cours de leur traitement avec une moyenne de 1,25 tentatives par patient. Pour 87,5 % des patients (14/16) le motif était « pour ne plus être dépendant », ce qui sous-entend que le patient était conscient de son état et souhaitait y mettre fin. Pour les 12,5 % restants (2/16) le motif était « pour ne pas être dépendant » ce qui laisse à supposer que ces patients n'avaient pas forcément conscience de leur état de dépendance ou qu'ils n'étaient pas encore dépendants.

Lorsque l'arrêt était envisagé, les réponses apportées quant à la manière d'arrêter étaient les suivantes :

- 31 % (5/16) « progressivement »
- 12,5 % (2/16) « brutalement »
- 25 % (4/16) « de lui-même »
- 12,5 % (2/16) « en étant accompagné »

Dans 19 % des cas (3/16) aucun arrêt n'était souhaité.

Concernant la perception du patient quant au rôle du pharmacien dans son projet de soin, 10 patients sur 16 (62,5 %) estimaient que le pharmacien est un acteur clé dans leur démarche d'arrêt.

Parmi ces 10 patients, 9 pensaient que le pharmacien a pour rôle de les conseiller, et pour le dixième restant un rôle d'écoute.

Parmi ceux ayant répondu « non » à la question du rôle clé du pharmacien dans leur démarche d'arrêt, un patient estimait que seul le médecin était à même de l'aider dans sa démarche. Les autres patients n'ont pas émis d'autres commentaires.

Les patients n'ont pas indiqué si leur tentative d'arrêt avait été initiée de leur propre chef ou si cela avait été évoqué ou programmé avec un professionnel de santé. Cependant au vu des réponses apportées précédemment, le pharmacien serait un acteur important dans ce projet de soin et pourrait les informer quant aux différentes méthodes d'arrêt et consultations spécialisées en ambulatoire ou dans des structures spécialisées existantes (CSAPA, ELSA, ...).

VI.4 Synthèse des résultats

La population étudiée, constituée d'une majorité de femmes (54 %), avait une moyenne d'âge de 58,9 ans avec 10 patients sur 16 dans la tranche d'âge 25 – 64 ans.

Dans la plupart des cas, le traitement antalgique opioïde était prescrit pour des douleurs au dos et de l'arthrose, pour respectivement 56 % (9/16) et 25 % (4/16) des patients. Les patients n'avaient pas déclaré consommer des opioïdes forts.

Les comorbidités concernaient l'ensemble des patients avec notamment 37,5 % atteints de pathologies psychiatriques et avec 44 % des patients consommant au moins 1 médicament psychotrope.

Le médicament antalgique opioïde le plus consommé et donc le plus prescrit était le tramadol (seul ou en association) pour 56 % des patients versus 44 % pour l'association paracétamol/codéine.

La majorité (62,5 %) des patients consommait au moins un médicament antalgique opioïde depuis plus de 5 ans.

De plus, sur les 16 patients sondés, 6 ont rapporté un phénomène de tolérance.

Sur les 16 patients sondés 6 mésuseurs ont été identifiés (37,5 % de la population étudiée).

L'antalgique opioïde le plus détourné de son usage était le tramadol avec 4 patients sur les 6. Parmi ces 6 patients, 5 (83 %) consommaient également des médicaments psychotropes (versus 20 % chez les non-mésuseurs) et 66 % étaient atteints de pathologies psychiatriques (versus 20 % chez les non-mésuseurs). Nous avons constaté que 2 des 3 patients ayant ressenti un « craving » étaient également des patients mésuseurs.

A noter qu'une majorité de patients (69 %) connaissait le risque de développer une dépendance aux opioïdes.

La substance toxique la plus consommée par les patients était l'alcool dont près de la moitié (44 %) en consommait au moins 1 fois par semaine.

Nous avons également pu observer que plusieurs patients (11/16) ont effectué une tentative d'arrêt au cours de leur traitement, ces tentatives n'ayant abouti à un arrêt définitif pour aucun d'entre eux.

Une majorité de patients considéraient le pharmacien comme un acteur clé dans leur démarche d'arrêt avec pour principaux rôles ceux de les écouter et de les conseiller.

VI.5 Discussion

Le contexte Covid-19 a eu un impact lourd sur le déroulement de l'étude et ce pour plusieurs raisons.

Au vu du contexte sanitaire du mois de mars 2020 avec la mise en place du confinement : les entretiens pharmaceutiques, la réalisation des TROD angine (Test Rapide d'Orientation Diagnostic), les mesures nécessaires à la dispensation des articles d'orthopédie, et la crainte des patients à venir se faire soigner ont ralenti le recrutement des patients malgré la possibilité de réaliser le questionnaire et de le rapporter ultérieurement.

L'étude n'a pu être menée qu'au moment du déconfinement sur une période raccourcie, environ 2 mois, ce qui a considérablement diminué le nombre de patients ayant pu être inclus dans l'étude. Ainsi le nombre total de patients cible de l'étude ($n = 30$) a donc été révisé à la baisse.

Tout cela a donc conduit à des biais que nous n'avons pas forcément pu maîtriser. Il nous a donc été nécessaire de globaliser les résultats afin de nous permettre d'identifier le profil de nos patients consommateurs d'antalgiques opioïdes.

A noter qu'un biais a pu être identifié, c'est-à-dire celui du non-respect du protocole, car certaines questions n'ont pas paru claires à certains patients, et des explications ont été nécessaires ce qui a pu orienter leurs réponse malgré une attitude neutre et empathique adoptée au comptoir.

Cependant tous les patients vérifiant les critères d'inclusions ont été interrogés afin de faire partie de l'étude dans le respect du droit de refus.

Le faible effectif ($n = 16$) n'a pas permis d'identifier les paramètres pouvant significativement influencer le comportement des patients vis-à-vis des opioïdes au sein des sous-groupes identifiés mais uniquement de soulever des hypothèses.

Cette étude a tout d'abord permis de décrire le profil d'un échantillon de patients faisant partie de la clientèle d'une pharmacie d'officine consommatrice chronique de médicaments opioïdes.

En dépit du faible échantillonnage, notre étude a montré une hiérarchie dans les antalgiques les plus consommés avec en tête le tramadol, en 2^{ème} l'association paracétamol/codéine puis en dernier la poudre d'opium.

Le tramadol est aussi apparu comme le plus détourné de son usage. Au niveau national les données se rejoignent : le tramadol est l'opioïde le plus consommé et est celui pour lequel il existe la plus forte proportion d'ordonnances suspectes, ce qui constitue possiblement un indicateur de mésusage (27).

La prescription des opioïdes faibles a donc majoritairement concerné des douleurs au dos et des douleurs dues à de l'arthrose.

D'après une étude réalisée par l'Observatoire Français des Médicaments Antalgiques (OFMA), il en est de même au niveau national. Il semblerait que les douleurs associées à ces pathologies soient très fréquemment traitées par des antalgiques opioïdes.

Cependant ces douleurs sont aussi traitées par des antalgiques opioïdes forts, classe d'antalgiques que nous ne retrouvons pas dans notre étude (27).

Nous pouvons rajouter que la prévalence de pathologies psychiatriques et la consommation de médicaments psychotropes semblaient être beaucoup plus importantes chez les mésuseurs que chez les non-mésuseurs au sein de notre échantillon.

En effet, d'après ce que nous avons pu constater, la présence de comorbidités et la consommation de substances toxiques, en particulier l'alcool, pourraient jouer un rôle dans le développement d'une dépendance et d'un mésusage aux médicaments antalgiques opioïdes au sein de la population étudiée. Au sein de la population générale : les problèmes de dépendances aux médicaments opioïdes et leur mésusage sont fréquemment associés à des troubles mentaux et à une polyconsommation (73,75).

Concernant l'arrêt des traitements antalgiques opioïdes, aucun patient sondé n'est parvenu à un arrêt durable, probablement dû à un manque d'accompagnement dans leur prise en charge.

Au vu du potentiel addictif et du risque de mésusage des antalgiques opioïdes, nous pouvons supposer qu'une partie importante des patients consommateurs d'antalgiques opioïdes au sein de la population générale sont un jour confrontés à une dépendance et à un mésusage pouvant avoir des conséquences néfastes pour leur santé.

Comme nous avons pu le voir précédemment, la prise en charge de la dépendance aux antalgiques opioïdes est pluridisciplinaire et se fait principalement dans un cadre ambulatoire sauf dans les cas où des pathologies mentales ou physiques nécessitent une prise en charge dans une structure spécialisée.

La répartition homogène, la proximité avec la population et l'accès sans rendez-vous fait de la pharmacie d'officine un lieu incontournable de notre système de santé.

Tout d'abord le pharmacien connaît la plupart de ses patients. Il possède des informations (médicales, familiales, professionnelles, ...) et a des compétences dans le domaine de la santé constituant un premier recours pour les personnes dépendantes.

Le pharmacien étant également le détenteur du monopole de vente au détail des médicaments, celui-ci joue un rôle primordial dans ce domaine. Il veille notamment aux bonnes pratiques de dispensation, à la bonne compréhension du traitement par le patient et au respect des indications.

De plus, les missions conférées au pharmacien par la loi HPST (Hôpital Patient Santé Territoire) du 21 juillet 2009 ont renforcé le rôle de santé publique du pharmacien.

Il est impliqué dans les réseaux d'addictovigilance en évaluant les cas de mésusages ou de dépendances médicamenteuses et en les signalant auprès du centre de pharmacodépendance et d'addictovigilance auquel il est rattaché.

Il participe d'ores-et-déjà au sevrage tabagique grâce notamment à la possibilité de délivrance des substituts nicotiniques.

Il dispense des Stéribox® consistant en des kits d'injection stériles dans le but d'éviter l'échange de seringue.

Le pharmacien d'officine peut se documenter sur le domaine de l'addictologie notamment grâce à un « Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine » élaboré par le RESPADD (Réseau des Etablissements de Santé pour la Prévention des Addictions), à des documents disponibles sur le CESPARM (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la Pharmacie), et à des formations en e-learning ou à des diplômes universitaires (DU) proposés par les universités permettant l'acquisition de connaissances spécifiques sur un domaine (addictologie, ...).

Afin d'accompagner au mieux les patients dans leur projet de soin, nous allons proposer des plans d'actions permettant l'optimisation de leur prise en charge lors de la délivrance des antalgiques opioïdes au comptoir. Nous proposerons donc aux pharmaciens et à leurs équipes des outils permettant d'améliorer la dispensation de ces médicaments.

VII. PLACE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE DEPENDANCE AUX OPIOIDES

Comme nous avons pu le voir, la prise en charge du patient dépendant aux médicaments antalgiques opioïdes est pluridisciplinaire.

Le pharmacien de ville est un maillon important dans le parcours de soin du patient et a donc toute sa place pour l'accompagner.

Le rôle premier du pharmacien est la prévention, le repérage et l'orientation du patient dépendant ainsi que l'accompagnement du patient en situation de sevrage et son suivi post-sevrage.

Une fois le patient pris en charge par un médecin généraliste ou une structure spécialisée (CSAPA, hôpital, ...), celui-ci est susceptible de revoir son pharmacien. Le pharmacien de ville a pour mission de conseiller au mieux le patient afin d'optimiser sa prise en charge. Et pour se faire, il se doit de posséder l'ensemble des outils nécessaires à cette mission.

VII.1 Formation en addictologie

VII.1.1 Autoformation

Afin de se former, le pharmacien de ville a la possibilité de se documenter et d'adhérer à des associations/réseaux en addictologie.

Nous citerons :

- Le RESPADD (Réseau des Etablissements de Santé pour la Prévention des Addictions)

Créé en 1996, il met notamment à disposition des pharmaciens un « Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine » qui leur permet de se former sur le thème de l'addiction et en particulier sur l'alcoolodépendance, les traitements de substitution aux opioïdes (TSO) et le tabac disponible dans la thématique « pharmacien et addiction » à ce lien « <https://www.respadd.org/pharmaciens-et-addictions/> ».

Des formations sur les différentes questions de l'addiction sont également disponibles. Cependant elles concernent principalement les personnels de santé travaillant au sein d'établissements de santé.

Le site du réseau (<https://www.respadd.org/le-respadd/publications/>) regroupe également des revues, textes officiels, thématiques en rapport avec l'addictologie (76).

- Le CESPARM (Comité d'Education Sanitaire et Sociale de la Pharmacie Française)

Crée en 1959 sous la présidence du CNOP (Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens), le comité a pour objectif d'aider les pharmaciens sur la prévention et l'éducation sanitaire en addictologie notamment.

Dans l'espace thématique du site (<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Espace-thematique>) nous retrouvons des documents, des études, enquêtes, brochures et recommandations sur le thème de l'addiction notamment sur le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes via le lien suivant : « <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/Catalogue/Antidouleurs-bon-usage-brochure> » (77).

- Le réseau « Addictlim »

Créé en 2009, ce réseau, financé par l'Agence Régional de Santé de la Nouvelle Aquitaine, propose des actions autour du parcours de soin des patients, la prévention et sur la formation des professionnels de santé sur la prise en charge des patients ayant des problématiques d'addictions.

Sur leur site, nous retrouvons un ensemble de documents , notamment un flyer sur la délivrance des médicaments contenant de la codéine à destination des patients via le lien suivant : « <https://addictlim.jimdofree.com/nos-documents/#opiac%C3%A9s> » (78).

- La FFA (Fédération Française d'Addictologie)

C'est une association regroupant la plupart des associations professionnelles d'addictologie.

Elle a pour but l'enseignement, la formation et la recherche autour de l'addictologie. Elle propose des revues avec notamment « Le courrier des addictions » qui est une revue trimestrielle faisant le point sur l'actualité du monde de l'addictologie (nécessite un abonnement).

Elle propose également une liste de formations labélisées disponible sur le site : « http://www.addictologie.org/spip.php?page=accueil&id_rubrique=1 » (79).

- La Fédération Addiction

Association fondée en 2011, elle a pour but de former un réseau de professionnels de santé.

Elle fédère l'éducation, la prévention, l'accompagnement et la réduction des risques au niveau national.

A ne pas confondre avec la Fédération Française d'Addictologie dont elle a fait partie jusqu'à son départ en 2017.

Le site propose notamment des guides et des référentiels sur l'addiction sans substances, les relations entre le patient dépendant et son entourage et l'alcoologie (liste non exhaustive) disponibles via ce lien « <https://www.federationaddiction.fr/consultez-le-catalogue-de-nos-productions/> ».

Des formations à destination des professionnels de santé sont également disponibles durant l'année. Il est également possible d'adhérer à l'association afin de prendre part aux débats et aux actions entreprises en qualité de pharmacien (80).

Au niveau de la région Centre Val-de-Loire nous retrouvons plusieurs réseaux/associations :

- Dans le département du Loir-et-Cher (41) nous citerons le « Rézo Addictions 41 »

Ce réseau est constitué par la médecine générale représentée par l'Association de médecins généralistes (MG.ADDOC), de l'unité d'addictologie du centre hospitalier de Blois et d'associations telles que l'Association Addiction France Blois (anciennement ANPAA 41 pour Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie) et le VRS (Association Vers un Réseau de Soins).

Sur le site, « <https://www.esante-centre.fr/portail/accueil.303.221.html> », des documents et une cartographie des lieux de ressources en addictologie sont disponibles et permet donc de connaître les lieux de prises en charge en addictologie du département (81).

- Dans le département du Loiret (45), nous citerons l'Apleat-cep Association de santé et de solidarité.

Cette association possède des champs de compétences sur les maladies chroniques, les gens du voyage et évidemment l'addictologie représenté notamment par le CSAPA d'Orléans et le CAARUD.

Sur le site « <https://apleat-acep.com/addictologie/> » nous retrouvons des documents, formations et des solutions de prises en charges en ambulatoire et résidentiels dans le département (82)

- Dans le département de l'Indre-et-Loire (37), nous citerons le réseau « Résist 37 » et le CSAPA 37.

L'association « Résist 37 » est une association créée en 1999 qui promeut le partenariat entre les différents acteurs de santé autour de la problématique de l'addiction notamment en encourageant la pluridisciplinarité, le partage d'expertise et la reconnaissance des compétences de chacun.

Elle fait le lien entre les pharmacies d'officine, les médecins généralistes, le CSAPA 37 et les unités de l'ELSA au sein des centres hospitaliers.

L'association peut être contactée à cette adresse mail : resist037@gmail.com, et permet aux professionnels de santé le souhaitant de bénéficier d'aides et d'informations sur la prise en charge des addictions (83).

Le CSAPA 37 rassemble les différentes structures de prise en charge en addictologie en lien avec le CHU de Tours : le CSAPA Port-Bretagne situé dans le centre-ville de Tours, le CSAPA la Rotonde situé à proximité du quartier des Sanitas et le CSAPA centre René Descartes situé dans la ville de Loches.

Les CSAPA Port-Bretagne et le CSAPA René Descartes s'intéressent aux personnes ayant des problèmes d'addictions avec ou sans produits alors que le CSAPA la Rotonde s'intéresse plus particulièrement à la problématique de l'alcool.

Les professionnels de santé, ainsi que les patients, peuvent directement contacter les CSAPA par téléphone afin de bénéficier d'informations et d'une aide sur les questions de la problématique de l'addiction (84).

VII.1.2 Formations diplômantes

En plus des réseaux d'addictologie, des universités proposent des diplômes universitaires (DU) sur le thème de l'addiction.

Les universités de Tours et de Nantes proposent deux diplômes sur les thèmes suivants :

- « Alcoologie : Troubles addictifs liés à la consommation d'alcool »
- « Troubles liés à l'usage de substances (hors alcool) et addictions comportementales » (85).

L'université de Caen - Normandie propose un diplôme sur les fondamentaux des conduites addictives et un approfondissement sur la dépendance à l'alcool, tabac, substances illicites et sur les troubles du comportement alimentaire (86).

L'université de Dijon – Bourgogne propose un diplôme sur l'addictologie générale et s'intéresse à toutes les conduites addictives avec ou sans substances (87).

L'université de Rennes 1 – Bretagne propose également un diplôme sur la prise en charge des personnes souffrant d'addiction. En plus des cours théoriques, des stages au sein de différentes structures spécialisées en addictologie (ELSA, CSAPA, ...) sont proposées (88).

La plupart des universités en France proposent des DU sur le thème de l'addiction, certains s'organisent sur 2 ans, avec ou sans stages pratiques et sur tout ou partie des substances pouvant entraîner des dépendances en laissant ainsi un large choix au pharmacien de ville. La plupart de ces DU peuvent valider le Développement Professionnel Continu (DPC) et donc être pris en charge financièrement par la pharmacie d'officine dans laquelle le pharmacien exerce.

VII.2 Rôle du pharmacien dans la prévention de la dépendance aux opioïdes

Le pharmacien a la possibilité de faire de la prévention dès la primo prescription en informant les patients des risques liés à un usage prolongé et/ou abusif de médicaments antalgiques opioïdes.

Outre la prévention primaire, qui a pour but de réagir en amont de la dépendance, le pharmacien d'officine peut agir en prévention secondaire et repérer les usagers à risques de dépendance et de mésusages notamment grâce à des outils que nous allons expliciter.

VII.2.1 Repérage du risque de dépendance et de mésusage lors de la délivrance

Le pharmacien de ville dispose d'outils lui permettant d'évaluer ces risques que ce soit avant initiation du traitement ou pendant le traitement par un médicament antalgique opioïde.

VII.2.1.1 Avant initiation du traitement

Lorsqu'un patient se présente au comptoir de l'officine pour une première délivrance de médicaments antalgiques opioïdes, il est nécessaire de lui donner les informations de base :

- Le but du traitement
- La posologie
- Les modalités de prises
- Les risques liés à l'automédication

Il est également important de préciser au patient qu'il existe un risque non-négligeable de dépendance au médicament, et qu'il est principalement fonction de la durée et de la dose du traitement.

Afin d'évaluer ce risque, il est possible d'utiliser l'échelle ORT (Opioid Risk Tool).

Cette échelle est particulièrement adaptée aux soins primaires et est donc relativement simple à mettre en place dans une pharmacie de ville. Elle nécessite cependant un espace de confidentialité afin de permettre au patient de s'exprimer librement.

Elle cote le niveau de risque de dépendance d'un patient en 3 catégories : faible, modéré ou élevé. Plus le score est élevé plus la probabilité d'un futur comportement à risque est importante.

		Score si femme	Score si homme
Antécédents familiaux de troubles d'usage de substance(s)	Alcool	1	3
	Drogues illicites	2	3
	Médicaments prescrits à risque de mésusages	4	4
Antécédents personnels de troubles d'usage de substance(s)	Alcool	3	3
	Drogues illicites	4	4
	Médicaments prescrits à risque de mésusages	5	5
Age entre 16 – 45 ans		1	1
Antécédent d'abus sexuel dans l'enfance		3	-
Troubles mentaux	TDAH, TOC, trouble bipolaire, schizophrénie	2	2
	Dépression	1	1
Score	

Tableau VI : Echelle ORT (Opioid Risk Tool) (70).

Dans cette grille de score, chaque réponse équivaut à un score compris entre 0 et 5. Un score total compris entre 0 et 3 signifie que le risque est faible mais qu'il n'est pas absent. Entre 4 et 7 le risque est modéré et quand celui-ci est supérieur à 8 le risque est élevé.

Le rôle du pharmacien d'officine est, en plus de proposer ce questionnaire, d'informer le patient quant aux résultats du test, de les interpréter et de dispenser au patient les conseils adaptés.

Peu importe le niveau de risque une surveillance plus étroite de la part du pharmacien devra être réalisée pendant le traitement. Mais dans tous les cas il sera nécessaire d'informer le patient sur le bon usage des médicaments antalgiques opioïdes (posologie, moments de prise, ...) et d'insister sur le fait qu'il existe un risque non-négligeable de dépendance sur un usage prolongé (70,72).

VII.2.1.2 Pendant le traitement

Lors du renouvellement du traitement, le pharmacien doit surveiller l'apparition des signes de dépendance et de mésusage qui passent notamment par des signes de tolérance : renouvellements plus rapprochés, multiplicité des prescripteurs, augmentation du dosage, refus du changement de molécule, refus du générique, et par des signes de sevrage qui peuvent s'expliquer par un sous-dosage dû à la tolérance : attitude agressive, anxieuse, ...

Le pharmacien a la possibilité d'évaluer le rapport entre le patient et son médicament opioïde par le remplissage de l'échelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index) qui est également une des échelles les plus adaptées en soin primaire avec l'échelle ORT.

Elle permet le dépistage de la dépendance et plus particulièrement le mésusage du médicament opioïde en cours de traitement mais peut également être proposé avant initiation du traitement en supplément de l'échelle ORT. Elle est particulièrement adaptée à l'évaluation du rapport qu'entretient le patient avec le médicament opioïde.

<u>Antalgique(s) opioïde(s) concerné(s) par ces questions :</u>	Oui	Non
Codéine, tramadol, poudre d'opium, morphine, oxycodone, fentanyl, hydromorphone		
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur en quantité plus élevée que celle qui vous a été prescrite ?		
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur plus souvent que prescrit(s) sur votre ordonnance, c'est-à-dire réduit le délai entre deux prises ?		
Avez-vous déjà eu besoin de faire renouveler votre ordonnance de ce/ces médicament(s) anti-douleur plus tôt que prévu ?		
Avez-vous déjà eu la sensation de planer ou ressenti un effet stimulant après avoir pris ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		
Avez-vous déjà pris ce/ces médicament(s) anti-douleur parce que vous étiez contrarié(e), c'est-à-dire pour soulager ou supporter des problèmes autres que la douleur ?		
Avez-vous déjà consulté plusieurs médecins, y compris aux urgences, pour obtenir plus de ce/ces médicament(s) anti-douleur ?		
Score	

Tableau VII : Echelle POMI (Prescription Opioid Misuse Index) (89).

Les questions illustrent les principaux comportements pouvant suggérer un mésusage aux médicaments opioïdes : la réponse « Oui » équivaut à un point, et la réponse « Non » à 0 point.

Si le score est supérieur ou égal à 2, celui-ci suggère un risque actuel de mésusage.

Le pharmacien d'officine a la possibilité d'orienter le patient vers une structure spécialisée si les signes de mésusages sont avérés. En effet, dans ces structures, l'échelle « Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain–Revised » (SOAPP-R) pourra être plus facilement proposée au patient.

Cette échelle est plus précise et plus complète que celles vues précédemment et permet de déterminer aussi bien l'existence d'un risque de dépendance et de mésusage avant initiation que pendant le traitement et ce au travers de 24 items (Annexe 3) (72,89).

Dans tous les cas le pharmacien devra adopter une position empathique et de non-jugement afin de ne pas braquer le patient et de freiner la possibilité de prise en charge spécialisée.

VII.3 Orientation du patient

Une fois repérés, les patients susceptibles d'être dépendants et/ou à risque de mésusage doivent être pris en charge dans une structure et un environnement adapté à leur situation médicale, sociale et psychologique.

Afin de mieux orienter le patient, les professionnels de santé devront à nouveau évaluer plusieurs critères établis par l'American Psychiatry Association vis-à-vis de l'alcoolodépendance et à la dépendance aux opioïdes.

Tout d'abord la volonté du patient à s'inscrire dans une démarche de soin est primordiale.

Il est nécessaire que la décision d'arrêt vienne du patient lui-même et non de l'extérieur, ce qui n'empêche pas le professionnel de santé de le suggérer au patient.

Si le patient est déjà sous traitement médicamenteux pour d'autres pathologies, le pharmacien pourra évaluer sa capacité à gérer son traitement au quotidien via notamment le questionnaire d'adhésion thérapeutique de Girerd (90) (Annexe 1). Il pourra aussi demander au patient si celui-ci s'occupe lui-même de son traitement ou si une tierce personne le fait pour lui, s'il utilise un pilulier ou une autre méthode d'administration et si le suivi par le médecin traitant est régulier (vérifiable sur le logiciel métier notamment par l'intervalle de temps entre 2 ordonnances, le nombre de renouvellements exceptionnels, d'avances effectuées ...).

La situation personnelle du patient (en couple, marié, célibataire, ...) est également importante.

L'entourage familial est important dans cette situation et peut apporter le soutien nécessaire à la réussite du projet de soin. Un patient seul ne sera pas forcément en mesure de mener le projet de soin dans les meilleures conditions ou à terme.

Les besoins du patient en termes de traitements et de suivi sont également à prendre en compte. L'existence de comorbidités physiques et/ou mentales nécessitera un suivi particulier qui ne peut être dans certains cas effectué correctement en ambulatoire.

Les préférences du patient quant à son environnement thérapeutique restent importantes et doivent toujours être prises en compte.

Si la capacité à effectuer le sevrage au domicile n'est pas suffisante, une réorientation vers une structure proposant une supervision et un soutien plus important (CSAPA, établissement hospitalier,...) devra être envisagé (91).

Ainsi, le pharmacien doit connaître les structures existantes vers lesquelles orienter le patient.

La médecine ambulatoire :

Nous pouvons en premier lieu orienter le patient vers son médecin généraliste avec qui une relation de confiance est généralement présente. Ce professionnel de santé pourra discuter de la consommation du patient et de l'environnement dans lequel il vit afin d'optimiser la prise en charge.

Il pourra notamment prescrire au patient un traitement spécifique (protocole de sevrage, TSO...) et orienter le patient vers un psychologue pour un soutien psychologique ou bien une structure spécialisée.

Les structures ambulatoires :

Ensuite le pharmacien et/ou le médecin pourra orienter le patient vers les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie).

Ces structures pluridisciplinaires pourront prendre en charge le patient dans sa globalité. En effet elles regroupent en général plusieurs professionnels de santé : médecin psychiatre, infirmier, psychologue, assistante sociale, éducateur spécialisé... permettant un accompagnement allant de la réinsertion sociale à la réduction risques et au sevrage du traitement opioïde lors de consultations individuelles ou avec l'entourage.

Des consultations jeunes consommateurs (CJC) sont également disponibles au sein des CSAPA afin d'aider les jeunes patients présentant des conduites addictives.

A noter que lorsque ces structures ne s'approvisionnent pas auprès d'une PUI (Pharmacie d'Usage Intérieur), un pharmacien inscrit en section D (adjoint) a la possibilité d'exercer au sein de ces structures. En plus de la délivrance des médicaments, le pharmacien apportera ses connaissances en matière de sécurisation du circuit du médicament et en pharmacie clinique (iatrogénie, interactions médicamenteuses...). Ceci permet au pharmacien de ville d'appartenir à un réseau en addictologie et donc de participer plus concrètement à la prise en charge des patients dépendants (68,92).

Les structures hospitalières :

Il existe également des unités spécialisées en addictologie au sein des établissements hospitaliers appelées ELSA (Equipe de Liaison et de Soins en Addictologie) consultant au sein des différents services hospitaliers lorsque des patients avec des problématiques addictives sont repérés.

Dans le cas où ces unités sont plus largement développées au sein de l'établissement hospitalier, il est possible d'effectuer des séjours de longue durée pour les patients nécessitant une surveillance particulière lors du sevrage. Ils permettent également de faire le lien entre le milieu hospitalier et la médecine et les structures ambulatoires (médecin généraliste, pharmacien d'officine, CSAPA...) (68).

Les résidences collectives :

Il existe des Communautés Thérapeutiques, lieux de vies communautaires essentiellement basés sur une prise en charge collective des patients. Ces structures ont pour but une réinsertion affective et socio-professionnelle.

Dans le même esprit nous retrouvons les Centres Thérapeutiques Résidentiels (ou centres de postcures) qui accueillent les patients dans le but de consolider le sevrage, l'abstinence ou le maintien des TSO.

Un annuaire sur le site internet de la Fédération Addiction permet de connaître leur localisation en France (67,68,93).

Les résidences individuelles :

Nous retrouvons également les Appartements Thérapeutiques et les Familles d'Accueils qui permettent aux patients de rompre avec leur quotidien et leur environnement (67,68,93).

Les structures à distance :

Dans le cas où le patient ne souhaiterait pas rencontrer un professionnel de santé, il lui est possible d'obtenir de l'aide en appelant un numéro proposé par le gouvernement : drogues infos service 0 800 23 13 13 (94).

VII.4 Accompagnement du patient en situation de sevrage

Le pharmacien devra informer le patient des différentes modalités de sevrage existantes afin de l'orienter vers la structure la plus adaptée à son projet de soin.

VII.4.1 Cas du sevrage progressif

Dans le cas d'un sevrage progressif aux opioïdes effectué au domicile, le patient devra se procurer ses médicaments à la pharmacie de ville.

Le pharmacien aura un rôle clé à jouer et devra accompagner au mieux le patient afin d'optimiser sa prise en charge. Pour cela il devra également échanger avec le prescripteur afin d'instaurer un cadre de sevrage optimal.

Il sera possible de fixer des rendez-vous de suivi réguliers (1/semaine, 3/semaine...) afin de dispenser les médicaments et le soutien au patient. Si le patient le souhaite, il sera possible de fractionner les délivrances au même rythme que les rendez-vous.

Afin de garantir la confidentialité, ces rendez-vous seront pris et les entretiens effectués dans le local de confidentialité de la pharmacie.

Lors de ces rendez-vous, le pharmacien devra s'enquérir de l'intensité de la douleur si elle existe et des signes de sevrage afin d'en informer le prescripteur qui pourra modifier le protocole de sevrage ou proposer des alternatives.

Tout d'abord le pharmacien devra bien expliquer au patient que l'objectif de l'arrêt progressif est d'améliorer sa qualité de vie et d'éviter les effets indésirables d'un traitement opioïde au long terme :

- La constipation peut entraîner une perte d'appétit. Un risque d'occlusion existe et peut s'accompagner de nausées et de vomissements.
- La rétention urinaire peut entraîner des difficultés à uriner avec un risque de globe vésical.
- La somnolence peut favoriser les chutes et augmenter le risque d'accident de la route.
- La fatigue et le manque d'énergie peuvent altérer la capacité à travailler et à faire les activités quotidiennes, ce qui peut devenir handicapant.
- Le plaisir engendré par la prise d'un antalgique opioïde peut entraîner un désintérêt pour les autres activités de la vie, ce qui peut désociabiliser le patient.

Le pharmacien devra également expliquer au patient à quoi il peut s'attendre lors de la réduction des doses avec notamment une exacerbation de la douleur initialement traitée par les antalgiques opioïdes. Elle est en général temporaire et l'intensité de la douleur diminuera avec le temps.

Afin de palier à cette douleur, un traitement pharmacologique non-opioïde (AINS, paracétamol...) est envisageable.

Des stratégies non-pharmacologiques existent également comme la pratique d'une activité physique, les loisirs, la méditation, ...

Le pharmacien devra également avertir le patient de possibles symptômes observés lors du sevrage. Ils peuvent apparaître, même si, en général, ils sont de faible intensité lors d'une réduction progressive de la dose.

Nous retrouvons principalement :

- L'agitation
- L'anxiété, insomnie
- Des nausées, vomissements, diarrhées
- Une sudation, mydriase, bâillements, larmoiements, chair de poule

À la suite du rendez-vous, le pharmacien pourra surveiller et informer le prescripteur de tout symptôme chez un patient pouvant faire penser à un syndrome de sevrage. Ces symptômes (vu ci-dessus) sont transitoires mais peuvent altérer la qualité de vie du patient et favoriser la rechute.

Il sera peut-être nécessaire de revenir sur le palier de dose précédent afin de stabiliser le patient avant une prochaine diminution de dose éventuelle.

Si à terme l'arrêt complet n'est pas possible ou n'est pas envisageable par le patient, il sera possible de maintenir une faible dose au long court avant une éventuelle diminution ultérieure.

Il sera nécessaire d'informer le patient sur la durée du sevrage et sur le risque de rechute. Il faut en général plusieurs mois afin de parvenir à un arrêt complet et il est fonction de la dose et de la durée du traitement antalgique opioïde pris (95).

VII.4.2 Cas du sevrage brutal

Dans le cas d'un sevrage brutal, le médicament antalgique opioïde est arrêté brutalement ou la dose est rapidement diminuée sur quelques jours voir dans certains cas quelques semaines (par opposition au sevrage progressif durant en général des mois voire des années).

L'avantage de cette méthode est qu'elle n'impose pas de protocole de réduction des doses pouvant durer plusieurs mois.

L'inconvénient est l'apparition plus ou moins rapide du syndrome de sevrage qui est fonction de la demi-vie de la molécule (de 6 à 36 h) avec des symptômes pouvant être invalidants car de plus forte intensité. A noter que le syndrome de sevrage aux opioïdes n'est pas mortel contrairement à celui de l'alcool qui peut l'être.

L'intensité de ces symptômes atteint son paroxysme entre 1 à 3 jours après l'arrêt brutal puis diminue progressivement par la suite.

Ce type de sevrage est rarement effectué en ambulatoire car il nécessite une surveillance particulière que l'on ne peut avoir que dans des centres spécialisés ou hospitaliers. Il induit également un risque élevé

d'apparition de troubles mentaux tels que l'insomnie, l'anxiété voire une dépression (96).

Il n'est donc pas conseillé d'utiliser cette méthode en ambulatoire.

Le pharmacien orientera à nouveau le patient souhaitant effectuer cette méthode de sevrage vers des structures adaptées (CSAPA, établissement spécialisé, hospitalier...).

VII.4.3 Cas de la substitution aux opiacés

Une alternative à la méthode de sevrage progressive est la substitution des médicaments antalgiques opioïdes par la méthadone ou la buprénorphine. Ces molécules font parties des traitements substitutifs aux opioïdes (TSO). Une fois instaurés, ces traitements pourront être diminués progressivement de la même manière que l'antalgique opioïde dans la méthode de sevrage progressive (96).

Cette méthode nécessitera un suivi plus étroit par un médecin habilité à les prescrire (en particulier la méthadone) et par le pharmacien lors de la dispensation au comptoir.

VII.5 Suivi du patient postcure

Le suivi du patient abstinent nécessite une prise en charge globale : psychologique, sociale et médicale.

Le principal risque d'échec thérapeutique est la rechute.

La rechute survient généralement dans les 12 premiers mois suivants l'arrêt du traitement mais peut survenir à n'importe quel moment dans le projet de soin.

Ce risque diminue avec le temps et n'est que de 10 % après 2 ans d'abstinence (63).

La rechute implique en général la reprise du médicament antalgique opioïde, après une diminution ou un arrêt de celui-ci, à une dose plus ou moins importante que celle consommée avant le sevrage.

La réduction de dose ou l'arrêt complet ayant induit une diminution de la tolérance de l'organisme à la molécule, a pour principal risque d'induire une overdose voire un décès si la dose consommée était importante.

Le pharmacien devra informer le patient et son entourage du risque de rechute et des signes d'overdose :

- Contraction des pupilles (myosis)
- Diminution de la fréquence respiratoire (bradypnée)
- Perte de conscience (97)

Il devra connaître les facteurs de risque d'overdose afin d'en évaluer le risque chez son patient :

- Consommation d'opioïdes par injection
- Rechute après une période d'abstinence prolongée
- Prescription d'une dose élevée de médicament antalgique opioïde (équivalent ou supérieur à 100 mg de morphine base)
- Comorbidités (VIH, hépatites, ...)
- Trouble de l'usage lié à la consommation d'opioïdes (97)

Dans un premier temps, le pharmacien devra informer le patient du risque de rechute et d'overdose, puis dans un deuxième temps il devra déterminer ce risque et en informer le médecin addictologue afin d'envisager la nécessité ou non de délivrer de la naloxone (disponible sous la spécialité Prenoxad®).

En effet, le pharmacien a la possibilité de délivrer, sans prescription médicale, un kit pour injection en intramusculaire (IM) de naloxone sous le nom de spécialité Prenoxad®.

La naloxone est un antagoniste spécifique des récepteurs μ (OP3) et δ (OP1) aux opioïdes. Lorsque qu'un agoniste morphinique est présent au niveau des récepteurs aux opioïdes, la naloxone antagonise ses effets (myosis, dyspnée, antalgie).

La naloxone sous cette forme est indiquée dans la prise en charge en urgence des surdosages aux opioïdes dans l'attente des services de secours. Sa délivrance et/ou sa prescription nécessite d'avoir formé le patient et son entourage.

Le pharmacien expliquera au patient les modalités d'administration en s'appuyant sur la brochure patient et la notice du médicament disponible sur le site <https://www.prenoxad.fr/prescription.html>. Afin de s'assurer de la bonne compréhension du patient, le pharmacien fera une checklist des différentes informations qu'il aura assimilée. Si toutes les réponses apportées sont correctes, le pharmacien pourra délivrer le kit ainsi qu'une carte patient que ce dernier devra remplir et conserver sur lui. Cette carte patient permet d'informer les secours de l'identité et des coordonnées du professionnel de santé qui a délivré le kit (Annexe 3, 4 et 5) (35,98–100).

Dans le cas où le patient rechuterait, le pharmacien devra le rassurer ainsi que son entourage.

En effet dans la plupart des cas cela induit un sentiment de culpabilité chez le patient et de dégouts et d'incompréhension de la part de l'entourage.

Le pharmacien pourra lui expliquer que la rechute permet de voir les erreurs qui ont été commises pendant le sevrage. Elle permet donc aux professionnels de santé de mieux adapter le projet de soin.

A la suite du sevrage, le patient redécouvre la douleur.

Lors de l'apparition d'une douleur, il est nécessaire que la prise en charge soit rapide afin d'éviter tout risque de rechute.

Comme nous avons pu le voir précédemment, une prise en charge pharmacologique à base d'antalgique non opioïde et non pharmacologique est à privilégier.

Le pharmacien aura un rôle clé dans la prise en charge de la douleur. Il devra écouter le patient, dispenser les conseils adaptés et le réorienter vers son médecin si la situation l'exige.

Il existe également un risque non négligeable que ces patients développent des troubles mentaux (anxiété, dépression, ...) à la suite du sevrage. En effet ces patients ont un risque 5 fois plus élevé que la population générale de développer des troubles affectifs et ont 3 fois plus de risque de développer des troubles anxieux. Un suivi psychologique est fortement recommandé afin de prévenir la survenue de ces troubles (63).

Les soignants participant au projet de soin devront être conscients des risques liés au sevrage et devront les inclure à ce projet. Ces risques devront donc être expliqués au patient avant même le début du sevrage afin qu'ils les connaissent et puissent les anticiper. Le pharmacien joue un rôle important dans ce domaine.

Il est donc primordial que les professionnels de santé, et plus particulièrement le pharmacien de ville accompagnant le patient, soient à l'écoute et donnent toutes les informations nécessaires à la réussite du projet de soin.

CONCLUSION

L'objectif de cette thèse a été de déterminer la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge et l'accompagnement des patients dépendants aux médicaments antalgiques opioïdes et souhaitant arrêter leur traitement.

La première partie nous a permis de faire le point sur les troubles de l'usage liés à une substance médicamenteuse et ses mécanismes neurophysiologiques pour ensuite nous pencher plus spécifiquement sur le syndrome de dépendance aux médicaments antalgiques opioïdes, sa prévalence, les facteurs de risques ainsi que ses modalités de prises en charge.

Dans un second temps, une étude de terrain réalisée à l'aide d'un questionnaire distribué aux patients venant retirer leur médicament antalgique opioïde auprès d'une pharmacie d'officine a permis de déterminer le profil de ces patients et la perception qu'ils ont de leur pharmacien dans le cas où le sevrage serait envisagé.

Dans un troisième temps, nous avons collecté les outils clés permettant aux pharmaciens d'officine le souhaitant de se spécialiser dans le domaine de l'addictologie : les formations disponibles, les réseaux d'addictologie existants, où orienter les patients et comment les accompagner au mieux dans le but d'optimiser leur prise en charge.

Etant donné le nombre élevé de patients amenés à consommer des médicaments antalgiques opioïdes au cours de leur vie, le pharmacien a le devoir de s'impliquer dans la prévention de la dépendance aux opioïdes du fait de ses compétences médicales. Il est également un acteur clé dans le suivi et la prise en charge des patients souhaitant arrêter leur traitement.

A l'avenir des entretiens pharmaceutiques rémunérés sur le thème de l'addiction pourraient être mis en place ce qui permettrait de conforter le rôle du pharmacien dans le parcours de soin de cette catégorie de patients.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Éditions Larousse. Définitions : opiacé - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/opiac%C3%A9/56187>
2. Éditions Larousse. Définitions : opioïde - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/opio%C3%AFde/56199>
3. Académie Nationale de Pharmacie. Opium - Acadpharm [Internet]. Le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. 2017 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Opium>
4. F. Arago'n-Poce *, E. Martí'nez-Ferna'ndez, C. Ma'rquez-Espino's,, A. Pe'rez, R. Mora, L.M. Torres. History of opium. 2002;
5. Gérard Debuigne, Couplan François. Petit larousse des plantes qui guérissent. Larousse; 2006. 895 p.
6. Jimmy Kempfer. Petite histoire des sevrages d'opiacés avant l'avènement de la maintenance [Internet]. [cité 13 août 2019]. Disponible sur: http://www.pistes.fr/swaps/50_143.htm
7. Pier-Vincenzo Piazza. Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. drogues.gouv.fr. 2015 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
8. Fédération Addiction, Santé publique France, l'OFDT, le Respadd, l'Ippsa, le Certa, le RISQ et le GREa, sous la coordination de la Fédération Addiction et avec le soutien de la MILDECA et de la DGS. Les niveaux d'usage de substances psychoactives [Internet]. intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé. 2020 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/les-niveaux-dusage-substances-psychoactives/>
9. OMS. Syndrome de dépendance [Internet]. WHO. 2020 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
10. OMS. Abus (de drogues, d'alcool, de substances chimiques ou psychoactives) [Internet]. WHO. 2020 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/abuse/fr/
11. Sanford M Silverman. Opioid Induced Hyperalgesia : Clinical Implications for the Pain Practitioner. Pain Physician. juin 2009;6.
12. Maurice Dematteis - Faculté de médecine - CHU de Grenoble. Les addictions : Concept, Facteurs de risque, Vulnérabilité et Neurobiologie [Internet]. [cité 16 août 2019]. Disponible sur: http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/cms/sites/medatice/home/addictologie/docs/20101215102322/Addictions_Neurobiologie_M.DEMATTEIS.pdf
13. Mohamed Ben Amar. Les psychotropes criminogènes. Criminologie. 3 juill 2007;40(1):11-30.
14. Dr Hanna Eid. Dépendance aux opioïdes [Internet]. SFAP Paris. 2016 [cité 19 août 2019]. Disponible sur: http://www.sfap.org/system/files/dr_hanna_eid.pdf
15. Merck Sharp & Dohme Corp., une filiale de Merck & Co., Inc. Troubles liés à l'usage de substances - Troubles mentaux [Internet]. Manuels MSD pour le grand public. 2020 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/consommation-de-drogues-et-toxicomanie/troubles-li%C3%A9s-%C3%A0-l%E2%80%99usage-de-substances>

16. Inserm. Addictions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2014 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
17. Collège Romand de Médecine de l'Addiction. Neurosciences de l'addiction [Internet]. 2009 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: https://www.stop-tabak.ch/de/images/stories/documents_stop_tabac/neurosciences_addictions.pdf
18. Michel Reynaud. Congrès de psychiatrie et de neurobiologie de la langue Française - Addictions et psychiatrie. Masson. 2005. 292 p.
19. M. Delsaut. Bases neurobiologiques de la récompense [Internet]. Neurosciences du comportement. 2003 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: <http://neurocomp.univ-lille1.fr/>
20. Philippe Faure. Addiction et jeux d'argent [Internet]. MAAD DIGITAL. 2018 [cité 16 août 2019]. Disponible sur: <http://www.maad-digital.fr/en-bref/addiction-et-jeux-dargent>
21. RSA et ISBRA. Le courrier des addictions [Internet]. 2014 [cité 21 août 2019]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/3992166/>
22. C. Klinger, Théodule M. L. Pourquoi le cerveau devient dépendant. 2008.
23. Académie Nationale de Pharmacie. Antalgique - Acadpharm [Internet]. Le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. 2017 [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Antalgique>
24. Collège National de Pharmacologie Médicale. Opiacés forts [Internet]. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. 2017 [cité 21 juill 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiaces-forts>
25. Collège National de Pharmacologie Médicale. Récepteurs couplés aux protéines G [Internet]. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. 2019 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacologie-medicale-vue-d-ensemble/32-differents-types-de-structure-sur-lesquelles-agissent-les-medicaments/58-recepteurs-couples-aux-proteines-g>
26. Ahn Nguyen. Pharmacologie des opioïdes [Internet]. 2018 [cité 10 juill 2019]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/2018/11/9.Opioi%CC%88des.pdf>
27. ANSM. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques [Internet]. 2019 [cité 29 juill 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/340b9f75151945cf851676b9d51418d2.pdf
28. Drs Caroline F. Samer, Jules A. Desmeules, Pr Pierre Dayer, Pr Denis Hochstrasser, Dr Michel F. Rossier. Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultraparapide, l'Intermédiaire et le Lent [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2004 [cité 16 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2004/RMS-2476/23775>
29. Académie Nationale de Pharmacie. Codéine - Acadpharm [Internet]. Le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. 2018 [cité 9 juill 2019]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Cod%C3%A9ine>
30. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - PADERYL [Internet]. 2014 [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/notice/N0297920.htm>

31. Drugs.com. Tramadol (Professional Patient Advice) [Internet]. Drugs.com. 2019 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.drugs.com/ppa/tramadol.html>
32. Vidal. Tramadol [Internet]. Vidal : Le site de référence des professionnels de santé. 2015 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/15308/tramadol/>
33. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - LAMALINE [Internet]. 2016 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0282479.htm>
34. Jean-François Borel, Deschaumes Christophe, Laurent Devoize, Cédric Huard, Thierry Orliaguet, Claude Dubray, et al. Traitement de la douleur après avulsion dentaire : essai clinique randomisé en double aveugle comparant deux formulations de paracétamol, caféine et poudre d'opium versus tramadol et placebo. Presse Med [Internet]. 1 mai 2010;39. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/246225518_Traitement_de_la_douleur_apres_avulsion_dentaire_essai_clinique_randomise_en_double_aveugle_comparant_deux_formulations_de_paracetamol_cafeine_et_poudre_dopium_versus_tramadol_et_placebo
35. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - PRENOXAD [Internet]. 2019 [cité 7 janv 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0331846.htm>
36. Académie Nationale de Pharmacie. Morphine - Acadpharm [Internet]. Le dictionnaire de l'Académie Nationale de Pharmacie. 2017 [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Morphine>
37. CLUD 12 - Hopitaux de Toulouse. Table pratique de conversion des opioïdes de palier II et III - Version 6 [Internet]. 2016 [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/12_table_conversion_palier_ii_et_iii_v6.pdf
38. Eric Boccard, Valérie Deymier. Pratique du traitement de la douleur. Broché. 2006.
39. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit - ACTISKENAN 10 mg [Internet]. 2018 [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64288864&typedoc=R&ref=R0328759.htm>
40. Académie Nationale de Pharmacie. Oxycodone - Acadpharm [Internet]. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. 2019 [cité 19 juill 2019]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Oxycodone>
41. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - OXYNORMORO 5 mg [Internet]. 2019 [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61007415&typedoc=R&ref=R0335154.htm>
42. Peter Whoriskey. Rising painkiller addiction shows damage from drugmakers' role in shaping medical opinion. Washington Post [Internet]. 30 déc 2012 [cité 16 févr 2020]; Disponible sur: https://www.washingtonpost.com/business/economy/2012/12/30/014205a6-4bc3-11e2-b709-667035ff9029_story.html
43. Abby Goodnough, Josh Katz, Margot Sanger-Katz. Drug Overdose Deaths Drop in U.S. for First Time Since 1990. The New York Times [Internet]. 17 juill 2019 [cité 27 juill 2019]; Disponible sur: <https://www.nytimes.com/interactive/2019/07/17/upshot/drug-overdose-deaths-fall.html>
44. Rafael Maldonado. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr. janv 2010;68(1):3-11.

45. Florence Noël, Vadim Iourgenko, Yves Pouille, Jacques Hanoune. Approches moléculaires de l'action des opiacés [Internet]. 1994 [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2535/1994_11_1116.pdf?sequence=1
46. iPubli Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. 2012;586.
47. Nicolas Ramoz, Philip Gorwood. Les addictions sous l'angle de la génétique. MS Médecine Sci ISSN Pap 0767-0974 ISSN Numér 1958-5381 2015 Vol 31 N° 4 P 432-438 [Internet]. 2015 [cité 22 août 2019]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/8614>
48. Déborah Bourc'h. Epigénétique [Internet]. Inserm - La science pour la santé. 2015 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epigenetique>
49. Aviel Goodman. Addiction : definition and implications. Br J Addict. 1990;85(11):1403-8.
50. Maria Papaleontiou, Charles R. Henderson, Barbara J. Turner, Alison A. Moore, Yelena Olkhovskaya, Leslie Amanfo, et al. Outcomes Associated with Opioid Use in the Treatment of Chronic Non-Cancer Pain Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Am Geriatr Soc. juill 2010;58(7):1353-69.
51. William C. Becker, Lynn E. Sullivan, Jeanette M. Tetrault, Rani A. Desai, David A. Fiellin. Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among U.S. adults: psychiatric, medical and substance use correlates. Drug Alcohol Depend. 1 avr 2008;94(1-3):38-47.
52. Robert N. Jamison, Stephen F. Butler, Simon H. Budman, Robert R. Edwards, Ajay D. Wasan. Gender Differences in Risk Factors for Aberrant Prescription Opioid Use. J Pain Off J Am Pain Soc. avr 2010;11(4):312-20.
53. Timothy J Ives, Paul R Chelminski, Catherine A Hammett-Stabler, Robert M Malone, J Stephen Perhac, Potisek NM, et al. Predictors of opioid misuse in patients with chronic pain: a prospective cohort study. BMC Health Serv Res. 4 avr 2006;6:46.
54. Joseph V. Pergolizzi, Christopher Gharibo, Steven Passik, Sumedha Labhsetwar, Robert Taylor, Jason S. Pergolizzi, et al. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. J Psychosom Res. juin 2012;72(6):443-51.
55. Éditions Larousse. Traduction : craving - Dictionnaire anglais-français Larousse [Internet]. [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/anglais-francais/craving/573046>
56. Bertrand Nalpas. Le craving, symptôme de l'addiction [Internet]. MAAD DIGITAL: Média d'information scientifique sur les addictions. 2017 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.maad-digital.fr/en-bref/le-craving-symptome-de-laddiction>
57. Pr Pier-Vincenzo Piazza. Facteurs de risque, facteurs de protection [Internet]. MILD&CA : Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives. 2015 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/facteurs-de-risques-facteurs-de-protection>
58. Roche G. Addiction aux opioïdes : deux études pharmacoépidémiologiques sur les différences entre la perception et le diagnostic du médecin ainsi que sur les modalités de sevrage des antalgiques opioïdes [Internet]. Toulouse III - Paul Sabatier; 2014 [cité 15 juill 2019]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/337/1/2014TOU32006.pdf>

59. Marion S. Greene, R. Andrew Chambers. Pseudoaddiction: Fact or Fiction ? An Investigation of the Medical Literature. *Curr Addict Rep.* 2015;2(4):310-7.
60. Pr Philippe Binder. Evaluation de l'Addiction : DSM-5. 2013;8.
61. OMS. Syndrome de sevrage [Internet]. WHO. 2020 [cité 24 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/
62. Dr Nicolas Authier. Addiction aux opioïdes [Internet]. 2014 [cité 24 août 2019]. Disponible sur: <http://www.addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2014/05/Cours-DIU-addiction-opioides.pdf>
63. HAS. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendant des opiacés [Internet]. Haute Autorité de Santé. 1998 [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272062/fr/modalites-de-sevrage-chez-les-toxicomanes-dependant-des-opiaces
64. GIP Centre-Val de Loire e-Santé. Protocole de sevrage en ambulatoire [Internet]. eSanté Centre Val-de-Loire. 2020 [cité 5 sept 2019]. Disponible sur: https://www.sante-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/548/549/706.pdf
65. Fédération Addiction, Santé publique France, l'OFDT, le Respadd, l'Ippsa, le Certa, le RISQ et le GREA, sous la coordination de la Fédération Addiction et avec le soutien de la MILDECA et de la DGS. Le cercle de Prochaska et Di Clemente [Internet]. 2020 [cité 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/le-cercle-de-prochaska-et-di-clemente/>
66. Bourrit Françoise - Hopitaux universitaires de Genève (HUG). Starter-kit : addiction et changement [Internet]. 2013 [cité 17 févr 2020]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/addictologie/documents/Formation/Postgrade/Starterkit/addiction_et_changement.pdf
67. Fédération Addiction, Santé publique France, OFDT, Respadd, Ippsa, Certa, et al. CSAPA - Le portail des acteurs de santé [Internet]. Intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé. 2020 [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://intervenir-addictions.fr/orienter/vers-qui-orienter/csapa/>
68. Fédération française d'addictologie (FFA). Livre blanc de l'addictologie Française. 2011;45.
69. SFAP - Société Française d'Accompagnement et de Soins Palliatifs. SFAP - Les échelles de la douleur - Adulte - Echelles d'auto évaluation [Internet]. 2014 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-auto-evaluation>
70. OFMA - Observatoire Français des Médicaments Antalgiques. Échelle ORT [Internet]. OFMA. 2020 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-ort/>
71. RESPADD - Réseau des Etablissements de Santé. Médicaments antalgiques opioïdes, ce qu'il faut savoir, ce qu'il faut faire [Internet]. 2018 [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/10/Livret-opio%C3%AFdes.pdf>
72. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, Auriacombe M, Martinez V, Polomeni P, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne.* août 2017;38(8):539-46.
73. MILDECA. La polyconsommation [Internet]. MILDECA drogue.gouv.fr. 2015 [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/la-polyconsommation>
74. Dr Nicolas Authier. Douleur et addiction : Les enjeux cliniques. 2012;19.

75. Pr Amine Benyamina. Addiction et comorbidités [Internet]. [cité 11 nov 2020]. Disponible sur: https://www.cunea.fr/sites/default/files/addiction_et_comorbidites_a_benyamina_opt.pdf
76. Respadd. RESPADD – Réseau de prévention des addictions [Internet]. 2020 [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/>
77. Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens. Cespharm [Internet]. Cespharm - Education et prévention pour la santé. 2020 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Cespharm>
78. AddictLim. AddictLim, réseau de santé addiction Limousin [Internet]. Site d'addictlim. 2020 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <http://addictlim.jimdofree.com/>
79. Pr Amine BENYAMINA. Fédération Française de l'Addictologie (FFA) [Internet]. Fédération Française de l'Addictologie (FFA). 2020 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: http://www.addictologie.org/spip.php?page=accueil&id_rubrique=1
80. Fédération Addiction. Fédération Addiction, prévenir, réduire les risques, soigner [Internet]. Fédération Addiction. 2020 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/>
81. Portail e-Santé France. Rezo Addictions 41 [Internet]. Rezo Addictions 41. 2021 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.esante-centre.fr/portail/accueil,303,221.html?>
82. Apleat-cep. Apléat-acep, association de santé et de solidarité en Centre-Val de Loire [Internet]. Association de santé et de solidarité. 2021 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://apleat-acep.com/>
83. Santé Publique France. Réseau addiction indre et loire 37 [Internet]. Drogues Info Service. 2021 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Adresses-utiles/101436>
84. CHRU Tours. Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA 37) - CHRU de Tours [Internet]. <https://www.chu-tours.fr/>. 2021 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-tours.fr/etre-soigne-et-rendre-visite-a-un-patient/joindre-le-chru/liste-des-services/csapa-37/>
85. Decarsin A. Formation Continue - Addictologie - Alcoologie : Troubles addictifs liés à la consommation d'alcool (DU), Troubles liés à l'usage de substances (hors alcool) et addictions comportementales (DIU) [Internet]. Formation Continue. Amandine Decarsin; [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://formation-continue.univ-tours.fr/version-francaise/offre-de-formation/formations-compatibles-avec-une-activite-professionnelle/medecine/addictologie-alcoologie-troubles-addictifs-lies-a-la-consommation-dalcool-du-troubles-lies-a-lusage-de-substances-hors-alcool-et-addictions-comportementales-diu>
86. UNICAEN. Portail des formations - Université de Caen Normandie [Internet]. 2020 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://uniform.unicaen.fr/catalogue/formation/autres/5776-diplome-d-universite-addictologie?s=&r=1473427115457>
87. Unité Mixte de Développement Professionnel Continu Santé – UMDPCS. DU Addictologie générale - SEFCA UMDPCS [Internet]. UMDPCS : UNITÉ MIXTE DE DÉVELOPPEMENT CONTINU SANTÉ (FORMATION CONTINUE). 2020 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://sefca-umdpcs.u-bourgogne.fr/nos-formations/pole-addictologie/du-d-addictologie-generale.html>
88. Université de Rennes 1. Diplôme d'Université - Addictologie : prise en charge des personnes souffrant d'addiction | Annuaire des formations [Internet]. Université de Rennes 1. 2020 [cité 6 déc 2020]. Disponible sur: <https://formations.univ-rennes1.fr/diplome-duniversite-addictologie-prise-en-charge-des-personnes-souffrant-daddiction>

89. OFMA - Observatoire Français des Médicaments Antalgiques. Échelle POMI [Internet]. OFMA. 2020 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <http://www.ofma.fr/echelles/echelle-pomi/>
90. Dr Girerd Xavier. Questionnaire Girerd [Internet]. 2001 [cité 13 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.questionnaire-de-girerd.com/>
91. American Journal of Psychiatry. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders : alcohol, cocaine, opioids. American Psychiatric Association. avr 2006;52.
92. RESPADD - Réseau des Etablissements de Santé. Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine [Internet]. 2014 [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.respadd.org/wp-content/uploads/2018/09/Guide-addictologie.pdf>
93. Denis C, Langlois E, Fatséas M, Auriacombe M, Auriacombe M. Un modèle français de Communauté Thérapeutique ? Les communautés thérapeutiques expérimentales : Consensus des professionnels. Psychotropes. 2011;Vol. 17(3):85-101.
94. MILDECA. Lignes téléphoniques [Internet]. drogues.gouv.fr. 2020 [cité 30 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/en-parler/lignes-telephoniques>
95. Portico. Arrêt progressif de l'opioïde chez les patients présentant un risque élevé de toxicomanie - Portico [Internet]. Portico : Réseau canadien axé sur la santé mentale et le traitement de la toxicomanie. 2020 [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: https://www.porticonetwork.ca/fr_CA/web/opioid-toolkit/prescribing/opioid-tapering
96. McMaster University - Faculty of Health Sciences, National Pain Center. Opioid Tapering Patient information [Internet]. 2020 [cité 14 déc 2020]. Disponible sur: <https://healthsci.mcmaster.ca/npc>
97. OMS. Surdose d'opioïdes [Internet]. OMS - Organisation Mondiale de la Santé. 2021 [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose>
98. HAS. PRENOXAD [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2019 [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2891870/fr/prenoxad
99. Fédération Addiction. Quelles structures sont autorisées à délivrer la naloxone ? [Internet]. Fédération Addiction. 2019 [cité 5 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/quelles-structures-sont-autorisees-a-delivrer-la-naloxone-publication-de-la-note-dinformation-de-la-dgs/>
100. EarthWorks T. Prenoxade Injection [Internet]. [cité 25 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.prenoxad.fr/prescription.html>

Annexe 1

Questionnaire d'adhésion thérapeutique Girerd (90).

TEST D'ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE

1. Ce matin avez vous oublié de prendre votre médicament ?
☐ Oui ☐ Non
2. Depuis la dernière consultation avez vous été en panne de médicament ?
☐ Oui ☐ Non
3. Vous est il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?
☐ Oui ☐ Non
4. Vous est il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours votre mémoire vous fait défaut ?
☐ Oui ☐ Non
5. Vous est il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que certains jours vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?
☐ Oui ☐ Non
6. Pensez vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?
☐ Oui ☐ Non

INTERPRÉTATION DU TEST :

OUI (0) : Bonne observance

OUI (1 ou 2) : Minime problème d'observance

OUI (> 3) : Mauvaise observance

Annexe 2

Version en Français de l'échelle "Screening and Opioid Assessment for Patients with Pain-Revised"
(SOAPP® -R) (72).

1. Vous arrive-t-il d'avoir des changements d'humeur rapides ?
2. Vous arrive-t-il d'avoir besoin de doses plus fortes de traitement pour soulager votre douleur ?
3. Vous arrive-t-il de ressentir un sentiment d'impatience avec vos médecins ?
4. Vous arrive-t-il de ressentir la vie quotidienne comme écrasante et difficile à gérer ?
5. Vous arrive-t-il d'avoir des tensions avec vos proches à la maison ?
6. Vous arrive-t-il de compter vos cachets pour voir combien il vous en reste ?
7. Vous arrive-t-il de ressentir une crainte qu'on vous juge parce que vous prenez un traitement contre la douleur ?
8. Vous arrive-t-il de ressentir un sentiment d'ennui ?
9. Vous arrive-t-il de prendre plus de traitements contre la douleur que ce qui était prévu ?
10. Vous arrive-t-il de ressentir la crainte de vous retrouver seul ?
11. Vous arrive-t-il de ressentir un besoin pressant de prendre vos traitements contre la douleur ?
12. Vous a-t-on déjà fait des remarques sur l'usage que vous faites de vos traitements contre la douleur ?
13. Certains de vos proches amis ont-ils un problème d'alcool ou de drogues ?
14. Vous dit-on que vous êtes de mauvaise humeur ?
15. Vous arrive-t-il de vous sentir envahi par le besoin de prendre des médicaments contre la douleur ?
16. Vous arrive-t-il de vous retrouver à court de traitements contre la douleur ?
17. Vous a-t-on empêché d'obtenir ce que vous méritiez ?
18. Avez-vous déjà eu dans votre vie des problèmes judiciaires ou bien été arrêté par la police ?
19. Êtes-vous déjà allé à des réunions de type Alcooliques ou Narcotiques Anonymes ?
20. Vous êtes-vous déjà retrouvé dans une dispute qui a tellement dérapé que quelqu'un a été blessé ?
21. Avez-vous été victime d'abus sexuel ?
22. Vous a-t-on déjà dit que vous aviez un problème d'alcool ou de drogue ?
23. Vous arrive-t-il d'emprunter des traitements contre la douleur à votre famille ou vos amis ?
24. Avez-vous été traité pour un problème d'alcool ou de drogue ?

Réponses à apporter et scores correspondants :

- Jamais : 0
- Rarement : 1
- Parfois : 2
- Souvent : 3
- Très souvent : 4

Les items illustrent les principaux facteurs de risques cliniques de développer un mésusage aux opioïdes de prescription : symptômes dépressifs et autres antécédents psychiatriques, antécédents addictologiques, éléments de personnalité, perte de contrôle de la prise d'antalgiques.

Un score de 9 ou moins reflète un faible risque de MOP, un score compris entre 10 et 21 traduit un risque modéré, tandis qu'un score de 22 ou plus suggère un risque élevé.

Annexe 3

Instructions d'administration de la naloxone sous forme injectable présent dans le résumé des caractéristiques du produit de la naloxone IM (Prenoxad®) (35,100).

Les instructions suivantes doivent être fournies au patient et à son entourage dès la prescription et/ou la dispensation de PRENOXAD :

- Prévenir **immédiatement et systématiquement** les structures d'urgence (appeler le 15 ou le 112).
- Allonger le patient sur le dos.
- Assembler PRENOXAD : enlever le capuchon de la seringue puis fixer une aiguille sur la seringue.
- Tenir la seringue de la même façon qu'un stylo.
- Injecter PRENOXAD à angle droit par rapport à la surface de la peau dans les zones où l'injection intramusculaire peut être pratiquée (muscle extérieur de la cuisse ou haut du bras), directement à travers les vêtements si nécessaire : pousser sur le piston jusqu'à la première graduation (ligne noire), soit une dose.
- Retirer l'aiguille du muscle et remettre la seringue dans la boîte de PRENOXAD : ne pas retirer l'aiguille de la seringue ni remettre le capuchon.
- Noter l'heure d'administration de PRENOXAD.
- Rester auprès du patient, surveiller son état d'éveil et sa fréquence respiratoire : le patient doit être capable de respirer sans aide à une fréquence de 10 à 12 inspirations par minute. Si c'est le cas, installer le patient en position latérale de sécurité.
- Si la fréquence respiratoire ou l'état d'éveil du patient ne s'améliore pas au bout de 2-3 minutes après l'administration de PRENOXAD, ou si après une légère amélioration, la fréquence respiratoire ou l'état du patient se dégrade, répéter l'administration de PRENOXAD jusqu'à la ligne noire suivante, en utilisant la même aiguille que précédemment et en suivant la même procédure.
- Répéter l'opération autant de fois que nécessaire et au maximum 4 fois.
- Attendez l'arrivée des secours et leur remettre la boîte de PRENOXAD, la seringue et les aiguilles.
- **Si le patient reprend complètement connaissance, le convaincre d'attendre les secours et rester près de lui jusqu'à leur arrivée.** La demi-vie d'élimination de la naloxone étant courte, les symptômes d'un surdosage aux opioïdes peuvent réapparaître à distance d'une première amélioration.
- Dans tous les cas, une surveillance du patient de plusieurs heures en milieu hospitalier est nécessaire.

Annexe 4

Checklist de formation du kit de naloxone IM (Prenoxad®) (100).

A remplir avant chaque dispensation

Personne en formation : Usager ; Accompagnant <i>(rayer la mention inutile)</i>		
Nom (initiales)	Date de naissance	Sexe
		Homme <input type="checkbox"/> Femme <input type="checkbox"/>

La personne que vous venez de former au kit Prenoxad :	Oui	Non*
Sait-elle identifier une overdose aux opioïdes ?		
Sait-elle ce qu'est Prenoxad et quand l'utiliser ?		
Sait-elle comment obtenir un kit Prenoxad ?		
Sait-elle quand et comment injecter Prenoxad ?		
A-t-elle compris le système de graduation de doses sur la seringue ?		
A-t-elle compris l'importance d'appeler immédiatement et systématiquement les secours ?		
A-t-elle compris le risque de résurgence de la dépression respiratoire même après une amélioration ?		
A-t-elle compris l'importance de surveiller le patient et d'attendre l'arrivée des secours ?		
Sait-elle comment retourner un kit Prenoxad utilisé ?		

**Un seul Non impose de refaire la formation puis de remplir une nouvelle checklist.*

La personne en formation ci-dessus a démontré comprendre et être sensibilisée à une overdose aux opioïdes, à l'utilisation du kit Prenoxad, à l'appel des services d'urgence et est habilitée à recevoir un kit Prenoxad afin de l'emporter chez elle.

Un guide Utilisateur lui a été remis.

Nom du formateur..... Date

Signature du formateur.....

Document à garder dans votre structure (ne pas envoyer aux Laboratoires Ethypharm)

Annexe 5

Carte patient à remplir et à remettre au patient en plus de la brochure et du kit de naloxone (Prenoxad®) (100).

Toute personne ayant porté secours à ce patient (témoin, membre de la famille, ami, médecin, service d'urgence...) doit impérativement informer le professionnel ayant délivré ce kit :

Nom du professionnel : _____

Qualité (médecin, pharmacien...) : _____

Téléphone : _____

E-Mail : _____

Pour toute information complémentaire relative à l'utilisation de PRENOXAD, veuillez consulter le site www.prenoxad.fr

Nom du patient : _____

Je porte sur un moi un kit PRENOXAD®, une seringue pré-remplie contenant de la naloxone, indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes. La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes.

Ce médicament peut me sauver la vie en cas de surdosage aux opioïdes.

Toute personne (ami, famille, témoin) est en mesure de m'administrer ce médicament selon le schéma figurant dans la notice.

➤ **Avant toute utilisation de PRENOXAD®, appeler le service d'urgence en composant le 15 ou le 112.**

➤ Administrer une dose de PRENOXAD® (indiquée par une ligne noire sur la seringue), en injectant le produit au niveau du muscle extérieur de la cuisse ou du haut du bras.

➤ Après 2 à 3 minutes, en absence d'amélioration de la respiration ou de l'état d'éveil, répéter l'administration de PRENOXAD® (une nouvelle ligne noire).

➤ Répéter l'opération autant de fois que nécessaire le temps de l'arrivée des secours ou le temps de la reprise de conscience.


Il est important de prévenir le professionnel qui m'a remis ce kit Prenoxad®. Ses coordonnées sont au verso de cette carte.

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné (e) Antoni Le Cam,

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature : 

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21402673

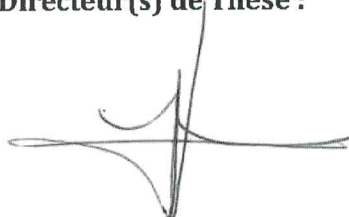
N° Thèse : 31

Nom et Prénom : Le Cam Antoni

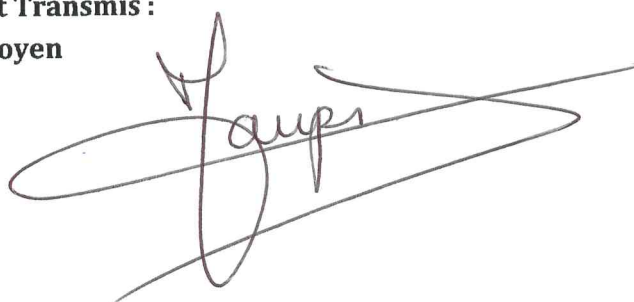
Sujet : Prise en charge et accompagnement du sevrage des patients sous médicaments antalgiques
opioïdes : rôle du pharmacien d'officine

Tours, le : 31 mai 2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



TITRE DE LA THÈSE

Prise en charge et accompagnement du sevrage des patients sous médicaments antalgiques opioïdes : rôle du pharmacien d'officine

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

En 2015, 9.9 millions de Français ont bénéficié d'une prescription médicale de médicaments antalgiques opioïdes. Ainsi la France est le 4ème consommateur d'antalgiques opioïdes en Europe et le 3ème consommateur d'opioïdes faibles avec le tramadol en tête de liste.

Selon la banque nationale de pharmacovigilance, 2762 cas d'intoxications accidentelles par des antalgiques opioïdes ont été rapportés entre 2005 et 2016, dont 49 % concernaient les opioïdes faibles, se concluant pour 304 d'entre eux par un décès.

Par ailleurs les décès imputables aux médicaments antalgiques opioïdes ont augmenté de 146 % entre 2000 et 2015.

Outre l'aspect médicamenteux, la prise en charge des patients dépendants est complexe et pluridisciplinaire (médecin généraliste, médecin addictologue, psychologue, ...).

Le pharmacien de ville est un maillon important dans cette prise en charge du fait de ses compétences et sa proximité avec la population.

Au vu du nombre de patients consommant des médicaments opioïdes, il est important pour le pharmacien d'intervenir afin que la population soit consciente des risques liés à la consommation de ces médicaments. C'est notamment grâce à la prévention que nous pourrions inverser la tendance.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Addiction ; pharmacie d'officine ; opioïdes ; opiacés ; sevrage ; CSAPA ; addictologie

Codéine ; tramadol ; opium ; oxycodone ; fentanyl ; morphine ; antalgique : mésusage ;

Mésuseur

JURY

PRÉSIDENT : Monsieur le Professeur Daniel Antier, Praticien hospitalier, Pharmacien coordinateur de la PUI, CHRU Bretonneau – TOURS

MEMBRES :

Docteur Jérôme Bachellier, Praticien hospitalier, Médecin psychiatre et addictologue, responsable de l'unité ELSA 37, CHRU Bretonneau – TOURS

Madame Natacha Vichard, Pharmacien adjoint – LAMOTTE-BEUVRON

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 27/05/2021 – Faculté de pharmacie Philippe Maupas à Tours