

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Année universitaire 2018/2019



THÈSE

En vue de l'obtention du Diplôme de DOCTEUR EN PHARMACIE

Addiction aux opiacés et prise en charge

Session : juillet 2019

par:

SAIM Wafa

MADANI KARIMA

Jury d'évaluation:

Présidente : **Dr LAKAF HASSIBA**

Examinatrice: **Dr DJILI NAZIMA**

Examinatrice: **Dr AISSAOUI RYMA**

Encadreur : **Dr LADAIMIA AMEL**

MAITRE ASSISTANTE EN PSYCHIAIE

MAITRE ASSISTANTE EN PSYCHIATRIE

ASSISTANTE EN PSYCHIIARIE

MAITRE ASSISTANTE EN PSYCHIATRE

REMERCIEMENT

Nous tenons à remercier en premier lieu notre Dieu qui nous a donné la santé, la patience, et le courage pour accomplir ce travail.

Nous voudrions adresser nos gratitudee à notre Encadreur de mémoire, **Dr LADAIMIA AMEL Maitre assistante en psychiatrie**, pour avoir accepté d'encadrer et de suivre ce travail, pour tous vos conseils précieux, pour la gentillesse et la patience qui nous ont beaucoup aidé lors de la rédaction de ce travail.

Nous exprimons nos plus sincères remerciements, à la présidente de jury **Dr LAKAF HASSIBA** vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous voudrions adresser également nos remerciements à **Dr DJILI NAZIMA** nous sommes très honorés par votre présence parmi notre jury de thèse. Trouvez ici, le témoignage de notre respectueux sentiment.

Nos remerciements également à **Dr AISSAOUI RYMA** vous nous avez honorés par votre présence parmi notre jury de thèse. Trouvez ici l'expression de notre grand respect.

Nos remerciements à toute l'équipe du service d'addictologie et de psychiatrie Frantz fanon de Blida.

Nos remerciements à tous ceux qui ont participé, de près ou de loin par leurs conseils, leurs recommandations et leurs savoir-faire, afin que ce travail voie le jour.

Dédicace

Je veux remercier ALLAH le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné force et Patience pour réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce travail

A ma très chère mère,

Quoi que je fasse ou que je dise , je ne saurai point te remercier comme il se doit .Ton

Affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes coté a toujours été

ma source de force pour affronter les différents obstacles .Merci pour tes prières, tes

encouragement. Tu es la meilleure mère.

A mon très cher père,

Tu as toujours été à mes coté pour me soutenir et m'encourager. Quoi que fasse ou je

dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Tu es le meilleur père.

A mes très chers frères,

Qui ont m'ont soutenu, ALLAH le tout puissant vous donne santé, bonheur et réussite.

Au mémoire de mon grand père

A ma grande mère Et à mes tantes, mes oncles et à toute ma famille.

KARIMA

Dédicace

A ma chère mère Fouari Kheira pour tes immenses sacrifices, Pour ta patience sans limites, pour tous l'amour que tu m'as donné et pour ta gentillesse illimitée ; tu es la plus merveilleuse des mamans.

Que ce travail soit la preuve qu'on peut ' arriver quand on a une maman comme toi.

Merci pour ce que tu es.

Que dieu vous garde en bonne santé et vous accorde une longue vie pleine de bonheur.

A mon cher père mabrouk pour tous les sacrifices consentis pour mon éducation

Pour tout l'amour que tu m'as donné, pour ton soutien et ton affection que tu n'as cessé de me prodiguer.

Tes valeurs uniques m'ont montré le droit chemin, tes conseil, ta présence et ton cœur généreux ont illuminé ma vie, je te dois tout mon cher

Papa j'espère que je suis à la hauteur de tes espérances.

Que ce modeste travail soit un témoignage de ma reconnaissance, mon respect, mon administration et surtout mon amour pour toi.

A vous deux je veux dédie ce modeste travail, le fruit de vos sacrifices déployés à mon égard et que dieu vous préserve bonne santé et vous alloue longue vie incha Allah.

A mes deux chères et adorable sœurs Hiba et Amel je vous aime tellement qu'aucun mot ne pourrait exprimer ce que j'ai au fond du cœur.

Je vous dédie ce travail en vous souhaitent beaucoup de succès

Et de bonheur et ce travail soit l'expression de mon amour pour vous.

Que la vie ne puisse jamais nous séparer.

A ma famille, mes proches à tous mes oncles et mes tantes, plus particulièrement à **Nana**, et à ceux qui me donne de l'amour et de la vivacité

A tous mes amis notamment : **Nana, Nesrine et Soumia** avec lesquelles j'ai traversé ces six années, qui m'ont toujours encouragé, et à qui je souhaite plus de succès.

A tous ceux que j'aime

Merci !

Wafa

Table de matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

***Introduction* 1**

CHAPITRE I : CONCEPTS D'ADDICTION :

1. HISTORIQUE DE L'ADDICTION	5
2. ETYMOLOGIE DU CONCEPT D'ADDICTION :	11
3. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'ADDICTION :	12
3.1 Usages de substances addictives : données épidémiologique en France et en Europe	13
3.2 Usage de substance addictives : perspectives internationales.....	21
4. DEFINITION DE L'ADDICTION :	23
4.1 Définition générale.....	23
4.2 Définition selon le DSM-5 ET CIM-10.....	25
5. LES TYPES D'ADDICTION	30
5.1 L'addiction avec substance :.....	30
5.2 Les addictions sans substance.....	32
6. TYPES DE CONSOMMATION	35
6.1.2 L'usage nocif ou « utilisation nocive pour la santé ».....	36
7. ORIGINE DE LA DEPENDANCE A UNE SUBSTANCE	37
7.1 Facteurs liés à l'usager :	38
7.2 Facteurs liés à la substance : ..	38
7.3 Facteurs liés à l'environnement : ...	39

CHAPITRE II : ADDICTION AUX OPIACES :

1.DEFINITION DES OPIACES	43
2.CLASSIFICATION	43
3.MECANISME D’ACTION	44
4.MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE LA PHARMACODEPENDANCE AUX OPIACES	47
5.SYSTEME DE RECOMPENSE	48
5.1 Le circuit de la récompense.....	48
5.2 Les récepteurs dopaminergiques.....	50
5.3 Drogues et circuits de renforcement.....	51
6. L’HEROINE	56
6.1 Présentation.....	56
6.2 Obtention.....	57
6.3 Formes galéniques.....	58
6.4 Pharmacocinétique.....	60
6.5 Système de récompense dopaminergique.....	61
6.6 Les effets.....	62
6.7 La dépendance.....	62
7. CONSEQUENCE DE L’ADDICTION AUX OPIACES	64
7.1 Effets immédiats.....	64
7.1.1 Tolérance.....	64
7.1.2 Assuétude.....	65
7.2 Effets secondaires à plus long terme.....	65
7.3 Effets secondaires selon le mode de consommation	66
7.4 L’overdose	67
7.5 Infection au point d’injection.....	68
7.6 Les risques infectieux liés à d’autre mode de consommation	69

7.7 Les symptômes qui doivent alerter.....	70
--	----

CHAPITRE III: PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADDICTES AUX OPIACES :

1.PRISE EN CHARGE GLOBALE : MEDICO-PSYCHO-SOCIALE	76
1.1 Les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA).....	76
2.ENTRETIEN MOTIVATIONNEL DE PROCHAKSA ET DICLEMENTE.....	79
1- Pré-contemplation	81
2-Contemplation.....	82
3- Préparation/détermination	82
4-Action	83
5- Maintien.....	83
6-Rechute	83
7- Sortie permanente	84
3.TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES PAR VOIE ORALE	84
3.1 Définition de TSO	84
3.2 Indications	84
3.3 Objectifs du traitement de substitution	84
3.4 Principe	85

CHAPITRE IV : ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ADDICTES AUX OPIACES :

1.Attitude du pharmacien	107
1.1 Attitude face à un patient agressif	109
2.Information au patient.....	111
2.1 Objectifs.....	111
2.2 Les patients doivent être informés également	112
3.Contacts avec le prescripteur	113
4.Première délivrance	113
4.1 Analyse de l'ordonnance	113
4.2 Vérifier la posologie	114
4.3 Insister sur les modalités d'administration	116

4.4 Vérifier les contre – indications.....	116
4.5 Les interactions.....	117
4.6 Mentionner les effets indésirables les plus fréquents	124
4.7 Informer le patient des signes de surdosage opiacé et des circonstances de survenue.....	125
4.8 Expliquer que l'injection expose à des complications graves	125
4.9 Expliquer au patient de ne pas interrompre brutalement le traitement.....	125
4.10 Précautions.....	125
5.Délivrances réitérées	126
6.Conduite à tenir en cas d'intoxication	126
CONCLUSION	128
BIBLIOGRAPHIE.....	131

Liste des figures :

Figure 1: Estimation relatives à la consommation de drogue dans l'union européenne.	13
Figure 2: consommateur de cannabis admis en traitement.	16
Figure 3: patients sous traitement de substitution aux opiacés	15
Figure 4 : consommations d'héroïne admis en traitement.....	19
Figure 5: consommateurs de cocaïne admis en traitement.....	20
Figure 6: comportement de consommation	33
Figure 7: interaction individu-substance-environnement.....	38
Figure 8 : présente le mode d'actions des principaux opiacés	44
Figure 9: Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes.....	45
Figure 10 : Représentation schématique du récepteur et de l'interaction avec la protéine	46
Figure 11: action des opioïdes au niveau cellulaire.....	47
Figure 12 : structure cérébrales de système de récompense.....	49
Figure 13: Systèmes de régulation du circuit de la récompense	45
Figure 14 : La dopamine et ses récepteurs	51
Figure 15: Action des opiacés sur le circuit de la récompense (1).....	53
Figure 16: Action des opiacés sur le circuit de la récompense (2).....	54
Figure 17: Résumé schématique d'une prise aiguë et d'une prise chronique d'opiacés.....	55
Figure 18 : la molécule d'héroïne.....	56
Figure 19 : gauche la molécule de morphine, droite la molécule d'anhydride acétique... ..	57
Figure 20: la molécule de dopamine.	61
Figure 21: à gauche la molécule d'adrénaline, a droite la molécule de noradrénaline.	63
Figure 22: à gauche la molécule de bromazépam, au milieu la molécule d'éthanol,.....	63
Figure 23: représentation schémaïque du cercle du prochaksa et di climente	80
Figure 24: représentation schématique du cercle du prochaksa et di climente.....	81
Figure 25: méthadone.....	85
Figure 26: Buprénorphine	95

LISTES DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Données nationales utilisées pour estimer la prévalence de l'usage problématique d'opiacés en Europe. Les données sont extraites et constituent un sous-ensemble du bulletin statistique 2018 de l'EMCDDA.	17
Tableau 2: classification des psychotropes	32
Tableau 3 : classification des drogues.....	32
Tableau 4: Non-usage, l'usage simple et le mésusage	36
Tableau 5: présente les interactions médicamenteuses de la méthadone, telles qu'elles figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).....	89
Tableau 6: présente les interactions médicamenteuses de la buprénorphine , telles qu'elles figurent dans le RCP.	98
Tableau 7 : présente les interactions médicamenteuses de la Suboxone®, telles qu'elles figurent dans le RCP	103
Tableau 8 : posologie de la méthadone et de la buprénorphine	114
Tableau 9: Contre - indications de la méthadone et de la buprénorphine.....	116
Tableau 10: Interactions pharmacodynamiques de la méthadone et de la buprénorphine....	118
Tableau 11: Interactions pharmacocinétiques de la méthadone et de la buprénorphine.	121
Tableau 12 : effets indésirables de la méthadone et de la buprénorphine.....	124

LISTE DES ABREVIATIONS :

ANSM	Agence national de sécurité du médicament
ATV	Aire tegmentale ventrale
BHD	Buprénorphine Haut Dosage
CI	Contre-indication
CIM	Classification internationale des maladies
CIM-10	Classification internationale des maladies - 10 édition
CERPP :	Centre d'études et de recherches en psychopathologie
CRF	<i>corticotropin-releasing factor</i>
CSAPA	Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
D1-LIKE	Récepteur dopaminergique
D2-LIKE	Récepteur dopaminergique
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental diseases
ECG	Electrocardiogramme
EI	Effets indésirables
EMCDDA	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
ESEMED	European study of the Epidemiology of Mental Disorders
UE	Union européenne
IMAO	Inhibiteurs de la monoamine oxydase
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IV	Intraveineux
GABA	Acide gama-aminobutyrique

LSD	Acide lysergique diéthylamide
MDMA	3,4-méthylènedioxyméthamphétamine
MSO	Médicament de substitution aux opiaces
NIDA	Institut Nord-Américain des drogues, le National Institute of Drug Abuse
NESARC	National Epidemiologic survey on alcohol and related conditions
OMS	Organisation mondiale de la santé
ONUDC	Office Nations unies contre la drogue et le crime
OFDT	Observation français des drogues et des toxicomanies
PCP	Phencyclidine
PE	Précaution d'emploi
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SNC	Système nerveux central
SIDA	syndrome de l'immunodéficience acquise
TQ	Temps de Quick
TSO	Traitement de substitution aux opiacés
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Dans une première période, les drogues étaient essentiellement utilisées dans les cultures anciennes pour des usages traditionnels. Les modifications d'état de conscience causée par des plantes aux pouvoirs psychotropes participaient aux rituels et à la transcendance. On retrouve par exemple en Inde des textes sacrés faisant référence à l'usage de chanvre ou encore de champignons hallucinogènes. En Amérique latine on peut citer la mescaline, extraite du Peyotl ou encore l'ambrosie dans les régions d'Europe. En parallèle aux rites religieux, de nombreux produits psychotropes étaient utilisés à vocation thérapeutique, les grecs utilisaient l'opium comme moyen thérapeutique, le cannabis l'était aussi en chine etc...

Avec la médecine moderne et les médicaments, les substances psychoactives vont être au cœur d'une lutte d'influence entre usage médical (antidépresseurs, anxiolytiques...) et usage populaire hors prescription.

La consommation de substances psychoactives est un problème de santé publique multidimensionnel qui a des répercussions sur la santé physique et mentale des individus mais également des conséquences économiques et sociales larges. Elle concerne toutes les catégories sociales, sexes et âges.

Lorsque la consommation devienne le sujet principal de la vie, on parle d'addiction.

C'est quoi l'addiction ?

D'un point de vue scientifique et médical, les addictions sont des pathologies cérébrales définies par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences délétères.

Les addictions concernent le tabac (nicotine), l'alcool, le cannabis, les opiacés (héroïne, morphine), la cocaïne, les amphétamines et dérivés de synthèse. Et les addictions comportementales (le jeu, internet, l'alimentation)

L'Institut Nord-Américain des drogues, le National Institute of Drug Abuse (NIDA) en donne la définition suivante :

« L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives ».

Parmi les substances engendrant une importante dépendance << l'opium >>.

L'opium et ses dérivés : les opiacés, font partie intégrante de l'histoire de la médecine. La découverte de ses effets a permis la mise en place de nombreux dispositifs thérapeutiques permettant la prise en charge de la douleur. On le verra l'Homme s'est très tôt intéressé à cette plante dont il a découvert rapidement les effets psychotropes. Cette découverte, s'inscrivant dans l'évolution socioculturelle et médicale propre à chaque société, est à l'origine de nombreux aspects de la pratique de la médecine contemporaine.

Les propriétés de cette plante vont amener l'Homme dans un premier temps à élaborer des techniques de cultures et une recherche pour sélectionner d'un point de vue botanique les meilleures souches végétales permettant d'obtenir une espèce végétale adaptée à ses besoins et à ses habitudes de vie. Grâce à ces techniques, la consommation de cette plante peut se répandre et du fait de sa diffusion, amener l'homme à poursuivre ses recherches et ses travaux pour encore amélioré les effets.

Outre la plante en elle-même, l'Homme comprendra rapidement que la préparation du produit et par-delà son mode de consommation influe directement sur les effets qu'il peut rechercher pour ce produit. Ainsi au cours des siècles on voit de plus en plus de tentatives pour faire évoluer les modes de consommation qui dans un contexte de découverte des fonctions physiologiques permettra de révolutionner la médecine notamment par le développement de voies d'administration parentérales.

L'évolution des modes d'administration du produit permettant elle-même une meilleure étude de ses effets et ainsi la mise en place de la notion d'analgésie voire d'anesthésie, principes au cœur de notre pratique médicale actuelle.

Ces recherches aboutiront aussi à la nécessité pour l'Homme de synthétiser de manière artificielle ces produits, créant ainsi les « opioïdes » qui ont les mêmes propriétés que les opiacés mais qui sont issus d'un processus de fabrication artificiel, alors que les opiacés sont issus d'une plante naturelle.

Cependant ce produit ayant des propriétés psychotropes, il participe pleinement au développement chez l'Homme d'un type de pathologies lié à l'usage du produit enlui-même, dans un cadre thérapeutique ou non. Ces pathologies liées directement à ces substances pouvant être différenciées

entre 2 catégories, les pathologies aiguës pouvant découler de la consommation excessive du produit dans un contexte de prise unique ou répétées proches, mais aussi les pathologies chroniques liées à la consommation répétée sur le temps qui permettront la mise en place de nombreux concepts médicaux et qui aboutiront à la naissance de l'addictologie.

Le travail de thèse présenté ici s'est focalisé sur l'addiction et plus particulièrement sur l'addiction aux opiacés.

Dans une première partie nous avons réalisé une revue de la littérature sur le concept d'addiction, son histoire, sa prévalence, son mécanisme.

Puis dans une deuxième partie nous étudierons les caractéristiques des opiacés. Bien que le système opioïdes joue un rôle important dans de nombreuses fonctions biologiques, en particulier dans l'analgésie et la réponse au stress ou la régulation de récompense, mais également des effets négatifs représentés par leur capacité d'induire une dépendance psychique et physique.

Dans une troisième partie nous avons rappelé ce qu'est un traitement substitutif des opiacés, son histoire, sa prescription, ses outils.

Chapitre I: Concepts d'addiction

1. Historique De L'addiction

Dans le but de comprendre l'action publique en matière de toxicomanie, il me semble nécessaire d'effectuer un retour historique sur cette notion et sur la place que les drogues ont joué au sein de nos sociétés au cours du temps. (1)

Intéressons-nous brièvement aux évolutions qu'a connues ce concept afin de comprendre le statut qu'il occupe dans les sociétés occidentales actuelles. Pour ce faire, je m'appuierai essentiellement sur le travail effectué par Eric Farges (2002). Dans le cadre de sa recherche visant à analyser la transition des politiques publiques en matière de toxicomanie au modèle de réduction des risques en France et en Italie, il s'est attaché à expliciter l'évolution de la toxicomanie à travers le temps. Son analyse m'a semblé complète et pertinente, c'est pourquoi j'ai choisi de m'y référer.

La notion de drogue semble remonter aux premières civilisations humaines. (2) Elle est à comprendre dans sa définition la plus large, c'est-à-dire comme « une substance pouvant altérer les états de conscience de l'homme » (Farges E., 2002, p. 5).

En effet, les premières références à l'utilisation d'opiacés remontent aux époques sumériennes et babyloniennes (3000 avant J.C.) et l'usage de l'opium est très diffusé dans le bassin méditerranéen. Il se développe davantage en Europe pendant le Moyen-âge, notamment comme médicament. Toutefois, « ce n'est qu'au cours du XIXe siècle, consacré comme "le siècle des stupéfiants", qu'est apparu un usage hédonique de la drogue. (Farges E., (2002),p5) L'opium devient alors une marchandise largement utilisée et les gouvernements européens souhaitent en favoriser le commerce pour des raisons économiques.

C'est dans ce même temps qu'une guerre s'engage entre l'Angleterre et la France d'une part, face à la Chine d'autre part, dans le but de lui imposer l'ouverture au commerce occidental, afin de pouvoir importer de grandes quantités d'opium en Europe qui en produit et en commercialise déjà. Ainsi, la « guerre de l'opium » oblige la Chine, sous la contrainte anglo-française à ouvrir plusieurs ports francs au commerce européen. De par les pressions de la France et de l'Angleterre, la Chine deviendra, au début du XXe siècle « le plus grand producteur mondial d'opium ». (3) Ce commerce va durer près d'un demi-siècle.

Par ailleurs, le développement des stupéfiants passe avant tout par la découverte, dans le courant du XIXe siècle, des *alcaloïdes*, « substances actives contenues dans les principaux stupéfiants naturels ». (4) Découverte permise, entre autre, par les progrès simultanés réalisés en chimie organique. C'est en 1805 qu'un jeune pharmacien, du nom de Friedrich William Sertürner, identifie le premier alcaloïde de l'opium : le morphium « en référence aux puissantes propriétés calmantes et analgésiques de la substance » (Farges E., 2002, p. 6). Toutefois « son usage ne prendra de dimension que grâce à l'invention de la seringue...invention due à un chirurgien lyonnais Charles Gabriel Pravaz » (Dugarin, J., & Nominé, P., (1988). p.554).

L'héroïne en tant que nouvelle substance de synthèse, est mise sur le marché comme remède en 1898. Elle est alors décrite comme un médicament pouvant guérir la tuberculose :

« Dépourvue de propriétés d'accoutumance, d'une manipulation très aisée, et par-dessus tout, la seule capable de guérir les morphinomanes ». (5)

Cette définition décrivant l'héroïne comme un produit « miracle » ne possédant pas de propriété addictive aura des répercussions désastreuses sur la population. Elle est évidemment à remettre dans son contexte dans la mesure où elle semble pouvoir sauver la population d'un mal incurable, celui de la tuberculose. Ne se basant que sur les effets immédiats du produit, son usage est banalisé et cause d'innombrables cas de toxicomanie au début du XXe siècle : « on a évalué à 50 000 le nombre de morphinomanes dans les années précédant la guerre de 1914 » (Dugarin, J., & Nominé, P., (1988)., p. 558).La cocaïne quant à elle apparaît en Europe à la même époque.

Elle est découverte par le chimiste allemand Albert Niemann en 1859 à partir de feuilles de coca trouvées au Pérou (Farges, E., 2002). Tout comme la morphine, « elle est accueillie par le monde médical avec beaucoup d'enthousiasme. Elle est administrée comme traitement d'un grand nombre d'infections, comme désintoxiquant contre l'alcoolisme ou encore comme tonique » (Farges, E., 2002, p.6).

On remarque donc que les substances psychotropes sont décrites comme des remèdes miracles par les médecins de l'époque, qui contribuent, de fait, à leur développement en Europe.

Parallèlement à l'usage médical, un usage hédonique se développe et l'*opiomanie* (dépendance à l'opium) s'accroît de manière importante à partir de la deuxième moitié XIXe siècle, « La drogue est alors définie comme un moyen d'exploration de la conscience ». (6)

Cependant, cet usage hédoniste très restreint, et davantage pratiqué dans les milieux aisés, va considérablement se développer pour donner place à la toxicomanie.

Ce terme est introduit par Regnard en 1885 (Farges, E., 2002). En effet, au milieu du XIXe siècle, l'usage de la morphine se généralise et atteint les classes sociales plus défavorisées affectant désormais toutes les couches sociales. Petit à petit, le corps médical constate les dégâts pouvant être causés par une consommation régulière de psychotropes et l'image des consommateurs change, laissant place à celle du « drogué », emprunte de déchéance. Cependant, ils ne font pas le même constat pour l'héroïne qui est toujours prescrite comme médicament à la fin du XIXe.

L'explication du développement de la consommation de psychotropes change progressivement au début du XXe siècle, la décrivant comme une épidémie pouvant menacer l'ensemble de la société. (7) Le toxicomane est alors présenté par un médecin comme un « malade dangereusement contagieux, contre lequel les mesures les plus sévères doivent être prises, aussi bien dans son propre intérêt que dans celui de la société ». (8). Ainsi, certains médecins prônent une loi répressive pour minimiser les risques d'épidémie de toxicomanie sur la population.

Il est important de souligner que la première apparition des substances a lieu, dans un premier temps, par un biais légal puisque dans plusieurs pays d'Europe (Italie, Suède, Grande Bretagne, France) :

La consommation de substances psychoactives est liée au développement des médicaments comme les tranquillisants, les amphétamines, les analgésiques qui venaient régulièrement prescrites et distribuées dans les pharmacies. Il s'agissait de substances légales dotées d'un fort pouvoir de dépendance. (Farges, E., 2002, p.7)

Par ailleurs, les débats concernant les traitements de la toxicomanie n'amélioreront pas la qualité de vie des personnes toxicomanes puisque les médecins spécialisés proposeront « des sevrages brusques, rapides ou lents avec le recours ou non à d'autres substances psychoactives telle que la codéine ou l'alcool » (Farges, E., 2002, p.7). Les propositions de traitement ne sont pas réellement « réfléchies » tentant avant tout d'éradiquer un problème sans en comprendre la cause.

Dans les années 1920 l'heure est à l'affolement, car le nombre de consommateurs augmentent considérablement : « il n'est plus possible de se taire. Tout Paris se drogue. La cocaïne touche

aussi bien les riches que les puritains ; elle court des palaces de l'étoile aux bouges de la villette » (Bachmann & Coppel, 1989, p. 336). Aussi, la réponse à tant de « déchéance » est celle de la prohibition. Les lois se durcissent et les peines sont importantes. Le nombre de consommateurs diminue progressivement pour atteindre, en 1929 le nombre de trente milles en France (Bachmann & Coppel, 1989) mais aucune solution n'est apportée quant à leur prise en charge.

Il existe alors deux « catégories » de drogués : « une minorité d'anciens snobs qui continue à prendre des produits, s'imaginant que c'est chic. Et les vrais drogués, qui dérivent lentement vers la mort » (Bachmann & Coppel, 1989, p. 340).

L'arrivée des hygiénistes, au milieu du XIXe représente un tournant par rapport aux représentations sociales du toxicomane. Ils décrivent les abus de drogues comme des *épidémies*, qu'ils comptent au nombre de trois :

- la morphinomanie de 1880 à 1900,
- l'opiomane à partir du début du XXe siècle,
- la cocaïnomanie qui se développe considérablement au début du XXe siècle et supplante la morphine et l'héroïne en France juste avant la guerre de 1914. Elle symbolise l'arrivée massive de la drogue dans le monde de la rue.(Farges, E., 2002, p.7)

Cependant, malgré une image négative, la diffusion progressive de drogue continue. Elle est à mettre en lien avec un phénomène culturel apparaissant au cours des années soixante. En 1964, le livre *L'expérience psychédélique* écrit par Timothy Leary, expliquant les effets du LSD, connaît un grand succès. « Les premières communautés hippies s'installent en 1966 sur les hauteurs de San Francisco et les Etats-Unis connaissent dès 1967, une extension rapide de l'usage de drogue » (Farges, E., 2002, p.7).

Les pays européens sont moins touchés que les Etats-Unis, mais connaissent les retombées de ce phénomène de manière progressive. Ainsi, de plus en plus de jeunes font usage des psychotropes parce qu'ils y voient la possibilité de prendre des distances avec une réalité sociale et culturelle trop rigide.

Dans un premier temps cependant, leur consommation se focalise surtout sur les drogues « douces » telles que la marijuana, le haschich et le LSD, laissant de côté l'héroïne. Cependant cela

ne dure pas, et les drogues plus « dures » (cocaïne, héroïne) prennent progressivement davantage de place. De ce fait, au début des années 1970, la diffusion de ces substances augmente, les drogues « légères » cèdent alors la place à l'héroïne et, avec elle, l'arrivée des premières overdoses. « La première mort par overdose en France est signalée en 1973 » (Farges, E., 2002, p.8).

Dans les années quatre-vingt, davantage de personnes consomment des substances psychoactives, et la consommation de cocaïne augmente, semblant pendant un certain temps devancer la consommation d'héroïne. Cela s'explique entre autre par la découverte du virus du SIDA, le VIH, transmis à travers les rapports sexuels et par voie sanguine.

Afin de diminuer les risques de contagion bien plus importants par voies intraveineuses, les consommateurs s'éloignent de l'héroïne pour se diriger vers une substance pouvant être absorbée par voie nasale : la cocaïne.

Cependant, compte tenu du prix de celle-ci, seuls les consommateurs les plus aisés peuvent se permettre ce changement.

Ainsi, progressivement, les modes de consommation évoluent. Courty (2001) explique cela par la situation économique qui se détériore fortement au cours des années 1980, alors que le prix de l'héroïne ne baisse pas. Les individus ne pouvant plus se l'offrir vont alors se diriger vers l'alcool qui deviendra un substitut aux substances reconnues à l'époque comme psychotropes.

Les années quatre-vingt-dix se caractérisent enfin par l'apparition de nouveaux modes de consommation des drogues synthétiques (LSD, amphétamine, etc.) et par le développement du cannabis qui a fortement contribué à aggraver la consommation de substances des plus jeunes. (Farges, E., 2002, p.8)

Cette évolution des modes de consommation est aussi due au renouveau de l'usage des substances. Les drogues de synthèses présentent la particularité d'attirer majoritairement des jeunes, dans un cadre spécifique, lors des sorties en discothèque par exemple. Elles attirent cette population car le mode de consommation semble plus sûr et plus accessible <<Une gélule qu'il suffit d'avaler, sans aucune préparation, à n'importe quel moment, est une consommation facile, propre, apparemment innocente, non contagieuse. Très différent du rite complexe de l'héroïne et très loin des risques liés à l'usage d'une seringue intraveineuse>>. (9)

Ainsi, l'usager des drogues de synthèse appartient à un nouveau type de consommateur. Il refuse d'être assimilé aux « drogués », et se définit comme un usager récréatif n'étant pas dépendant du produit. (Farges, E., 2002, P16)

En tous les cas, de par la multiplication des substances au cours des vingt dernières années, les usages ont énormément varié et évolué. L'un des phénomènes découlant de cette évolution est le fait qu'aujourd'hui, la consommation d'un seul produit est rare. De ce fait, la multiplication des usages a fait apparaître des termes tels que : « poly toxicomanie » ou « polyconsommations » qui sont de plus en plus utilisés. Il semblerait toutefois que ce type de consommation ne soit pas nouveau et que l'usage de ces termes traduirait surtout « la reconnaissance d'un phénomène ancien puisque déjà évoqué dans le Rapport Pelletier en 1978 ». Cet auteur distingue trois types de polyconsommations :

- **Les polyconsommations d'entraînement** : ce sont des sujets qui sont dépendants des opiacés au départ avec toujours de façon occasionnelle ou exclusive de l'héroïne. Par la suite, et à cause du prix relativement élevé de cette substance, se mettent en place des stratégies d'auto-substitution.
- **Les polyconsommations d'ennui ou d'oubli** : ils sont le fait de jeunes qui ont connu des ruptures familiales et sociales nombreuses. [...] Leur consommation est anarchique et elle concerne tous les produits. Leur mode de consommation est impulsif avec tout ce qui leur tombe sous la main. Le but ultime est de “ne plus penser”.
- **Les polyconsommations actuelles ignorées ou déniées ou poly expérimentateurs** : ce sont les plus souvent des lycéens ou des étudiants avec une bonne insertion économique de façade. [...] Ils revendiquent très souvent une situation professionnelle stable des parents et un train de vie confortable. [...] La polyconsommation est ainsi très fréquente lors des soirées technos où elle correspond à une recherche d'effets spécifiques. L'association la plus courante au cours de ces soirées reste l'alcool, le cannabis et les produits de synthèse. (10)
De fait, le phénomène de polyconsommations a largement participé au changement des mentalités quant à l'image et aux clichés véhiculés par les « toxicos » ou les « drogués ». Amenant l'idée qu'un toxicomane n'était pas forcément un marginal ou un « zonard », mais pouvait être intégré dans la société.

Finalement, pour résumer, on peut distinguer quatre « phases » dans l'évolution de la consommation de psychotropes à la fin du XXe siècle :

- 1960-1970 : les drogues se diffusent dans le monde par le biais des mouvements « hippies »,
- 1970-1980 : la consommation d'héroïne s'étend à travers le monde et prend le pas sur les drogues « douces » jusqu'alors majoritairement utilisées
- 1980-1990 : le marché de la cocaïne est en expansion, entre autre de par la découverte des modalités de transmission du VIH.
- 1990 à nos jours : l'apparition des drogues synthétiques engendre de nouveaux modes de consommation venant s'ajouter aux précédents.

Ainsi, on se rend compte que l'usage des « drogues » est avant tout relié à l'évolution des sociétés. Cependant, l'image du toxicomane est davantage un concept social dans la mesure où elle évolue, comme on l'a vu, selon les étapes de l'histoire. « Cette distinction entre l'usage des substances et le toxicomane révèle l'impossibilité de rendre compte du concept de toxicomane uniquement à partir des substances psychoactives » (Farges, E., 2002, p.9).

On remarque alors qu'on ne peut pas « calquer » l'histoire du toxicomane sur celle de l'histoire des drogues, car elle dépend avant tout des représentations sociales que l'on se fait du consommateur.

2. ETYMOLOGIE DU CONCEPT D'ADDICTION :

Origine du mot :

Le terme d'addiction, qui s'est progressivement substitué à celui de toxicomanies, est d'étymologie latine, ad-dicere « dire à », et exprime une appartenance en terme d'esclavage. Etre addicté était ainsi, au Moyen-âge, une ordonnance d'un tribunal obligeant le débiteur, qui ne pouvait rembourser sa dette autrement, à payer son créancier par son travail. Par la suite, dans la langue anglaise dès le XIVème siècle, le terme addiction a pu désigner la relation contractuelle de soumission d'un apprenti à son maître, puis se rapprocher peu à peu du sens moderne, en désignant des passions nourries et moralement répréhensibles.

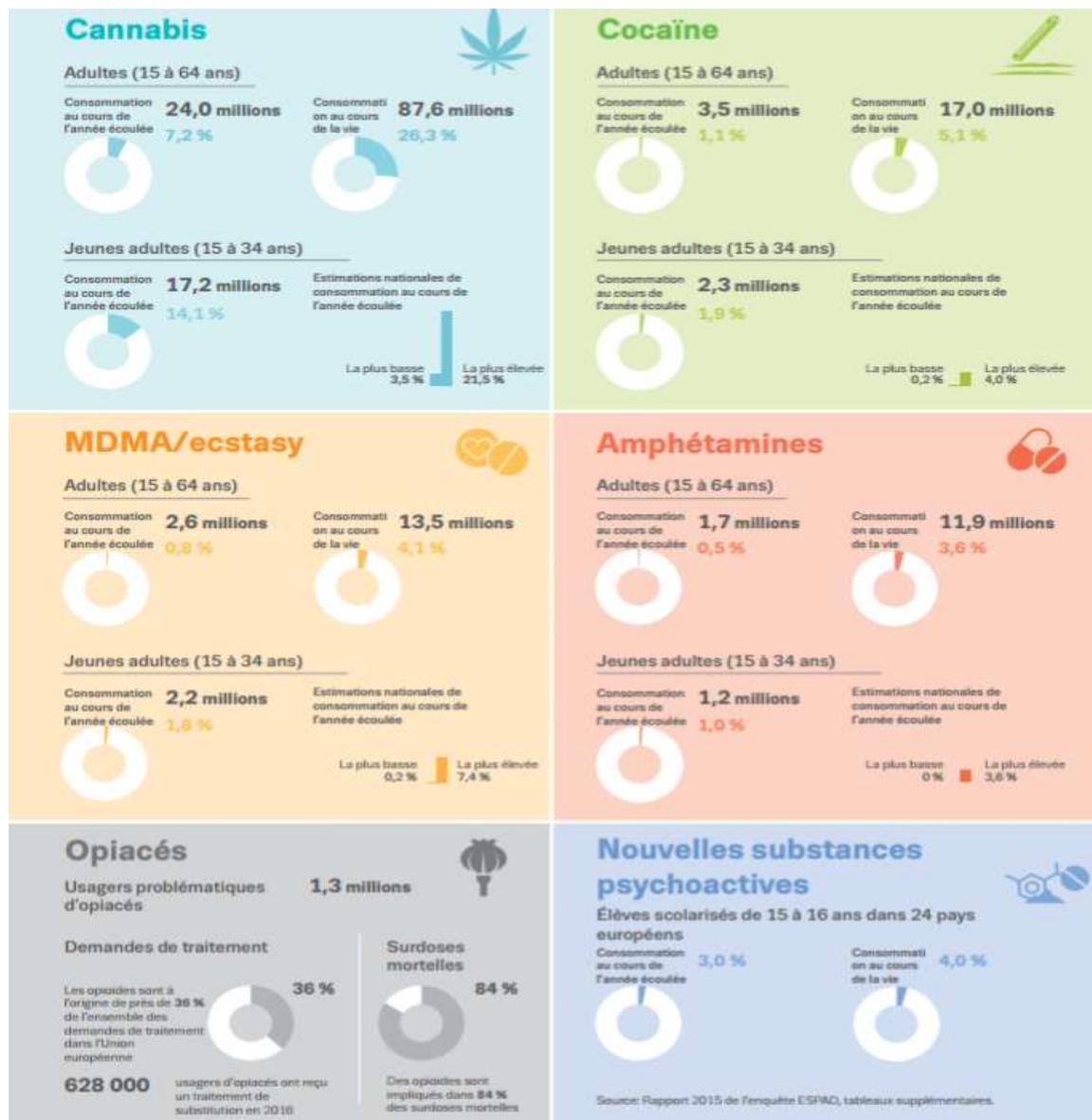
Toujours en langue anglaise, le mot addiction est totalement intégré dans le langage populaire pour désigner toutes les passions dévorantes et les dépendances (c'est un sex addict a-t-on dit de Bill Clinton du temps de l'affaire Monika Lewinski), dans le cadre de la culture puritaine américaine qui prône la lutte contre de telles passions rattachées à la recherche effrénée du plaisir.

Actuellement la teneur ambiguë du terme tend à disparaître au profit d'un emploi essentiellement scientifique qui lui accorde une définition précise et opérationnelle. (11)

3. ÉPIDEMIOLOGIE DE L'ADDICTION :

Nous présenterons les données disponibles, le plus souvent sur l'usage des substances addictives en France, à titre de comparaison, les données européennes et mondiales similaires. (12)

3.1 Usages de substances addictives : données épidémiologique en France et en Europe



N.B.: pour obtenir l'ensemble complet des données ainsi que des informations sur la méthodologie employée, veuillez consulter le bulletin statistique en ligne.

Figure 1: Estimation relatives à la consommation de drogue dans l'union européenne. (13)

3.1.1 Le tabac :

Le tabac est considéré comme la substance addictive responsable du plus grand nombre de décès en France. Les estimations de l'OFDT situent la mortalité liée au tabac à 60 000 décès par an et les projections en 2025 sont de 165 000 avec doublement chez les hommes et décuplement chez les femmes. En effet si le pic de consommation de tabac a été atteint dans les années 1980 pour

les hommes avec une baisse régulière depuis cette date, celui des femmes a été atteint plus tardivement. (12)

Selon la définition de l'OFDT du tabagisme quotidien, et d'après des estimations itératives, le nombre de fumeurs évolue différemment en fonction du sexe.

Chez les hommes cette prévalence est de 33% et en diminution progressives depuis les années 1990. En revanche, chez les femmes, sa fréquence est de 26% et augmente encore, avec une tendance à rejoindre celle observés chez les hommes.

Toujours d'après les données de l'OFDT, la tranche d'âge durant laquelle la fréquence du tabagisme est maximale est celle des 18-25 ans (36.2%). Elle diminue régulièrement dans les tranches d'âge supérieures, principalement du fait des arrêts spontanés et/ou des décès liés au tabagisme, pour atteindre 7.9% des 65-75 ans. (12)

3.1.2 L'alcool :

L'alcool est la deuxième cause de décès évitables en France. En effet, les estimations établies à partir des certificats de décès comptabilisent environ 22 000 décès directement liés à l'alcool et 20 000 attribuables à la part de l'alcool dans les maladies cardio-vasculaires et les accidents de la route (28% des accidents mortels sont liés à l'alcool).

Concernant la consommation d'alcool en France, elle reste la substance addictive la plus consommée. Néanmoins, l'OMS a montré une diminution de moitié de la quantité d'alcool consommée en fonction des chiffres de vente depuis 1970 passant de 26 à 13 litres d'alcool pur par an et par Français. Cette baisse est essentiellement liée à la diminution de consommation de vin. Cette quantité place la France au sixième rang mondial des pays consommateurs.

Comme pour le tabagisme, nous disposons des données sur la fréquence de l'usage quotidien d'alcool en France via l'OFDT. Celle-ci s'élève à 23% des hommes et 8% des femmes.

Une seule enquête épidémiologique réalisée en France a mesuré l'abus et la dépendance à l'alcool en population générale française. Il s'agit de l'étude ESEMED réalisée en 2000 utilisant les critères diagnostiques du DSM-5 lors d'entretiens réalisés à domicile dans un échantillon

représentatif d'environ 3 000 Français âgés de 18 ans et plus. Les résultats retrouvent un taux d'abus et de dépendance dans les 12 derniers mois de 7,3% chez les hommes et de 1,1% chez les femmes sur l'ensemble de l'échantillon. Dans les tranches d'âge les plus élevées, ces taux ont tendance à diminuer en respectant la prédominance masculine. (12)

3.1.3 Le cannabis :

Selon le baromètre santé 2005 concernant l'usage du cannabis au cours de l'année et de la vie entière en fonction de l'âge en France, on observe un pic de consommation chez le jeune adulte puis une diminution progressive avec l'âge à partir de 25-30 ans. Par exemple dans la tranche d'âge des 18-24 ans, l'usage sur la vie du cannabis concerne 46,3% des jeunes adultes (56,2% des hommes et 34,9% des femmes), alors que pour la population globale étudiée, celui-ci concerne un cinquième des Français (24,5% des hommes et 15,2% des femmes). Par ailleurs, toutes les études montrent une différence liée au sexe. Les hommes ont plus souvent consommé du cannabis que les femmes et cette différence semble augmenter avec la fréquence d'usage.

Comparée aux autres pays européens, la France est le premier pays concernant les taux d'usage de cannabis sur la vie et le troisième pour les taux d'usage de cannabis au cours de la dernière année chez les 15-34 ans (17% en 2005) derrière l'Espagne (20% en 2006) et le Royaume-Uni (16% en 2007). Par ailleurs, on ne note pas de différence de consommation de cannabis selon le cadre légal appliqué puisque les fréquences retrouvées aux Pays-Bas sont similaires aux autres pays européens.

Loin derrière l'alcool, le tabac et le cannabis, les autres substances addictives (opiacés, cocaïne, ecstasy, hallucinogènes) sont beaucoup moins consommés en France. (12)

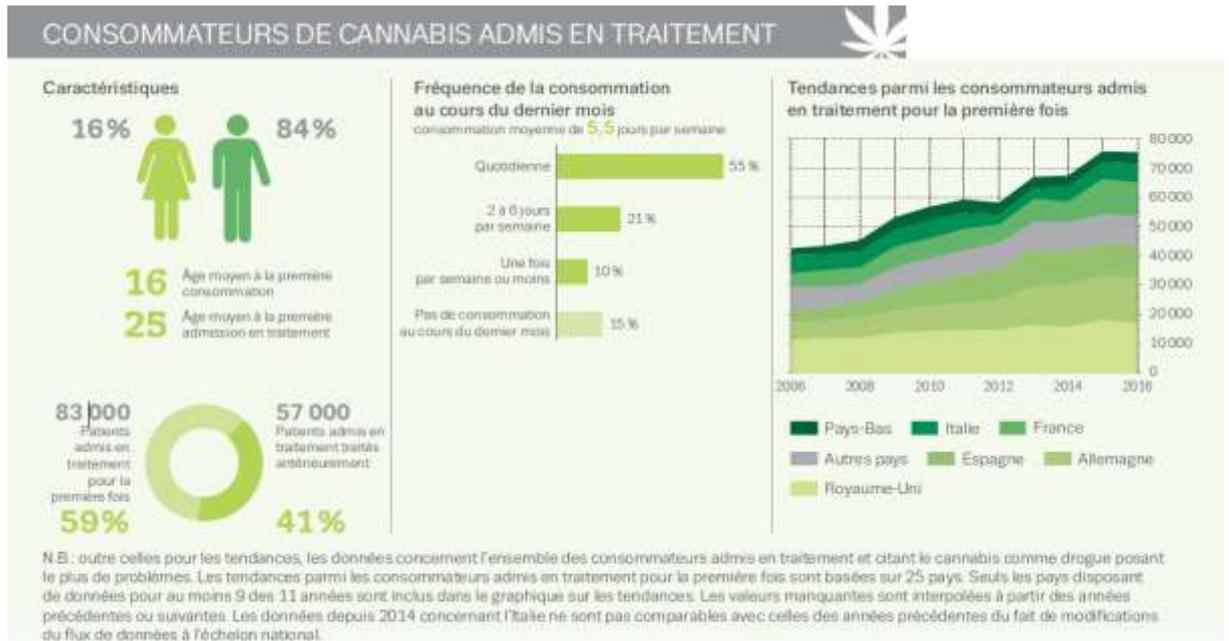


Figure 2: consommateur de cannabis admis en traitement. (13)

3.1.4 Les opiacés :

Selon les estimations, 150 000 Français, soit 0,25% de la population générale, sont dépendants à un produit opiacé. Une politique de réduction des risques et la prescription de traitements substitutifs ont permis une baisse significative du nombre de décès par overdose, passant de 564 en 1994 à 69 en 2006. Le nombre de patients recevant des traitements de substitution est estimé à 90 000 personnes sous buprénorphine haut dosage et à 20 000 personnes recevant de la méthadone en centre spécialisé. (12)

En 2016 La prévalence de l'usage problématique d'opiacés chez les adultes (de 15 à 64 ans) est estimée à 0,4 % de la population de l'UE, soit l'équivalent de 1,3 million d'usagers problématiques d'opiacés. La consommation d'opiacés a été citée comme étant le principal motif justifiant le suivi d'un traitement spécialisé par 177 000 patients, soit 37 % de l'ensemble des consommateurs admis en traitement en Europe. Parmi ces derniers, 35 000 suivaient un traitement pour la première fois. (13) Au niveau national, les estimations de prévalence de l'usage problématique d'opiacés varient de moins d'un cas à plus de huit cas pour 1 000 individus âgés de 15 à 64 ans. Les cinq pays de l'Union les plus peuplés (Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni), qui regroupent 62 % de la population de l'Union européenne, comptent les trois

quarts (76 %) du nombre estimé de ses consommateurs problématiques d'opiacés. Sur les 11 pays pour lesquels il existe des estimations régulières de consommation problématique d'opiacés entre 2006 et 2016, l'Espagne et l'Italie affichent une diminution statistiquement significative, tandis que les chiffres de la République tchèque montrent une augmentation également statistiquement significative.(13)

Tableau 1 : Données nationales utilisées pour estimer la prévalence de l'usage problématique d'opiacés en Europe. Les données sont extraites et constituent un sous-ensemble du bulletin statistique 2018 de l'EMCDDA. (13)

Pays	Estimation de l'usage problématique d'opiacés		Patients admis en traitement au cours de l'année						Patients sous traitement de substitution
			Patients usagers d'opioïdes en % des patients admis en traitement			% de patients usagers d'opioïdes par injection (principal mode d'administration)			
			Tous les patients admis en traitement	Patients admis en traitement pour la première fois	Patients admis en traitement traités antérieurement	Tous les patients admis en traitement	Patients admis en traitement pour la première fois	Patients admis en traitement traités antérieurement	
Année de l'estimation	Nombre de cas pour 1 000 habitants	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	% (comptage)	comptage	
Belgique	-	-	25 (2625)	9,4 (366)	34,3 (2114)	14,1 (331)	10,1 (35)	14,3 (272)	16 560
Bulgarie	-	-	73,5 (1261)	52,5 (93)	92,7 (531)	68,2 (542)	56,5 (52)	67,6 (356)	3 338
République tchèque	2016	1,7-1,9	17 (1720)	7 (333)	25,9 (1387)	82,6 (1412)	79,8 (264)	83,2 (1148)	5 000
Danemark	-	-	12,7 (543)	6,7 (134)	18,5 (396)	22,4 (103)	3,3 (4)	29,9 (99)	7 050
Allemagne	2015	2,6-3,0	31,9 (27 702)	13,5 (3 614)	40,1 (24 088)	31,3 (9 956)	29,6 (1 546)	31,6 (8 410)	78 500
Estonie	-	-	93,4 (271)	87,4 (76)	95,5 (150)	69,3 (187)	72 (54)	80,7 (121)	1 248
Irlande	2014	6,1-7,0	46,9 (4 202)	26,9 (947)	60,5 (3 070)	34,2 (1 375)	24,6 (229)	37,4 (1 100)	10 087
Grèce	2016	2,1-2,9	66,4 (2 833)	48,1 (833)	78,8 (1 986)	29,3 (824)	28 (232)	29,8 (589)	9 851
Espagne	2015	1,6-3,0	25,7 (12 146)	11,5 (2 727)	42,2 (8 239)	12,7 (1 456)	7,1 (191)	14,4 (1 146)	59 264
France	2015	4,4-6,9	26,1 (12 111)	12,3 (1 830)	44,6 (7 640)	17,6 (1 830)	11,5 (193)	20,1 (1 325)	169 750
Croatie	2015	2,5-4,0	-	22,1 (170)	-	-	37,7 (61)	-	4 256
Italie	2015	4,6-5,9	48,5 (23 556)	33,3 (7 190)	60,7 (16 366)	47,5 (9 654)	35,6 (2 103)	52,3 (7 551)	62 868
Chypre	2016	1,5-2,2	24,3 (212)	10,7 (49)	44,3 (132)	53,8 (112)	54,2 (26)	55,8 (72)	229
Lettonie	2016	4,1-5,9	50,6 (445)	29,4 (136)	74,3 (309)	91,7 (399)	85,6 (113)	94,4 (286)	647
Lituanie	2016	2,7-6,5	86,4 (2 059)	53,4 (175)	92,1 (1 877)	85 (1 746)	83,4 (146)	83,9 (146)	1 231
Hongrie	2010-11	0,4-0,5	4,8 (198)	1,6 (44)	13,5 (146)	46,5 (87)	42,9 (18)	48,6 (69)	669
	2016	5,1-6,0	71,7 (1 290)	27,4 (72)	79,3 (1 218)	61,1 (738)	47,7 (21)	61,7 (717)	10 300
Pays-Bas	2012	1,1-1,5	11,5 (1 262)	6,2 (402)	19,3 (860)	6,1 (39)	7,6 (13)	5,6 (26)	7 421
Autriche	2015	5,3-5,6	51,3 (1 884)	32,1 (515)	86 (1 369)	36,7 (502)	22 (78)	41,9 (424)	18 222
Pologne	2014	0,4-0,7	17,3 (1 151)	6,3 (192)	27,8 (951)	57,9 (658)	30,4 (58)	63,7 (598)	2 564
Portugal	2015	3,8-7,6	43,5 (1 198)	26,5 (459)	72,1 (739)	17,8 (194)	15,4 (61)	19,1 (133)	16 368
Roumanie	2016	1,1-1,8	27,2 (963)	12,9 (312)	58,7 (650)	88,9 (855)	80,8 (252)	92,9 (603)	1 480
Slovénie	2016	3,2-3,9	82,2 (221)	55,3 (26)	88,2 (195)	52 (115)	23,1 (6)	55,9 (109)	3 042
Slovaquie	-	-	28,6 (869)	13,5 (181)	42,1 (672)	71,4 (609)	42,5 (76)	79,5 (527)	642
Finlande	2012	3,8-4,5	47,8 (317)	27,2 (67)	60 (250)	73,2 (230)	68,2 (45)	74,6 (185)	3 329
Suède (*)	-	-	23,7 (8 602)	15,6 (1 976)	28,1 (6 626)	-	-	-	4 136
Royaume-Uni	2010-11	7,9-8,4	49,6 (57 673)	22,4 (8 591)	63 (48 936)	31,1 (12 428)	16,4 (827)	33,2 (11 555)	138 422
Turquie	2011	0,2-0,5	74,2 (8 073)	67,5 (3 627)	80,7 (4 446)	24,7 (1 994)	15,5 (561)	32,2 (1 433)	-
Norvège (*)	2013	2,0-4,2	18,1 (1 033)	12,6 (343)	23 (690)	-	-	-	7 554
Union européenne	-	-	36,1 (167 443)	17,9 (31 520)	49,1 (130 977)	33,8 (46 440)	26,2 (6 709)	35,3 (37 608)	628 289
UE, Turquie et Norvège	-	-	36,8 (176 549)	19,2 (35 490)	49,5 (136 113)	33,3 (48 434)	24,9 (7 270)	35,2 (39 041)	635 843

Les données relatives aux patients admis en traitement concernent 2016, ou l'année la plus récente disponible: République tchèque, 2014; Danemark, Espagne, Pays-Bas et Turquie, 2015.

Les données relatives aux patients sous traitement de substitution concernent 2016, ou l'année la plus récente disponible: Danemark, Espagne, Hongrie, Pologne et Finlande, 2015; Pays-Bas, 2014; Turquie, 2011. Le nombre indiqué pour la Suède n'est pas représentatif de tous les patients.

(*) Les données relatives aux patients admis en traitement renvoient uniquement aux soins prodigués dans un environnement hospitalier et aux établissements de soins ambulatoires spécialisés.

(†) Le pourcentage de patients admis en traitement pour des problèmes liés aux opiacés est une valeur minimale qui ne tient pas compte des usagers d'opiacés enregistrés comme des polyconsommateurs.

En 2016, la consommation d'opiacés a été citée comme étant le principal motif justifiant le suivi d'un traitement spécialisé par 177 000 patients, soit 37 % de l'ensemble des consommateurs admis en traitement en Europe. Parmi ces derniers, 35 000 suivaient un traitement pour la première fois. Quatre-vingt-deux pour cent des patients ayant entamé pour la première fois un traitement lié à la consommation d'opiacés ont cité l'héroïne comme étant la substance la plus consommée.

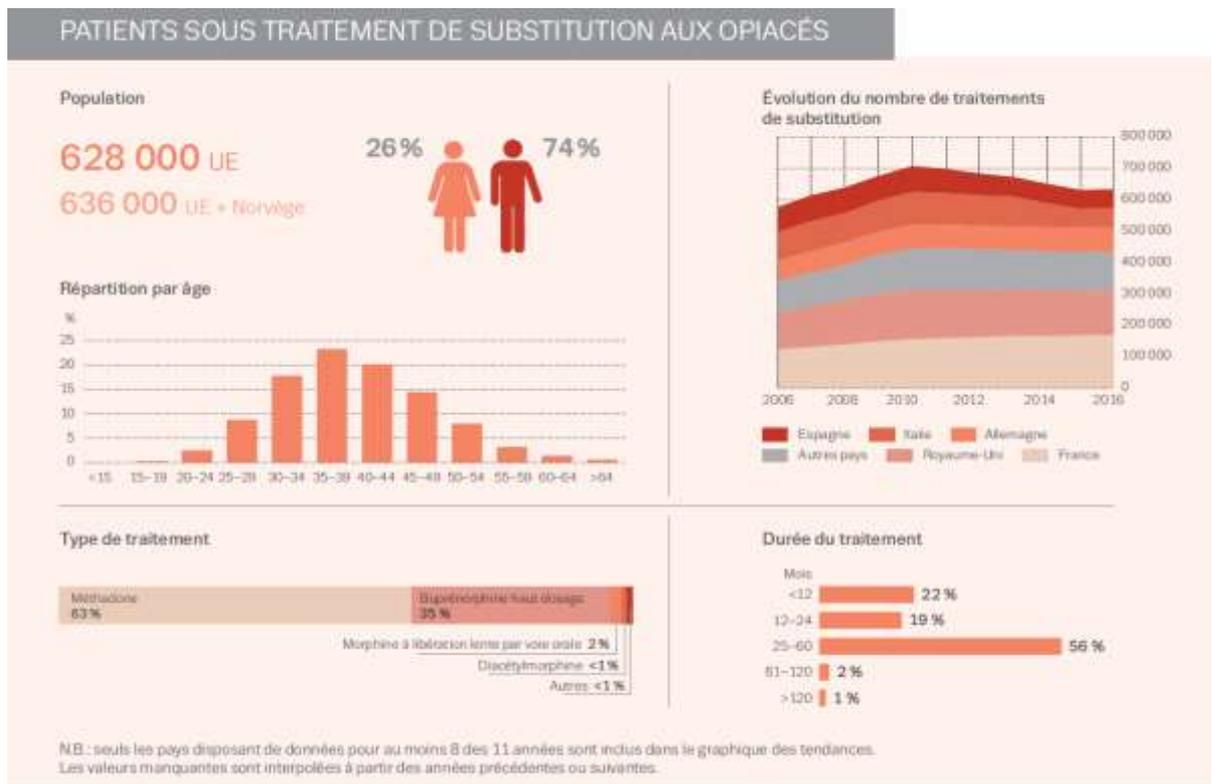


Figure 3: patients sous traitement de substitution aux opiacés (13)

L'héroïne est l'opiacé le plus répandu sur le marché des drogues de l'Union européenne.

La consommation de drogues par voie intraveineuse est le plus souvent associée aux opioïdes, même si, dans certains pays, l'injection de stimulants tels que les amphétamines ou la cocaïne constitue un problème.

Seuls 16 pays disposent d'estimations de prévalence de la consommation de drogues par injection depuis 2011 et ces estimations oscillent entre moins d'un cas et neuf cas pour 1 000

personnes âgées de 15 à 64 ans. Dans la majorité de ces pays, la principale drogue injectée peut être clairement identifiée, bien que, dans certains, deux drogues présentent des niveaux élevés de consommation similaires.

Les opioïdes sont cités comme étant la principale drogue injectée par voie intraveineuse dans la majorité (14) des pays (figure 2.13). L'héroïne est mentionnée dans 13 de ces pays, tandis que c'est la buprénorphine haut dosage qui est citée en Finlande. Les stimulants constituent la principale drogue administrée par injection dans quatre pays, où les substances consommées incluent les cathinones de synthèse (Hongrie), la cocaïne (France), l'amphétamine (Lettonie) et la méthamphétamine (République tchèque).

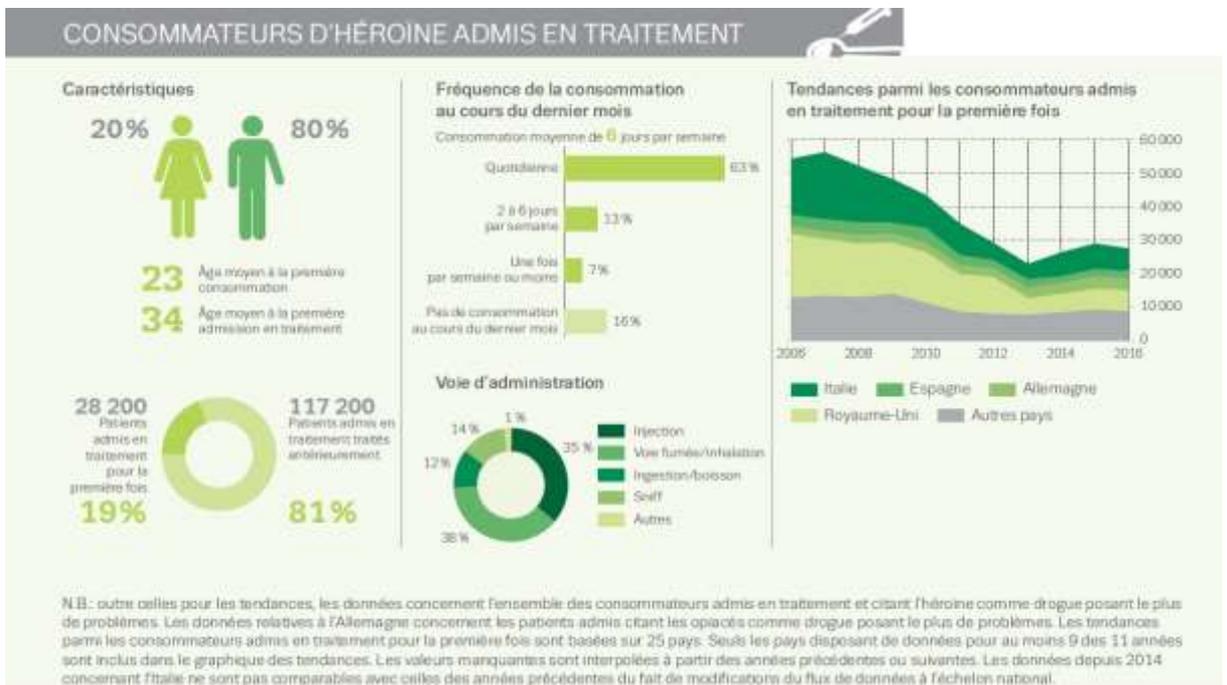


Figure 4 : consommations d'héroïne admis en traitement (13)

3.1.5 La cocaïne :

L'usage de cocaïne en France est, comme dans toute l'Europe, en augmentation. Selon les enquêtes de l'OFDT, la prévalence de consommation sur la dernière année est passée de 0.5% en 1995 à 1% en 2005 chez les 18-34 ans. Cependant, la France se situe parmi les pays européens les plus bas consommateurs de cocaïne, loin derrière le Royaume-Uni et l'Espagne, dont la prévalence au cours de la dernière année atteint plus de 5% chez 15-34 ans.

La cocaïne est la deuxième drogue illicite la plus consommée en Europe, après le cannabis. Selon les estimations de l'Observatoire européen des drogues et de la toxicomanie, chez les personnes entre 15 et 34 ans, vivant dans les zones urbaines. (14)

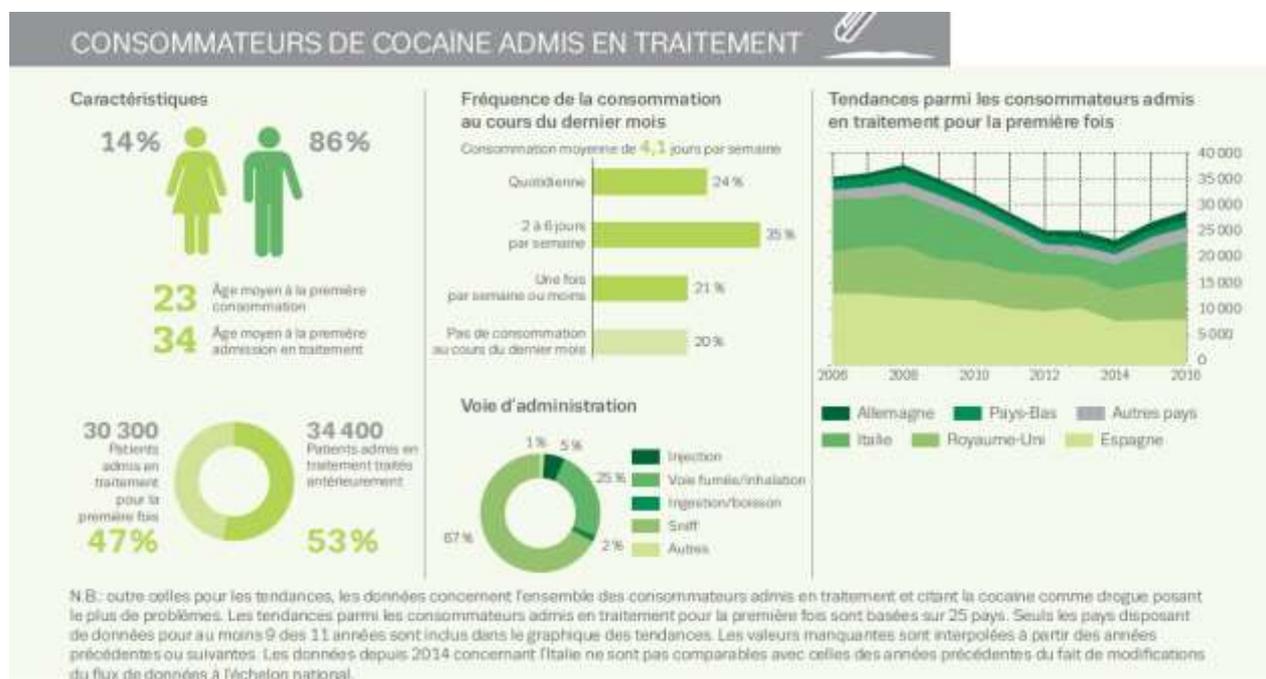


Figure 5: consommateurs de cocaïne admis en traitement. (13)

3.1.6 L'ecstasy (MDMA)

Dans l'étude ESEMED, le taux d'ecstasy sur la vie dans la population générale en France est d'environ 1,5% en 2002 et correspond à celui des autres pays européens. Une prédominance masculine est retrouvée dans tous les pays, à l'exception de l'Allemagne. En CE qui concerne la population jeune des 18-24 ans, les taux sont plus élevés et peuvent atteindre près de 10% de la population des jeunes hommes en Allemagne (9,6%), en Espagne (12,1%) et en Belgique (12,7%) (Communication personnelle). (12)

Jusqu'à récemment, la prévalence de la MDMA/ecstasy étaient baisse dans de nombreux pays, après avoir atteint des niveaux record entre le début et le milieu des années 2000. Ces dernières années, toutefois, les sources d'information ont fait état d'une stabilisation ou

d'une consommation accrue de MDMA dans certains pays. Parmi les pays qui ont réalisé de nouvelles enquêtes en 2015 et qui ont communiqué des intervalles de confiance, cinq ont déclarées estimations plus élevées que lors de la précédente enquête comparable, douze, des estimations stables, et une estimation à la baisse. (13)

3.2 Usage de substance addictives : perspectives internationales

Les comparaisons de consommations de substances addictives sur le plan international sont difficiles car les populations étudiées ne sont pas toujours définies sur les mêmes critères, et les questions posées pour identifier les usages ne sont pas toujours identiques. Coordonner les études pour avoir des résultats les plus comparables est donc indispensable.

Dans cet objectif, l'OMS a favorisé la création d'un consortium de scientifiques utilisant chacun dans leur pays la même méthodologie.

L'étude de Degenhardt et al. Publiée en 2008 porte sur l'usage, l'abus et la dépendance au tabac, à l'alcool, au cannabis et à la cocaïne. Elle a été réalisée dans dix-sept pays : trois pays des Amériques (Etats-Unis, Colombie et Mexique), sept pays de l'Europe (Belgique, France, Pays-Bas, Espagne, Allemagne, Italie et Ukraine), quatre pays de l'Afrique et du Moyen-Orient (Nigeria, Afrique du sud, et Liban), deux pays d'Asie (japon, et chine) et un pays de l'Océanie (Nouvelle-Zélande). L'objectif principal était de recueillir des données sur l'usage sur la vie entière (incidence cumulée) et l'âge d'initiation du tabac, de l'alcool, du cannabis et de la cocaïne chez 85 052 participants de la cohorte OMS utilisant les mêmes entretiens standardisée.

3.2.1. L'alcool

Plus de 60% des jeunes de 15 ans ont déjà consommé de l'alcool en Belgique, en France, au Pays-Bas, en Allemagne et en Nouvelle-Zélande. À 21 ans, la plus part des jeunes en Europe (de 76% à 99% selon les pays), au Japon (92%), en Nouvelle Zélande (94%) et en Amérique (de 78% à 95%) consomment de l'alcool. Ils sont pratiquement deux fois moins nombreux en Afrique et au Moyen-Orient (de 40% à 67%). (12)

3.2.2 Le tabac

Concernant l'usage du tabac sur la vie, les premiers pays consommateurs sont les États-Unis (74%), le Liban (67%), le Mexique (60%), puis les pays européens (60% en Ukraine) alors que les pourcentages les plus bas sont retrouvés en Afrique (32% en Afrique du sud et 17% au Nigeria).

Les données sur l'âge d'initiation du tabac ne sont pas disponibles pour la plupart des pays européens, cependant les taux d'usage de tabac à 15 et 21 ans dans la cohorte des 22-29 ans sont les plus importants aux États-Unis avec respectivement 44% et 72%, et sont similaires à ceux retrouvés en Ukraine (46% et 72%). Les taux les plus bas sont retrouvés en Afrique et au Moyen-Orient (7% d'usagers de tabac à 15% à 15% au Nigeria, 9% en Israël et 11% en Afrique du sud) (communication personnelle).

Ces données montrent que, après l'alcool, le tabac est une des substances addictives les plus consommées à travers le monde. Seule l'Afrique semble encore relativement épargnée. (12)

3.2.3 Le cannabis

Chez les jeunes, les niveaux de consommation de cannabis sont moins élevés mais les différences relatives entre chaque pays sont similaires à celles des adultes : à 15 ans, 27% des néo-zélandais ont déjà fumé du cannabis, 20% des américains, et seulement 7% des Hollandais alors que ces pourcentages sont nuls en Asie et au Moyen-Orient. (12)

3.2.4 La cocaïne

Parmi tous les pays étudiés, les estimations sur l'usage de cocaïne au cours de la vie placent les États-Unis en premier avec un pourcentage de 16% des personnes interrogées, loin devant la Colombie, pourtant seul pays producteur étudié. Cette incidence cumulée place les États-Unis devant le Mexique, l'Europe ou la Nouvelle-Zélande qui rapportent des taux de 4 à 4,3% alors qu'en Asie, au Moyen-Orient et en Afrique, l'usage de cocaïnes reste très faible (consommation personnelle). (12)

3.2.5 Les opiacés

On considère que 13 à 22 millions de personnes dans le monde consomment des opiacés (United Nations Office on Drugs and Crime, 2010). Le premier « marché » de consommateurs d'héroïne est l'Europe de l'Ouest, avec 26% de la consommation mondiale.

Aux Etats-Unis, selon l'étude « National Epidemiologic survey on alcohol and related conditions » (NESARC), l'abus d'opiacés, quel que soit le mode de consommation, touche 0,24% de la population (prévalence au cours des 12 derniers mois), contre 0,11% pour la dépendance aux opiacés (Grant et al. 2004b). (12)

En 2016 le fentanyl et ses analogues demeurent un problème en Amérique du nord, alors que le trama dol est devenu une préoccupation croissante dans certaines régions d'Afrique et d'Asie. (14)

L'accessibilité du fentanyl et du trama dol à des fins médicales est essentielle pour traiter la douleur, mais les trafiquants et les fabriquent illicitement et les promeuvent sur les marchés illégaux causant des dommages considérables à la santé.

La saisie mondiale d'opioïdes pharmaceutiques en 2016 était de 57 tonnes, soit à peu près la même quantité que celle d'héroïne saisie cette année-là. Les saisies d'opioïdes pharmaceutiques – principalement le trama dol en Afrique de l'Ouest et du pays d'Asie, qui représentaient auparavant plus de la moitié des saisies mondiales, ont déclaré seulement 7% du total global saisi en 2016. (14)

De 2016 à 2017, la production mondiale d'opium a bondi de 65 pourcent à 10.500 tonnes, ce qui constitue l'estimation la plus élevée enregistrée par l'ONU DC depuis le début de la surveillance de la production mondiale d'opium au début du 21^{ème} siècle. Une augmentation marquée de la culture du pavot à opium et une amélioration progressive des rendements en Afghanistan ont permis à la production d'opium l'année dernière d'atteindre 9.000 tonnes.

4. DEFINITION DE L'ADDICTION :

4.1 Définition générale

Aviel Goodman (1990) a définie l'addiction comme un processus par lequel un comportement, qui peut fonctionner à la fois pour produire du plaisir et pour soulager un malaise intérieur, est utilisé sous un mode caractérisé par :

- 1- l'échec répété dans le contrôle de ce comportement (impuissance)

2- la persistance de ce comportement en dépit de conséquences négatives significatives (défaut de gestion). (15)

Tout consommateur de produits psychoactifs n'est pas addict. L'addiction sous-entend la perte progressive de contrôle de la consommation, malgré l'existence de dommages personnels, sanitaires ou sociaux, ce qui traduit l'altération des mécanismes fondamentaux de contrôle du plaisir et des émotions. Ce qui était, à l'origine un plaisir contrôlable et neurophysiologiques met en évidence qu'il ne s'agit pas d'un « vice » ou de « manque de volonté » mais bien d'une maladie. Cette perte de contrôle est insidieuse, lente et progressive. Elle est également plus ou moins importante et plus ou moins réversible selon la gravité de l'addiction (16). Michel REYNAUD.

Des critères d'addiction applicables à l'ensemble des comportements (avec ou sans produit) ont été proposés en 1990 par Aviel Goodman (psychiatre américain) :

- a) Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement
- b) Sensations croissantes de tension précèdent immédiatement le début du comportement.
- c) Plaisir ou soulagement pendant sa durée.
- d) Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.
- e) Présence d'au moins 5 des 9 critères suivants :
 - 1) Préoccupation fréquente au sujet du comportement et de sa préparation.
 - 2) Intensité et durée des épisodes plus importante que souhaité à l'origine.
 - 3) Tentatives répétées pour réduire et contrôler, ou abandonner les comportements
 - 4) Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre ou à s'en remettre.
 - 5) Survenues fréquentes des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales.
 - 6) Activité sociale, professionnelle, créative majeure, sacrifiées du fait du comportement.
 - 7) Perpétuation du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant, récurrent, social, financier, psychologique, physique.
 - 8) Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré ou diminution de l'effet procuré, par un comportement de la même intensité.
 - 9) Agitation ou irritabilité et en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement
- f) Certains éléments du syndrome ont duré plus d'un mois ou se sont répétés pendant une période plus longue. (17)

4.2 Définition selon le DSM-5 ET CIM-10

4.2.1 Définition de la dépendance

Mode de consommation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, caractérisé par la présence d'au moins trois des sept manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

1. Tolérance, définie par l'une des manifestations suivantes :

- besoin de quantités toujours plus grandes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
- effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance.

2. Sevrage (« manque ») se manifestant par l'un des signes suivants :

- apparition de symptômes, variables selon la substance.
- la même substance (ou une autre) est consommée pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.

3. Substance prise en quantité supérieure ou pendant plus de temps que ce que la personne avait envisagé.

4. Désir persistant ou efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.

5. Temps considérable consacré à se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.

6. Abandon ou réduction d'activités (sociales, occupationnelles, loisirs) en raison de l'utilisation du produit.

7. Poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.(18)

Selon l'OMS :

Après avoir tenté de définir la toxicomanie dans les années 1950, l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) a ensuite recommandé l'abandon de ce concept péjoratif pour le remplacer par la notion de « dépendance ». Ainsi, en 1969, l'OMS définissait la pharmacodépendance comme « un état psychique et quelquefois également physique, résultant de l'interaction entre les organismes vivants et une drogue, se caractérisant par des modifications de comportement et par

d'autres réactions, qui comprennent toujours une pulsion à prendre le produit de façon continue ou périodique afin de retrouver ses effets psychiques et quelquefois d'éviter le malaise de la privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs produits ». (19)

4.2.2 Critère de dépendance : Classification internationale :

Le diagnostic de l'addiction (ou dépendance) repose sur des critères bien définis, fixés par des instances internationales de santé mentale et répertoriés dans un manuel, le Diagnostic and Statistique manuel of Mental disorders (DSM), dont la cinquième édition date de 2013.

Le monde médical pour établir un diagnostic a recours à deux grandes classifications :

1- Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM 5) créée par l'American Psychiatric Association et la CIM 10.

4.2.2.1 Les 11 Critères diagnostiques du DSM V de l'American Psychiatric Association :

A-Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer (craving).

B-Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu.

C-Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu.

D-Augmentation de la tolérance au produit addictif.

E-Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu.

F-Incapacité de remplir des obligations importantes.

G-Usage même lorsqu'il y a un risque physique.

H-Problèmes personnels ou sociaux.

I-Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité.

J-Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu.

K-Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques.

Présence de 2 à 3 critères : addiction faible.

Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée

Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

DSM-V(2013) : combine en un seul diagnostique de « troubles de l'utilisation de substance »

- La Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé (CIM-10) créée par l'Organisation Mondiale de la Santé.

La classification de l'OMS, DIM 10 fait apparaître les concepts d'usage nocif et de dépendance. (20)

4.2.2.1 Les 6 critères de la dépendance de la Classification Statistique internationale des maladies de l'OMS (CIM 10) :

Pour faire ce diagnostic, au moins 3 des manifestations suivantes doivent avoir été présentes en même temps, au cours de la dernière année :

- Un désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive ;
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation) ;
- Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré ;
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- Poursuite de la consommation de la substance malgré ces 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. (20)

4.2.3 TYPE DE DEPENDANCE

La dépendance est un phénomène complexe, qui comprend à la fois les notions de dépendance physique, de dépendance psychique et de dépendance comportementale.

4.2.3.1 La dépendance physique :

À une substance est définie par l'apparition de manifestations de sevrage, caractéristiques de cette substance, lorsque l'organisme n'est plus soumis à son action. La dépendance physique ne dure qu'un temps limité. Elle est liée directement au mode d'action du produit sur le cerveau. (21)

4.2.3.2 La dépendance psychique

Est commune à l'ensemble des addictions avec ou sans produit. Elle se subdivise en deux sous-groupes :

-La dépendance psychologique : désir insistant et persistant de consommer qui peut parfois se traduire par des manifestations psychosomatiques (véritables douleurs physiques sans cause physiologique). La dépendance psychologique est davantage liée aux caractéristiques des individus (états affectifs, styles de vie) qu'au produit lui-même. Des exemples de dépendances psychologiques très répandues sont la dépendance au travail, à l'activité physique ou intellectuelle, qui peut parfois aboutir au surmenage. Le sujet est alors soumis à un besoin impérieux de consommation de la substance (**craving**). La dépendance psychique peut se prolonger toute la vie, provoquant une rechute de la consommation même après des années d'abstinence. (22)

-La dépendance comportementale : Naît d'un conditionnement créé par des associations systématiques entre certains Comportements et l'utilisation du produit (par exemple : lieux privilégiés de consommation, compagnons de consommation, etc.). (21)

Elle correspond à des stimulations générées par les habitudes ou l'environnement. On peut voir trois phases dans le comportement de dépendance : (22)

- 1-Sensation croissante de tension, de mal-être, avant l'apparition du comportement.
- 2- Soulagement voire plaisir pendant l'accomplissement du comportement.
- 3-Sensation de perte de contrôle pendant le comportement.

Quelques définitions :

Le terme de tolérance correspond à la nécessité pour l'utilisateur de devoir augmenter les doses de la substance administrée pour obtenir les mêmes effets. La tolérance survient suite à l'administration répétée de la substance. Plus l'affinité d'une substance pour son récepteur est grande, plus l'apparition de la tolérance sera rapide. La tolérance aux opioïdes semble s'installer rapidement pour l'analgésie, l'euphorie et la sédation, qui évoluent plus ou moins parallèlement dans le temps. (23)

Le Sevrage correspond à l'Arrêt de la prise de substance psycho active de manière brutale ou progressive. Pour libérer l'organisme du besoin de drogue sans ressentir les effets physiques du

manque, les personnes pharmacodépendantes peuvent faire une demande de sevrage sous assistance et contrôle médical.

La même substance est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage. (24)

Le craving est un terme importé des États-Unis, venant du verbe « to crave » qui signifie « avoir terriblement besoin », « avoir très envie », « être avide de ». Le craving convoque donc le désir, la pulsion, le besoin, l'envie, toujours doublé d'un caractère irrépressible et irrésistible.

Dans l'édition la plus récente de la classification internationale des maladies (la CIM-10), le craving est défini comme un « désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive » alors qu'on ne le veut pas à ce moment-là.

Contrairement au manque aigu survenant lors du sevrage, le craving peut persister des semaines voire des mois après l'arrêt de la substance.

Ce symptôme fait partie des critères de la dépendance à une substance mais n'est pas pour autant obligatoire pour qualifier l'existence d'une addiction.

Chez certaines personnes, le craving peut se manifester par de l'angoisse, une hyper salivation, des signes proches des troubles obsessionnels. (25)

On décrit classiquement trois types de craving : (26)

– **le craving de récompense** serait associé aux effets plaisants, stimulants d'un produit, à une personnalité qui recherche des sensations et a une mise en jeu des transmissions notamment dopaminergiques et opioïdiques ;

– **le craving d'apaisement** de soulagement, traduirait un dysfonctionnement des transmissions GABA-glutamate et plus globalement des systèmes du stress ;

– **le craving obsédant** pourrait résulter d'un défaut de contrôle sur des pensées obsédantes vis-à-vis du produit, par déficit des transmissions sérotoninergiques et/ou en lien avec une personnalité caractérisée par un manque de contraintes, une désinhibition.

5. LES TYPES D'ADDICTION

5.1 L'addiction avec substance :

5.1.1 Qu'est-ce qu'une substance psychoactive ?

Une substance est dite psychoactive lorsqu'elle agit sur le cerveau, modifiant certaines de ses fonctions, avec comme conséquences :

- 1- Des changements au niveau de la perception (visuelle, auditive, corporelle), des sensations, de l'humeur, de la conscience, du comportement.
- 2- Les effets psychiques et physiques variables selon les substances, les doses, consommées, les associations de produits.

Les effets ressentis peuvent être perçus comme agréables ou désagréables, notamment selon qu'ils sont recherchés par le consommateur ou non. Certains effets psychiques ou physiques peuvent s'avérer dangereux, soit immédiatement, soit de manière différée, soit encore lorsque les prises sont répétées.

Les substances psychoactives peuvent engendrer des troubles liés à leur usage ou mésusage.

Une substance psychoactive peut être :

- d'origine « **naturelle** » (extraite d'une plante ou d'un champignon, à l'état quasi brut ou retraitée chimiquement) ou « **synthétique** » (totalement fabriquée en laboratoire à partir de produits chimiques) ;
- **licite** (usage et vente autorisés par la loi mais réglementés) ou **illicite** (usage et trafic interdits par la loi). (18)

Pourquoi préfère-t-on aujourd'hui ce terme à celui de « drogue » ?

Le mot « drogue » peut prêter à confusion car il a plusieurs sens. Autrefois, il désignait un médicament, une préparation des apothicaires (ancêtres des pharmaciens) destinée à soulager une maladie. Puis il a été utilisé pour désigner exclusivement les substances illicites. Aujourd'hui, pour nommer l'ensemble des produits qui agissent sur le cerveau (y compris le tabac et l'alcool), on utilise le terme plus neutre et plus précis de substance psychoactive. (18)

5.1.2 Classification des psychotropes

5.1.2.1 Les stimulants du système nerveux central

-Stimulent les fonctions psychiques d'un individu.

-Elles augmentent le niveau d'éveil et l'activité générale du cerveau et accélèrent le processus mental.

Le consommateur est alors plus alerte et plus énergique.

5.1.2.2 Les dépresseurs du système nerveux central

-Ces substances dépriment les fonctions psychiques d'un individu en diminuant le niveau d'éveil et l'activité générale du cerveau.

-Elles relaxent leur utilisateur.

Celui-ci est alors moins conscient de son environnement.

5.1.2.3 -Les perturbateurs du système nerveux central

-Catégorie des << hallucinogènes >>.

-Perturbent les fonctions psychiques d'un individu.

Influence le fonctionnement cérébral, de la perception, l'humeur. (27)

Tableau 2: classification des psychotropes (27)

Les stimulants	Les déprimeurs	Les perturbateurs
<ul style="list-style-type: none"> - Amphétamines - Caféine - Cocaïne (crack) - Ecstasy - Nicotine 	<ul style="list-style-type: none"> - Alcool - Barbituriques - Codéine - Héroïne, méthadone - Morphine - Opium - valium 	<ul style="list-style-type: none"> - cannabis, hachich - inhalant : - colle, essence, solvant - LSD - Mescaline - Phencylidine - psilocybine

Tableau 3 : classification des drogues (27)

Classification des drogues		
Classification	Définition	Exemples
Médicaments Les médicaments sur ordonnance	Ils sont vendus sur ordonnance d'un médecin	Valium Morphine Tranquillisant
Médicaments Vente libre	Médicaments vendus sans ordonnance dans les pharmacies et les autres magasins	Caféine, Alcool Nicotines Antalgique
Drogues illégales	La possession de ces drogues est illégale	Cannabis, cocaïne PCP, LSD Opium, heroine

5.2 Les addictions sans substances

Les cliniciens ont remarqué que certains comportements évoquaient celui des dépendants aux produits (alcool, tabac, drogues...). En effet, les mêmes éléments d'invasion de la pensée, d'impulsivité, d'impossibilité de contrôle ou d'arrêt, malgré leurs conséquences négatives dans la vie quotidienne, ont été retrouvés dans les conduites vis-à-vis d'Internet, du jeu, des achats et du sport. L'ensemble de ces comportements est, à l'origine, source de plaisir.

Le plaisir, l'intérêt et la motivation dans ce comportement peuvent être importants, sans être pathologiques.

- **L'addiction comportementale** se traduit par la focalisation sur un objet d'intérêt unique, devenu un véritable besoin plus qu'un désir et la poursuite de ce comportement malgré ses conséquences négatives sur la vie sociale, affective ou sur la santé. Le comportement devient pathologique lorsque les conséquences néfastes l'emportent sur le plaisir obtenu et lorsque, malgré cela, le sujet continue. Ce sont les similitudes comportementales qui ont servi de point de départ à la description des addictions comportementales. (28)

5.2.1 Les achats compulsifs

Parmi les dépendances comportementales, les achats compulsifs sont l'un des troubles les plus fréquents. Ils ont été décrits au début du xx^e siècle par Emil Kraepelin et Eugen Bleuler. Les achats compulsifs sont définis comme un comportement d'achat inapproprié associé à un fort sentiment de plaisir et d'excitation, à l'origine de dépenses répétées, provoquant des conséquences négatives sur le plan personnel, familial et social. Cette forme particulière d'achats est sous-tendue par une envie irrésistible à l'origine d'achats impulsifs d'objets utiles ou inutiles, en plusieurs exemplaires, peu ou pas utilisés, entassés puis laissés à l'abandon(28).

Les études indiquent que les achats compulsifs concernent essentiellement les femmes, de 30 à 40 ans d'âge moyen, et de bon niveau professionnel et social.

Mc Elroy et al. ont proposé les critères diagnostiques suivants, repris par la suite par A. Goodman :

- pensées envahissantes et gênantes concernant les achats ou impulsions d'achats vécus comme irrésistibles, intrusifs et dépourvus de sens .
- achats fréquents supérieurs aux capacités financières, achats fréquents d'objets inutiles ou durée du comportement plus longue que prévu, achats durant plus longtemps que prévu .
- les pensées, les impulsions ou le comportement provoquent une gêne marquée, font perdre du temps ou perturbent sensiblement le fonctionnement social ou les loisirs ou encore entraînent des difficultés financières (dettes, interdictions bancaires).

Le comportement excessif d'achat n'apparaît pas uniquement pendant les périodes de manie ou d'hypomanie. (28)

5.2.2 Addiction au travail (workaholism)

Le workaholism correspond à un dysfonctionnement affectif, cognitif et comportemental de l'individu à l'égard du travail. En se traduisant par un excès d'investissement pathologique dans l'activité professionnelle, nous interrogerons le fait qu'il puisse s'agir d'une « addiction au travail ». (29)

Les personnes les plus exposées au travail pathologique présentent le plus souvent :

- Une hyperactivité ;
 - Un esprit de compétition et de défi ;
 - Une forte personnalité d'entreprise ;
 - Un désir illimité de satisfaction professionnelle ;
 - Un véritable culte de l'entreprise et du travail ;
 - Une relation difficile avec les loisirs ;
 - Une détente difficile pendant les vacances et les week-ends (amener du travail à continuer même sur le lieu des vacances) ;
 - Une négligence de la vie familiale (conjoint(e) et enfants) ;
 - Une existence de manifestations de stress au travail. (30)

5.2.3 L'ADDICTION SEXUELLE

Décrites dans les années 1980, les addictions sexuelles regroupent des comportements sexuels compulsifs, l'hypersexualité et les troubles caractérisés par un désordre du contrôle des impulsions. On retrouve dans cette classification des symptômes comportementaux (rapports sexuels fréquents, masturbation compulsive, instabilité relationnelle, recours à la pornographie magazines érotiques, fréquentation des boutiques spécialisées, consultation des sites Internet pornographique et des salles cinématographiques spécialisées – baisse des relations affectives de longue durée et émotionnelles (pensées obsédantes, culpabilité concernant la ou le partenaire, sentiment de dévalorisation, d'impuissance face à l'acte sexuel, honte).

Les addicts sexuels présentent au moins deux des entités suivantes (Coleman) :

- La drague compulsive avec partenaires multiples, avec une recherche de gestion du stress et de l'anxiété. (31)

-L'auto-érotisme compulsif - masturbation, comporte l'autostimulation obsessionnelle et compulsive des parties génitales. Les spécialistes rapportent une moyenne de 5 à 15 actes masturbatoires par jour, avec une cohorte de blessures, de fatigue.

-La fixation compulsive, sur un ou des partenaires inaccessibles. Des fantasmes, nombreux alimentent la vie affective et les émotions du sujet. L'objet de l'amour est hyper-idéalisé, et il n'est pas rare, en cas de déception, de voir apparaître des véritables délires de jalousie (complexe d'Othello), voire des passages à l'acte agressifs orientés vers la personne aimée.

-Les rapports compulsifs amoureux multiples, avec une insatisfaction des relations amoureuses et la quête perpétuelle de l'amour idéal.

-La sexualité compulsive, avec de nombreux rapports sexuels, vécus de manière insatisfaisante, besoin interminable d'actes sexuels, d'expression amoureuse et d'attention. Il faut mentionner l'existence des relations affectives addictives - dans le cadre d'un même couple ou dans la consommation affective de partenaires, avec toujours une recherche de sensations fortes et nouvelles. (31)

5.2.4 L'addiction à l'alimentation

Le concept d'addiction à l'alimentation fait référence aux critères diagnostiques DSM-IV-TR de dépendance à une substance. Ce concept d'apparition récente vise à décrire les difficultés cliniques que rencontrent certains patients dans leur relation à l'alimentation :

La perte de contrôle sur la consommation alimentaire, une incapacité à réduire leur consommation malgré le désir de le faire ou encore la poursuite de comportement malgré la connaissance des effets négatifs de cette consommation alimentaire sur leur santé. (32)

6. TYPES DE CONSOMMATION

6.1 Usage, mésusage, et troubles liés à l'usage de substances psychoactives :

On distingue trois grands types de comportement dans la consommation de substances psychoactives : le non-usage, l'usage simple et le mésusage. (33)

Tableau 4: Non-usage, l'usage simple et le mésusage

Non-usage	Absence de consommation
Usage simple	<ul style="list-style-type: none"> • Consommation usuelle d'une substance (alcool) ou réalisation d'un comportement sans qu'il ne présente de caractère pathologique. • Modulable en fonction de l'environnement, des besoins ou des envies, des effets négatifs, de la disponibilité de la substance. <p>ATTENTION : L'usage simple n'est défini que pour l'alcool</p>
Mésusage	<ul style="list-style-type: none"> • Toute conduite de consommation d'une ou plusieurs substances psychoactives caractérisée par l'existence de risques et/ou de dommages et/ou de dépendance. <p>Pour toutes les substances psychoactives décrites plus loin à l'exception de l'alcool et des médicaments, tout usage correspond à un mésusage</p>

Parmi le mésusage, on distingue : l'usage à risque, l'usage nocif et la dépendance.

L'usage à risque correspond à des niveaux de consommation qui exposent à des risques de complications, soit secondaires à la consommation aiguë (accidents ou violence avec l'alcool, syndrome coronarien aigu avec la cocaïne, coma ou décès avec l'héroïne), soit secondaires à la consommation chronique (complications somatiques, psychologiques, sociales, passage à la dépendance), mais ces complications ne sont pas encore présentes (et ne le seront peut-être jamais).

6.1.2 L'usage nocif ou « utilisation nocive pour la santé »

Se caractérise par la consommation répétée induisant des dommages médicaux (psychiatriques, somatiques) ou sociaux pour le sujet lui-même ou pour son environnement proche ou éloigné sans atteindre les critères de la dépendance et dont le caractère pathologique est défini à la fois par la répétition de la consommation et le constat des dommages induits. **Usage nocif et dépendance constituent les deux types de troubles liés à l'usage de substance.** (33)

Ce sont les deux diagnostics de la CIM-10 pour les troubles addictifs liés aux substances. Au contraire, l'usage à risque n'est pas un diagnostic de la CIM-10. Il ne constitue pas un « trouble » médical mais plutôt un facteur de risque.

L'usage à risque est en effet défini par l'OMS comme état pré morbide avant l'apparition des premières conséquences. Il est donc important de repérer ce type d'usage sur le plan médical, car ce mode de consommation est par définition susceptible d'induire à plus ou moins long terme des dommages pour l'individu ou pour son environnement. (33)

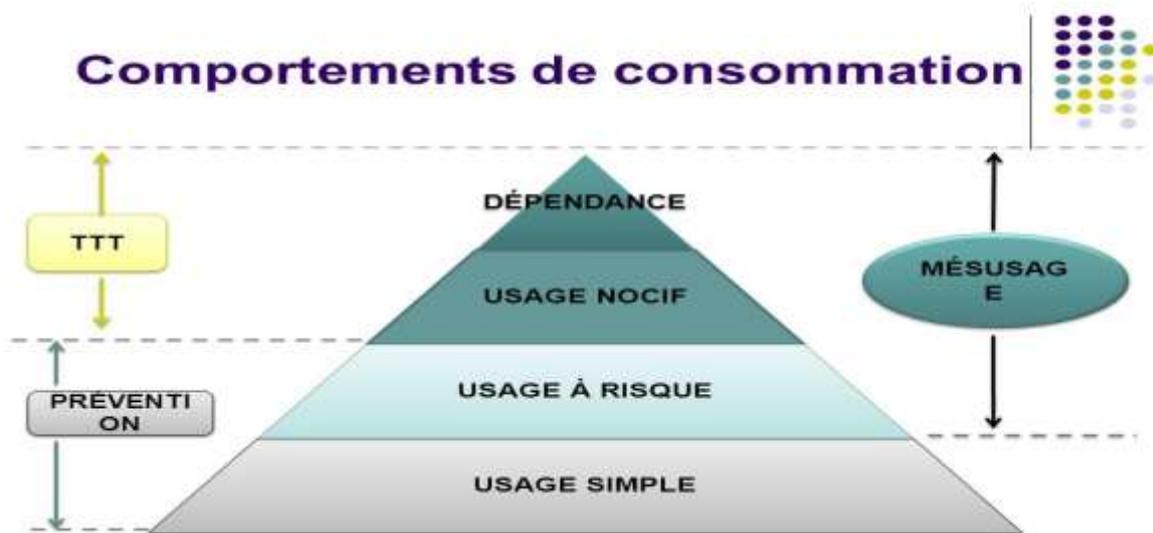


Figure 6: comportement de consommation (34)

7. ORIGINE DE LA DÉPENDANCE A UNE SUBSTANCE

Plusieurs facteurs peuvent agir simultanément pour influencer la probabilité qu'un individu devienne dépendant à une substance. On peut distinguer trois catégories de facteurs : les facteurs liés à l'utilisateur, à la substance et à l'environnement. (21)

Pharmacodépendance : interaction individu – substance - environnement

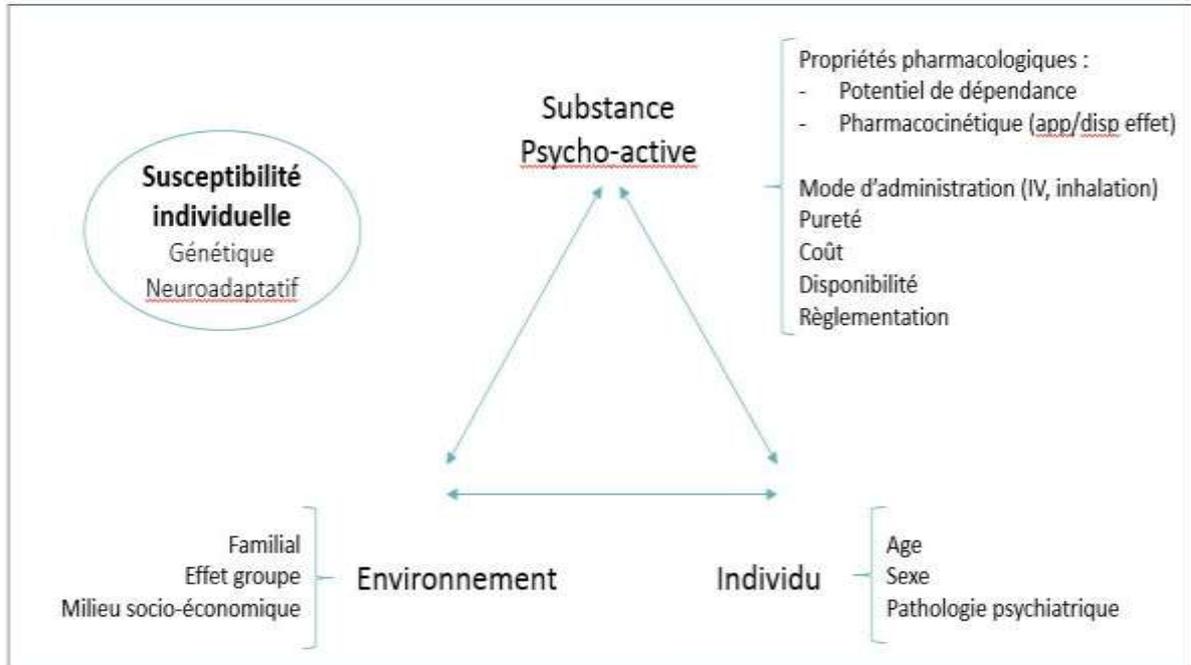


Figure 7: interaction individu-substance-environnement(35)

7.1 Facteurs liés à l'utilisateur :

Différents facteurs propres à l'utilisateur peuvent jouer un rôle dans l'initiation de la consommation d'une substance addictive : âge, sexe, état d'esprit, comportement rebelle ou recherche de sensations, curiosité, confiance en soi, Sociabilité, connaissance et point de vue personnes par rapport aux drogues, valeurs,

Des facteurs génétiques peuvent également influencer le développement d'une dépendance. Le polymorphisme des gènes codant pour les enzymes impliquées dans l'absorption, le métabolisme, l'excrétion et la réponse d'une substance Explique qu'une même substance peut avoir des effets différents d'un individu à l'autre .On trouve souvent chez les usagers compulsifs de substance des troubles psychiatriques tels que anxiété, angoisse, dépression, insomnie, troubles de la personnalité La substance leur procure initialement un soulagement de leurs symptômes, mais l'effet bénéfique n'étant que transitoire, un usage répété s'impose qui peut conduire à un usage compulsif. (21)

7.2 Facteurs liés à la substance :

Le risque de dépendance est directement corrélé aux propriétés et aux effets de la substance, à la quantité consommée, à la fréquence de consommation et à la voie d'administration. La disponibilité de la substance et son coût ont, également une influence sur l'initiation de la consommation de celle – ci. Une substance qui produit de façon reproductible des sensations agréables (euphorie) a plus de probabilité d'être utilisée de façon répétée. La répétition de ces expériences agréables va progressivement amener le sujet à une consommation Régulière, des automatismes vont s'installer. C'est le renforcement.

Le potentiel addictif d'une substance est d'autant plus élevé que l'effet de cette substance se manifeste rapidement après son administration. Cela favorise l'initiation de la chaîne d'événements qui va conduire à la perte de contrôle sur la consommation de la substance. A ce titre, la voie d'administration joue également un rôle dans l'apparition de la dépendance.

Tous les agonistes opioïdes sont susceptibles d'engendrer une tolérance et une dépendance. Toutefois, le potentiel addictif d'une substance agoniste augmente avec sa puissance ; le syndrome de sevrage d'une telle substance sera plus sévère que pour un agoniste plus faible. (21)

- **Exemple : Disponibilité des drogues**

Dans les pays où certaines drogues sont très difficiles à trouver, les utilisateurs sont nécessairement peu nombreux. Ainsi, les feuilles fraîches de khat et de coca se trouvent en abondance dans certaines régions bien circonscrites, alors qu'elles manquent totalement ailleurs. Cela dit, il n'y a guère de région où l'on ne puisse se procurer certains types de drogues engendrant la dépendance, ne serait-ce que des drogues fabriquées sur place. Malgré la relative facilité avec laquelle on peut, dans ces conditions, se procurer des drogues engendrant la dépendance, on constate qu'un grand nombre de personnes n'en pas usage ou n'en font qu'un usage modéré. (36)

7.3 Facteurs liés à l'environnement :

L'environnement familial et social, des facteurs culturels et socio - économiques peuvent jouer un rôle dans l'initiation et la poursuite de la consommation d'une substance addictive : parents consommateurs, pression des pairs, rébellion contre l'autorité, source de plaisir ou de revenu, conflit, échec, chômage, pauvreté, milieu, absence de perspectives d'avenir ... (21)

Exemple :

- **Permissivité de la société**

A la facilité d'obtention de différentes drogues engendrant la dépendance s'allient dans certaines régions les influences culturelles qui favorisent plus ou moins leur consommation. Jeunes et moins jeunes sont alors soumis à des pressions culturelles tendant à leur faire accepter et apprécier les modifications de l'humeur et de la perception provoquées par ces substances. Ces pressions peuvent s'exercer par l'intermédiaire d'articles ou d'émissions à sensations ou il sera question par exemple de l'usage de drogues chez une personnalité en vogue ; ou encore par la publicité en faveur des drogues toujours plus nombreuses qui sont admises par la société (boissons alcoolisées, tabac, nombreux médicaments), publicité qui fait le jeu tant des gouvernements qui perçoivent des taxes sur la vente, que des entreprises et des individus qui en tirent profit. Ces différentes influences se combinent pour pousser à la consommation de produits modificateurs de l'humeur, y compris ceux qui peuvent engendrer une dépendance. (36)

- **Mobilité**

Grace au développement et à la rapidité des communications de masse et des transports, il est maintenant possible de se tenir au courant de ce qui se passe aux antipodes, de se procurer des drogues qui ne se dégradent pas trop rapidement et de parcourir le monde. Jeunes et adultes profitent largement des possibilités de voyage qui leur sont offertes. Or les voyages facilitent les contacts avec des groupes sociaux et des sous-groupes culturels inaccessibles à ceux qui restent chez eux.

D'autres part, les contrôles externes (par opposition aux contrôles internes) exercés par les parents, les voisins, les connaissances et les différents facteurs socioculturels perdent leur efficacité dès lors qu'une personne échappe à leur influence immédiate le phénomène général, mais les jeunes y sont plus sensibles que des adultes qui ont eu davantage de temps pour se construire un certain mode de vie de plus, il semble qu'on puisse se procurer facilement des drogue engendrant la dépendance dans certaines régions fréquentées par des touristes jeunes.

- **Groupes affinitaires**

Les intérêts et les attentes des groupes affinitaires contribuent dans une large mesure à déterminer si une personne essaiera ou non une drogue engendrant la dépendance. La majorité des jeunes reçoivent de personnes de leur âge et non d'adultes les drogues réprochées par la société : les garçons de leurs camarades, et les filles de leurs flirts ou d'hommes un peu plus âgés

qu'elles. C'est généralement un ami ou un groupe affinitaire qui renseigne sur les moyens de se procurer de la drogue et sur ses effets présumés. Par ailleurs, le désir de s'intégrer au groupe et d'y avoir des échanges sociaux peut être à l'origine d'un premier essai suivi d'autres, s'il se trouve que des membres influents du groupe font un usage intermittent ou régulier de drogue. On peut généralement dire d'une personne qui entre dans un sous-groupe culturel s'adonnant à la drogue qu'elle a dépassée le stade exploratoire et s'engage sur la voie d'un usage plus abusif et moins discriminatoire.

Il ne faut pas sous-estimer l'importance du groupe affinitaire pour l'individu faisant un usage plus ou moins fréquent de la drogue. C'est là qu'il apprend à reconnaître les drogues et à en obtenir l'effet désiré. C'est également là que s'échangent des informations sur les drogues nouvelles et intéressantes, ou bien sur les types de drogues ou les lots particuliers qui sont sans effets ou nocifs. Telle personne qui réagit mal à une drogue ou qui traverse une crise affective trouvera de l'aide dans le groupe ; par contre, si elle désire abandonner l'usage de la drogue, elle peut en être détournée par la pression des autres membres ou par la peur de perdre le contact. Enfin, les groupes affinitaires et les sous-groupes culturels s'adonnant à la drogue fournissent un cadre dans lequel l'usager peut soumettre à un examen critique son mode de vie et celui des autres.

- **La famille**

Le milieu familial peut inciter les jeunes à faire usage de drogue ou au contraire les en détourner. On parle souvent des fils qui sont devenus alcooliques comme leur père, ou qui ne le sont pas devenus parce que l'alcoolisme de leur père (ou d'autres membres de leur famille) leur faisait horreur.

Dans une enquête menée en milieu urbain parmi des Noirs, Robins et al. ont constaté que « La probabilité d'utilisation de certaines drogues était la même quand le père était présent (51%) et quand il était absent (49 %), mais que le risque d'utilisation de drogues autres que la marijuana augmentait quand le père était absent (17 % contre 5 % pour l'héroïne*, 20 % contre 11 % pour les amphétamines et 18 % contre 9 % pour les barbituriques) » (36)

Chapitre II: Addiction aux opiaces

1. DEFINITION DES OPIACES

Les opiacés constituent une famille de produits obtenus à partir de l'opium, produit sédatif d'origine naturelle obtenu à partir de certaines plantes de pavot. On distingue les opiacés naturels comme la morphine, semi-synthétiques comme l'héroïne principale drogue opioïde consommée et synthétique ayant une action morphinique comme le Buprénorphine. Il s'agit de médicaments tels que le sulfate de morphine, la méthyl morphine (codéine) sont utilisés dans la pharmacopée légale comme antalgiques (Skenan®, Moscontin®, Codoliprane®). Leur usage peut être détourné (principalement injection).

Une de leurs caractéristiques majeures est leur capacité à induire une dépendance psychique et physique. (37)

2. CLASSIFICATION

Les opioïdes sont classés selon leur action au niveau des récepteurs opioïdes, ainsi nous distinguons plusieurs classes :

- **Action agoniste**

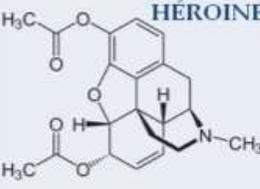
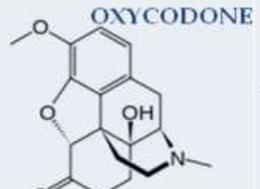
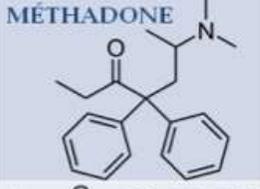
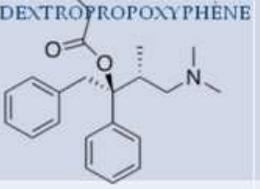
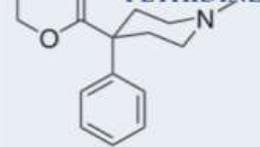
Les agonistes purs comme la morphine vont directement sur les récepteurs opioïdes et reproduisent tous les effets de la morphine, en augmentant les doses on peut atteindre un effet maximal.

- **Action agoniste/antagoniste ou agoniste partiel**

Ils ont une efficacité limitée car ils ont un **effet plafond** même si l'on augmente les doses. Ils ne reproduisent pas tous les effets de la morphine et s'ils prennent la place d'un agoniste pur ils en réduisent l'effet.

- Action antagoniste

(La Naloxone) Ils se fixent sur un des récepteurs opioïdes mais ne l'activent pas et empêchent les agonistes d'agir. C'est donc l'antidote de la morphine en cas d'intoxication. (37)

Structure de base	Agonistes forts	Agonistes mineurs à modérés	Agonistes Antagonistes mixtes	Antagonistes
PHÉNANTHRENES	MORPHINE 	CODÉINE 	BUPRÉNORPHINE* 	NALOXONE 
	HÉROÏNE 	OXYCODONE 		NALTREXONE 
PHÉNYL-HEPTYLAMINES	MÉTHADONE 	DENTROPROPOXYPHÈNE 		
PHÉNYL-PIPERIDINES	PÉTHIDINE 			

* La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs Mu et antagoniste des récepteurs Kappa.

Figure 8 : présente le mode d'actions des principaux opiaces.(38)

3. MECANISME D'ACTION

Les opiaces alcaloïdes agissent sur des récepteurs spécifiques au même titre que les peptides dits opiaces endogènes. Ceux-ci sont répartis en trois familles, les endorphines, les enképhalines et les

dynorphines, et sont produits dans des neurones, des cellules nerveuses sécrétrices et des cellules endocrines.

*Comme on le voit sur la figure 9, trois grands types de récepteurs des opiacés, Mu(μ), Delta (δ), Kappa (κ) ont été identifiés au niveau du système nerveux central (SNC) et d'autres tissus.

Sous type de récepteur	Fonction	Affinité des peptides opioïdes endogènes
Mu (μ) <i>Pré et postsynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal et supra-spinal* Sédation Propriétés euphorisantes Propriétés dépressives respiratoires (<i>au niveau du noyau du tractus solitaire, du noyau ambigu et du noyau parabrachial</i>) Induction de la dépendance physique	β -endorphine > enképhalines > dynorphines
Delta (δ) <i>Essentiellement présynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal** et supra-spinal	Enképhalines >> β -endorphine et dynorphines
Kappa (κ) <i>Essentiellement présynaptique</i>	Analgésie au niveau spinal** et supra-spinal Activité hallucinogène Myosis Sédation	Dynorphines >> β -endorphine et enképhalines

* Les récepteurs opioïdes μ modulent la réponse aux stimuli mécaniques, chimiques et thermiques, la nociception siégeant essentiellement au niveau supra-spinal.

** Les récepteurs δ et κ modulent la nociception thermique et chimique viscérale essentiellement au niveau spinal (moelle épinière pour les récepteurs δ et corne dorsale de la moelle épinière pour les récepteurs κ).

Figure 9: Caractérisation des différents types de récepteurs opioïdes. (39)

*Les récepteurs opioïdes appartiennent à la famille de récepteurs métabotropiques couplés aux protéines G (voir figure 10), à 7 domaines transmembranaires, interagissant avec les protéines G hétérotrimériques. Ces protéines présentant une activité GTP asique intrinsèque sont composées de 3 sous unités (α , β , γ).

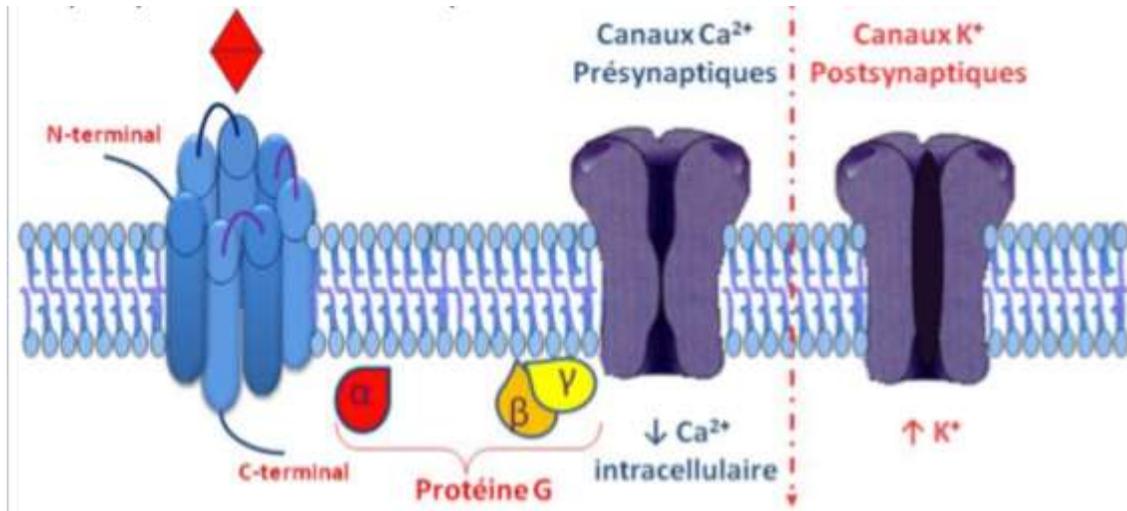


Figure 10 : Représentation schématique du récepteur et de l'interaction avec la protéine G(39)

*L'activation de ces récepteurs induit une dissociation de la sous unité α des sousunités β, γ , puis une inhibition des canaux calciques voltage-dépendants d'une part, soit une diminution de l'entrée de Ca^{++} dans le neurone pré-synaptique responsable d'une diminution de la libération de neurotransmetteur. Une inhibition du taux d'adénylate cyclase et une stimulation de l'ouverture des canaux potassiques K^+ d'autre part, soit une augmentation de l'entrée de K^+ dans le neurone post-synaptique entraînant une hyperpolarisation (voir sur la figure 11).

Survient ainsi, une diminution de la libération de neuromédiateurs excitants tels l'acétylcholine, la noradrénaline, la sérotonine, la substance P par les neurones présynaptiques, une diminution de la transmission synaptique et une hyperpolarisation de la membrane neuronale post synaptique. Un blocage du signal nociceptif apparaît, responsable de l'effet analgésique.

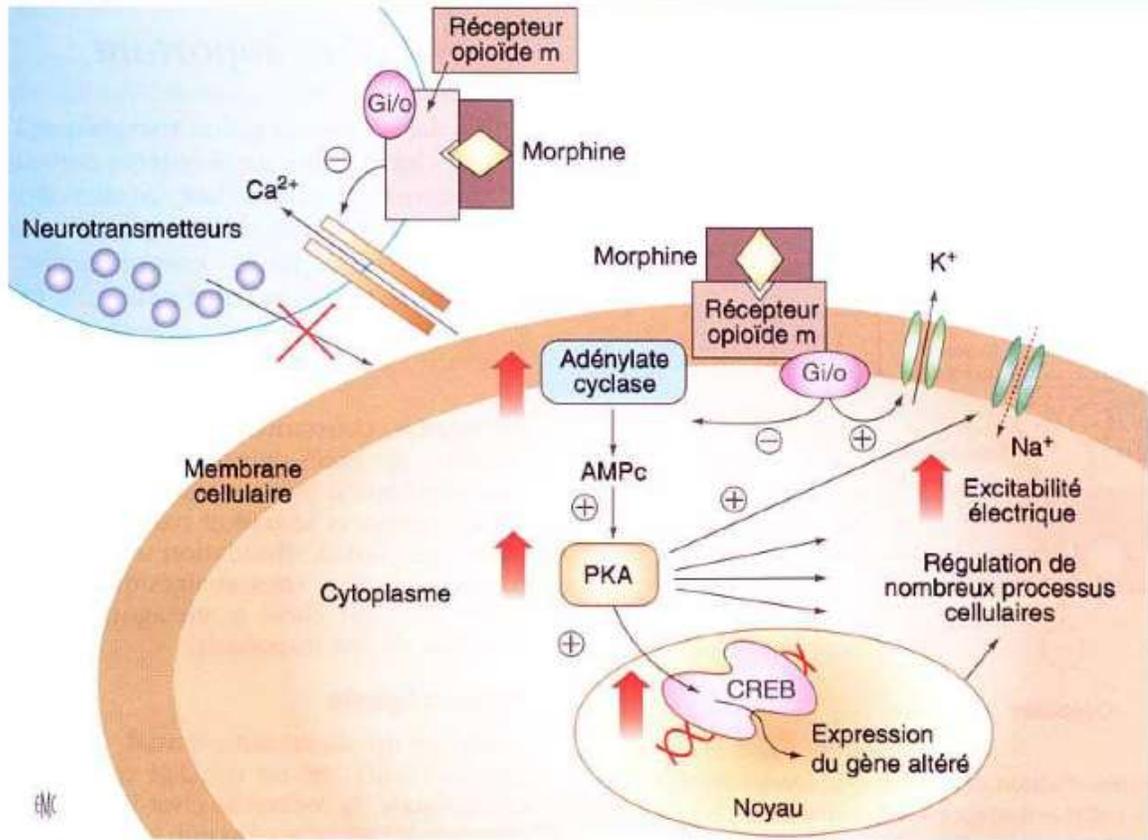


Figure 11: action des opioïdes au niveau cellulaire. (38)

A noter :

La prise chronique d'opiacés inhibe la production d'AMPc, inhibition qui est compensée à long terme par d'autres mécanismes de production d'AMPc. Lorsque la disponibilité de la drogue vient à manquer, cette capacité accrue de production de l'AMPc est dévoilée et produit l'hyperactivité neuronale et le sentiment de manque. (37)

4. MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE LA PHARMACODEPENDANCE AUX OPIACES

Une substance psychoactive est une molécule ayant une action hédonique (qui procure du plaisir) induisant un syndrome addictif complexe.

Les drogues sont à l'origine d'une dégradation des besoins psychophysiologiques fondamentaux : l'alimentation, la soif, la sexualité et les interactions sociales. Ces besoins physiologiques sont régulés par la motivation pour l'obtention de plaisirs naturels et par l'aversion pour les comportements préjudiciables. Les drogues détournent donc le circuit neuronal qui contrôle la motivation et l'aversion des divers aspects de la nutrition, de l'activité sexuelle ou de la vie socio-affective.

L'addiction est ainsi une « maladie du cerveau », caractérisée par une altération des mécanismes cérébraux, ce qui explique la difficulté des patients à contrôler les comportements de consommation. Les mécanismes neurobiologiques sont clairement réorganisés de façon pathologique. En effet, les mécanismes altérés sont des mécanismes primordiaux : gestion du plaisir, des émotions et de la souffrance. Ces altérations neurobiologiques se situent principalement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique, encore dénommé « système de récompense ».

Ce système a pour fonction d'évaluer la valeur hédonique des stimuli rencontrés et de prédire la récompense qui devrait suivre un certain stimulus. En effet, il associe à un comportement, une sensation de plaisir ou d'aversion afin de motiver (renforcement positif) ou d'empêcher le renouvellement du comportement selon la nature bénéfique ou néfaste (abolition du comportement).
(40)

5. SYSTEME DE RECOMPENSE

5.1 Le circuit de la récompense

Le système de récompense, formé de neurones dopaminergiques, est un circuit neuro-anatomique correspondant au système mésocorticolimbique (Inserm, 2010).

Il comprend un faisceau dopaminergique mésocorticolimbique qui prend origine dans l'aire segmentale ventrale (ATV) du mésencéphale et innerve le cortex frontal, le système limbique et le noyau accumbens.

Le noyau accumbens, cœur du circuit, constitue l'interface entre le système limbique/cortex préfrontal (cognition, affectivité, apprentissage et mémoire) et le système moteur (thalamus, cortex

frontal, striatum et formation réticulée), permettant ainsi la conversion d'une motivation en une action (ou aversion en répression d'une action).

La motivation se caractérise par une augmentation de l'influx dopaminergique dans le noyau accumbens (diminution pour l'aversion). Le noyau accumbens est un noyau inhibiteur, qui comprend des neurones GABA et dynorphines qui innervent l'ATV et le système moteur central. Il empêche la réalisation des comportements. Son inhibition autorise le comportement moteur qui reflète la motivation. Ainsi, lorsque l'ATV augmente l'influx dopaminergique dans le noyau accumbens dans une situation de motivation, celui-ci est inhibé, ce qui induit l'activation et le renforcement du comportement. Sur le même principe, l'aversion provoque un blocage du comportement. (40)

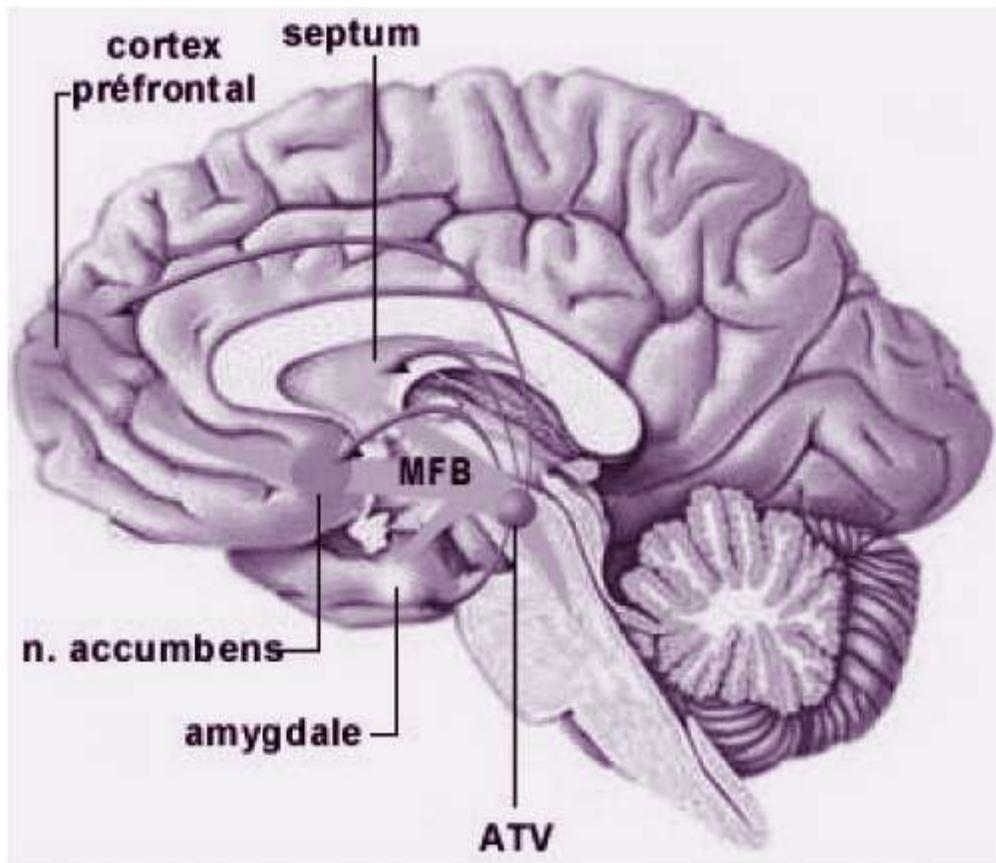


Figure 12 : structure cérébrales du système de récompense (21)

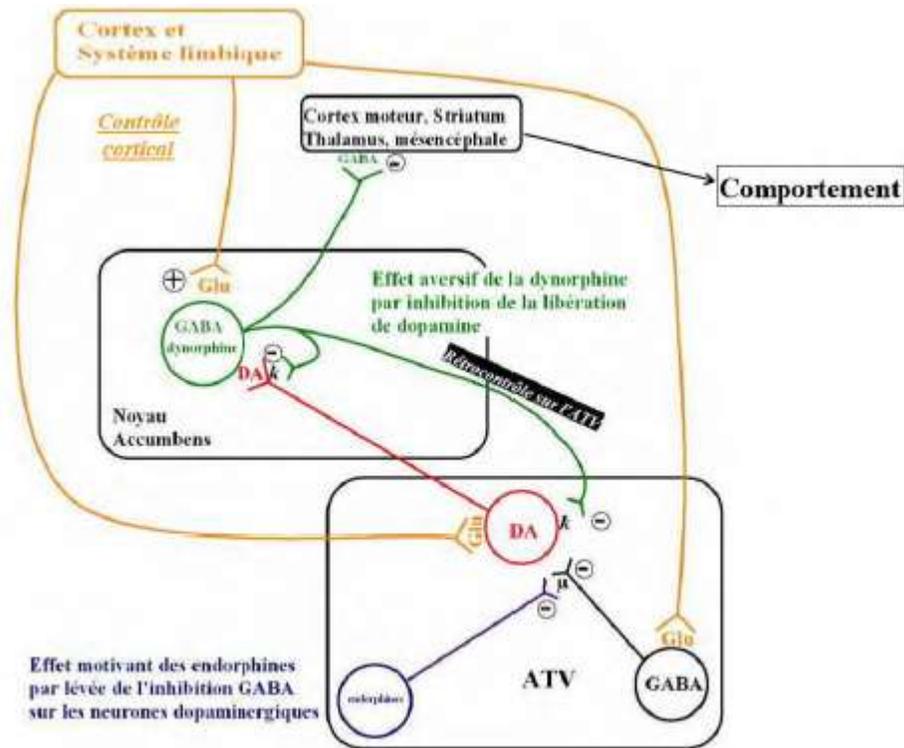


Figure 13 : Systèmes de régulation du circuit de la récompense

5.2 Les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont couplés à une protéine G de transduction, régulant ainsi l'adénylate cyclase et la protéine kinase A (PKA). Ces récepteurs sont regroupés en deux familles : une excitatrice « D1-like » et une inhibitrice « D2-like » du système de transduction. Ils modulent ainsi l'ouverture des canaux ioniques et donc l'excitabilité des neurones. (40)

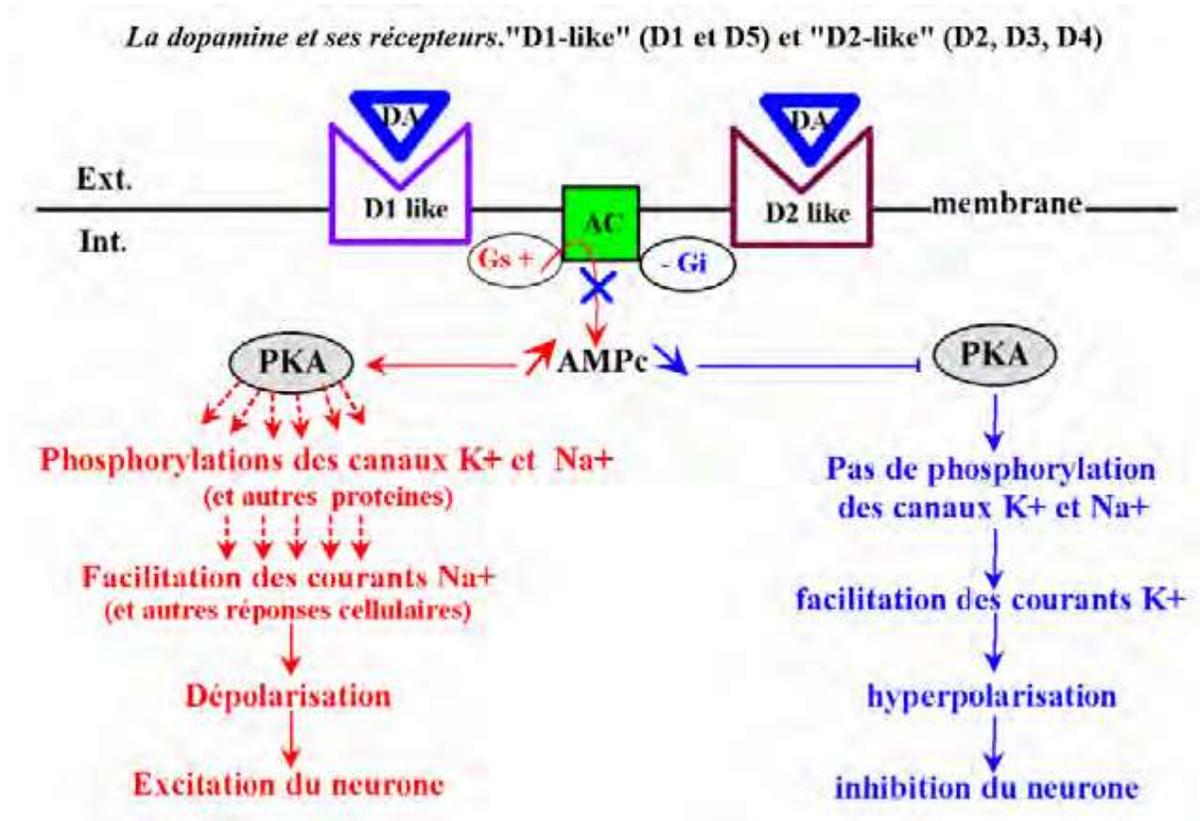


Figure 14 : La dopamine et ses récepteurs

5.3 Drogues et circuits de renforcement

Les récompenses naturelles (aliments, boissons, activité sexuelle) et les substances psychoactives stimulent la libération dopaminergique par les neurones de l'ATV dans le noyau accumbens. En effet, l'augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens est un élément clé dans la médiation des effets de récompense ou de renforcement positif dus à la substance psychoactive. Toutes les substances psychoactives susceptibles d'entraîner une dépendance augmentent la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens. Cette hyperdopaminergie est la conséquence de mécanismes directs ou de mécanismes indirects qui viennent moduler le fonctionnement du neurone dopaminergique. (40)

Bien que la dopamine reste le neurotransmetteur chef d'orchestre, d'autres neurotransmetteurs modulent habituellement l'activité dopaminergique (système glutamatergique, système GABAergique, système noradrénergique, système nicotinique et muscarinique et le système opioïde). En effet, les produits psychoactifs peuvent affecter la transmission synaptique de l'ensemble du système mésocorticolimbique.

De façon physiologique, le système dopaminergique mésocorticolimbique est modulé en permanence par les neuromédiateurs endogènes agissant sur des récepteurs spécifiques. Cette neuromodulation permet d'adapter finement la sécrétion dopaminergique aux différentes situations susceptibles de stimuler le circuit de récompense. Les réponses naturelles modulées par nos neuromédiateurs naturels ont une amplitude et une durée limitée de l'ordre de quelques millisecondes. Ainsi la neuromodulation naturelle avec nos « drogues » endogènes est beaucoup plus fine et souple que l'action massive, brutale et prolongée qu'entraînent les substances psychoactives.

La prise chronique d'opiacés entraîne une activation anormale et répétée du système dopaminergique mésocorticolimbique, induisant à terme des changements structuraux neuronaux à l'origine d'un déséquilibre permanent.

Pour compenser cette sur-stimulation répétée, des systèmes de compensation sont activés : ce sont les mécanismes opposants. Ils provoquent des modifications synaptiques, cellulaires et intracellulaires des neurones. Elles se traduisent par une adaptation du nombre et de la fonctionnalité des récepteurs dopaminergiques, notamment au niveau du circuit de la récompense.

Les substances impliquées dans la pharmacodépendance sont nombreuses. Elles sont de structures chimiques et de modes d'action très variés (nicotine, éthanol, cannabis, opiacés, stimulants...).

Toutes altèrent le fonctionnement du circuit de récompense en modifiant la neurotransmission dopaminergique entre l'ATV et ses cibles (noyau accumbens et cortex). Elles augmentent toutes la libération de dopamine dans le noyau accumbens.

Les opiacés agissent en se fixant à des récepteurs, appelés récepteurs opioïdes.

Leur localisation à la fois centrale et périphérique, rend compte des grandes propriétés des opiacés : la réponse à la douleur, au stress, et le contrôle limbique des émotions. En effet, ces récepteurs sont très largement distribués dans les structures cérébrales associées aux circuits de la récompense tels que l'ATV, le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal. Cela explique leur rôle considérable dans le contrôle physiologique des circuits de récompense et de nociception.

Les opiacés, en agissant sur ces récepteurs, se substituent à des stimuli naturels positifs tels que l'alimentation, la boisson, l'amour, la résolution d'un problème et certains loisirs, ce qui joue un rôle dans le phénomène de la dépendance.

Les opiacés exogènes se fixent préférentiellement sur les récepteurs μ (mu) mais également κ (kappa) et δ (delta). Ils agissent par la modification des récepteurs opioïdes cérébraux (neuroadaptation).

Les opiacés miment l'action des endorphines dans l'aire tegmentale ventrale. Ils lèvent l'inhibition GABAergique dans l'ATV, augmentant la libération de dopamine dans le noyau accumbens, et provoquant ainsi euphorie, plaisir et motivation. (40)

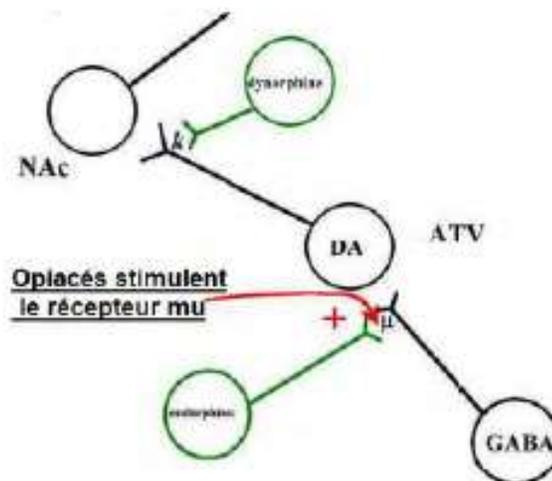


Figure 15 : Action des opiacés sur le circuit de la récompense (1)

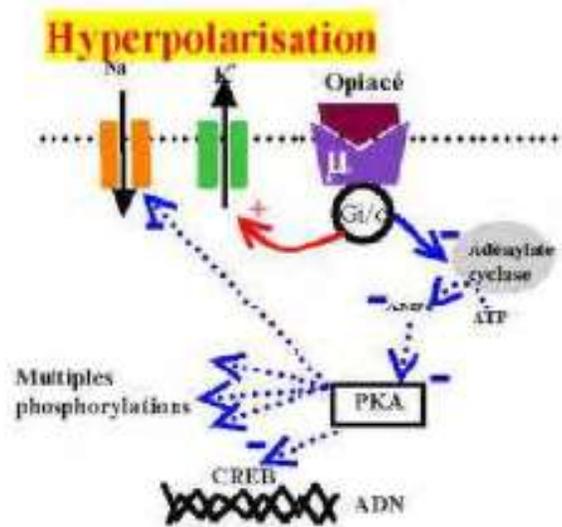


Figure 16 : Action des opiacés sur le circuit de la récompense (2)

En cas d'exposition prolongée aux opiacés, des régulations apparaissent afin de garantir une neurotransmission normale et maintenir un équilibre (modification du taux d'expression des récepteurs). Le mécanisme le plus stable dans le temps est la down régulation (diminution du nombre de récepteurs opioïdes impliquant plusieurs mécanismes dont le ralentissement de leur renouvellement (turn-over)). L'altération de la sensibilité des récepteurs est un autre mécanisme mis en jeu. Ces changements sont impliqués dans la tolérance aux effets psychotropes des substances addictives.

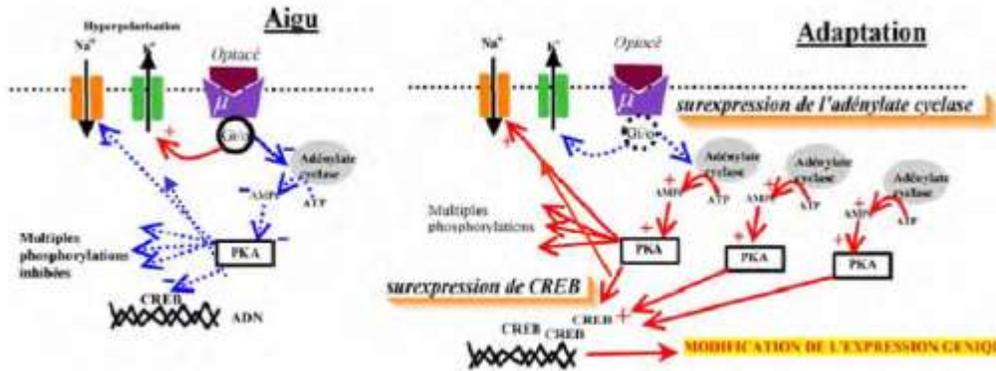


Figure 17: Résumé schématique d'une prise aiguë et d'une prise chronique d'opiacés

La production de noradrénaline est très diminuée en cas de prise d'opiacés car l'abondance d'opiacés inhibe cette production. Quand l'apport d'opiacés cesse, les neurones à enképhaline (qui régulent l'activité des neurones à noradrénaline) ne reprennent pas immédiatement leur activité, induisant un afflux de noradrénaline et des manifestations d'hyperactivité sympathique du syndrome de sevrage. L'action des opiacés passe également par des modifications non opioïdes. D'autres systèmes sont impliqués lors d'une consommation chronique d'opiacés. (40)

La voie dopaminergique existant naturellement grâce à des inter neurones GABAergique présents dans l'ATV. Sur ces inter neurones GABA, il existe des récepteurs aux opioïdes et au cannabis qui lorsqu'il y a consommation sont activés et entraînent la diminution de la libération de GABA et donc diminue l'inhibition de la voie dopaminergique avec une augmentation du pic de dopamine. En consommant une de ces substances l'individu induit un signal d'apprentissage qui associe la consommation à une récompense positive et favorise ultérieurement la répétition de cette consommation.

Le cerveau va alors s'adapter pour retrouver un équilibre, par divers mécanismes comme la baisse des récepteurs dopaminergiques à la surface des neurones, la modification des seuils de sensibilité des récepteurs ... C'est ce qui explique la tolérance qui apparaît avec la consommation de drogue, c'est à dire la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir un effet positif recherché. Ces modifications sont lentes et expliquent également le syndrome de sevrage, puis que l'arrêt brutal de

la consommation d'une substance entraine la disparition du pic de dopamine et le cerveau ne peut s'adapter rapidement. La neurobiologie continue de progresser dans la compréhension de ces modifications de fonctionnement cérébral, les chercheurs ont trouvé des modifications à l'étage moléculaire et biochimique. (37)

6. L'HEROÏNE

6.1 Présentation

« L'héroïne est la molécule du diable, pour quelques secondes de jouissance elle entraine une servitude éternelle où le plaisir n'est que néant. » (41)

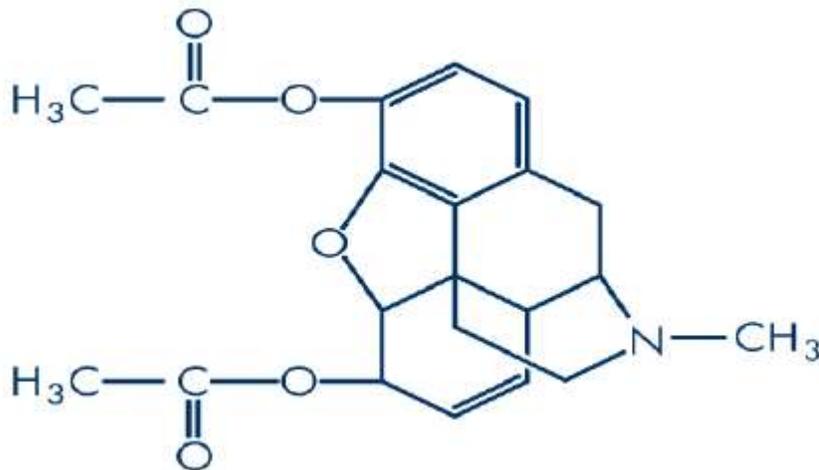


Figure 18: la molécule d'héroïne.

L'héroïne, ou diacétylmorphine, dérivé semi-synthétique de la morphine, fut mise sur le marché des médicaments en 1898 comme antitussif et traitement heroisch (efficace) de la tuberculose. Elle prit le relais de la morphine, ses propriétés pharmacologiques étant les mêmes, comme pour tous les agonistes opiaces : héroïne, codéine, méthadone, dextromoramide, etc. L'étude de ses effets et de ses modes d'action a grandement contribué à faire progresser la neurophysiologie, en éclairant les mécanismes du plaisir et de la douleur. (42)

L'héroïne est un produit très actif et d'action rapide. À la différence de l'usage thérapeutique, c'est la rapidité et l'intensité des effets que recherchent les toxicomanes, dans le choix du produit comme dans le mode de prise : la poudre peut être « sniffée », prisee, fumée (en « chassant le dragon », c'est-à-dire en inhalant la fumée avec une paille, pendant que l'on brûle la poudre sur un papier d'aluminium). Mais elle est surtout utilisée en injection, procurant alors le « flash », sensation intense de plaisir, parfois définie comme supérieure à l'orgasme. (41)

6.2 Obtention

L'opium brut dissous dans de gros barils remplis d'eau chauffée. La solution est filtrée afin d'écartier les impuretés solides ainsi que les résidus végétaux. Le chauffage est maintenu afin d'évaporer le liquide jusqu'à obtention d'une pâte épaisse que l'on laissera sécher. L'opium est {nouveau dissous dans de l'eau sur un feu. On y ajoute de la chaux aérienne afin de convertir la morphine en morphénate de calcium soluble dans l'eau. Après filtration, la solution est réchauffée.

Du chlorure d'ammonium est ajouté puis la solution est laissée à reposer tandis que la morphine-base non-soluble se précipite au fond du récipient. De l'acidechlorhydrique est ajouté afin de transformer la morphine-base non-soluble enchlorhydrate de morphine soluble (1 seul énantiomère {l'état naturel : 5R, 6S, 9R, 13S, 14R) dans l'eau, puis les impuretés présentes dans la solution sont traitées à l'aide de charbon actif. La morphine-base est récupérée par précipitation puis filtrée.



Figure 19 : gauche la molécule de morphine, droite la molécule d'anhydride acétique.

La morphine base est traitée par de l'anhydride acétique plus de l'acide sulfurique (catalyseur) chauffé pendant 4h à 85°C. On obtient de l'eau, de l'acide acétique, de la diacétylmorphine. On ajoute ensuite trois fois le volume d'eau avec du chloroforme pour les impuretés.

La couche chloroformique est éliminée puis on ajoute du charbon actif pour purifier l'héroïne. On met du carbonate de calcium et l'héroïne base précipite, elle est filtrée puis séchée.

L'héroïne base n'est pas soluble dans l'eau donc pour être injectée il faut en plus de l'eau distillée, de l'acide comme du jus de citron, du vinaigre, de l'acide citrique + du chauffage + de la température + du sang veineux pour l'osmose et pour tamponner la solution. Le fait de refluer le sang dans la seringue augmente la contamination virale s'il y a partage de matériel d'injection entre usagés. (43)

Rq : 1 kg de morphine permet d'obtenir 700g d'héroïne.

6.3 Formes galéniques

On la trouve sous forme de poudre blanche, brune, grise coupée par du Paracétamol, de la caféine, talc, de la lessive, de la farine, poudre de lait qui entraîne plus ou moins une toxicité organique. Il y a aussi d'autres opiacées : codéine, papavérine, noscapine. Après manipulation cette drogue sera injectée en IV, SC, IM ; inhalée par chauffage dans un papier d'aluminium ; fumée sous forme de cigarette. (44)

Rq : l'héroïne ne joue que le rôle de pro-droge vu qu'elle est très vite métabolisée. Par exemple, pour la douleur les métabolites de l'héroïne vont se fixer sur les récepteurs Mu d'un inter-neurone qui va augmenter sa libération d'opioïdes endogènes sur le neurone pré-synaptique et bloquer la transmission de la substance P au neurone post synaptique, la douleur est enraillée.

Mécanisme :

- Post-synaptique => agonistes récepteurs Mu => inhibition de l'adénylate cyclase => baisse AMPc => fermeture canaux calcium et ouverture canaux potassium => hyperpolarisation cellule nerveuse => baisse du potentiel d'action.
- Pré-synaptique => agoniste récepteur Mu => fermeture canaux calcium => baisse de la sécrétion de neuromédiateurs.

Rq : Une forte administration d'opioïde entraîne des effets aspécifiques c'est-à-dire agit sur les récepteurs Kappa et Lambda. On constate que la douleur morale et la douleur physique sont liées par les opioïdes endogènes.

- **Les récepteurs aux opioïdes se situent dans :**

- Le système de transmission de la douleur qui se situe au niveau de la moelle épinière et des ganglions dorsaux.
- Le système de la récompense.
- Les voies nigrostriées (motricité).
- L'amygdale (sexualité, agressivité).
- L'hypothalamus (défense, aliment, Agressivité).
- L'hippocampe (mémoire).
- L'intestin.

Le récepteur Mu sera plutôt dans le système limbique, l'hypothalamus, l'hypophyse et le tube digestif ; le récepteur Lambda au niveau spinal et supra-spinal ; le récepteur Kappa au niveau spinal.

Mu intervient dans l'euphorie, la dépendance, l'analgésie, la dépression respiratoire, la sédation, le myosis, la motilité digestive.

Lambda intervient dans l'euphorie, l'analgésie spinale et supra spinale.

Kappa intervient dans les dysthymies, analgésie spinale, sédation.

Les agonistes de ces récepteurs sont : l'héroïne, la méthadone, les endorphines.

L'agoniste partiel : la buprénorphine (rentre en compétition avec un vrai agoniste).

Rq : A des faibles posologies une petite variation entraîne une importante modification de l'effet, une augmentation de la posologie n'entraîne que de petites variations de l'effet, c'est la tolérance qui se met en place. (45)

6.4 Pharmacocinétique

-La résorption : par voie orale est de 30 min et une biodisponibilité de 60% (ralentissement du péristaltisme), par voie IV quelques secondes, par voie SC, IM de 30 min (biodisponibilité de 90 %), par inhalation, fumée est de 5 s.

-La distribution : l'héroïne est très lipophile grâce {ces deux branches acétylées et traverse très vite la barrière hémato-encéphalique.

-Le métabolisme : l'héroïne est très vite métabolisée en monoacétyl-6-morphine (10min et 2 à 3h en morphine) et morphine (20min) qui est elle-même métabolisée en M-6-glucuronide (diffuse très bien dans le SNC), M-3-glucuronide, M-6-sulfate et no morphine.

-L'élimination : dans les urines. La demi-vie de l'effet de l'héroïne est de 5 {8h. On constate un effet max appelé « steady state » au bout de 3 prises quotidiennes. De même on observe une baisse de l'effet de la drogue donnée au même dosage, c'est ce que l'on appelle la tolérance.

Il y a la tolérance pharmacodynamique : désensibilisation et baisse du nombre de récepteurs (durable) et augmentation de l'adénylcyclase. Elle est importante pour l'analgésie, l'euphorie, la sédation ; moyenne pour la dépression respiratoire. En plus, il y a une augmentation d'une protéine d'exclusion de la morphine au niveau des neurones du SNC.

La tolérance pharmacocinétique : augmentation du métabolisme enzymatique (au niveau du foie) pour la méthadone par exemple. La « dose thérapeutique » d'héroïne est comprise entre 0,002g et 0,004g et la dose dangereuse est supérieure ou égale à 0,02g. La concentration

mortelle de monoacétyl-6-morphine est de 9,9 ng/ml et celle de la morphine est de 190 ng/ml, celle-ci induite par arrêt respiratoire. (44)

Rq : l'héroïne injectée en IV passe par le cœur droit puis la petite circulation pour arriver dans le cœur gauche et être propulsée dans tout l'organisme notamment le SNC. La tolérance est mise en place par l'organisme pour remettre en place un équilibre (l'homéostasie) qui a été perturbé par la drogue. (45)

6.5 Système de récompense dopaminergique

Le plaisir est l'accomplissement du désir mais si ce désir n'est pas accompli, il se transforme en souffrance morale, c'est un constat universel.

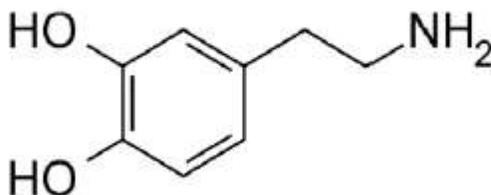


Figure 20: la molécule de dopamine.

C'est le système méso-limbique dopaminergique modulé par le GABA, la noradrénaline, les opioïdes endogènes. La terminaison de ce système se situe dans le nucleus accumbens qui permet l'anticipation du stimulus de récompense. L'héroïne le renforce et le module : ses métabolites se fixent aux récepteurs Mu de l'inter-neurone GABAergique lié au neurone pré-synaptique. Celui-ci n'est plus inhibé et peut libérer plus de dopamine pour le neurone post-synaptique.

Rq : Ce système de récompense se constate pour n'importe quelle action qui procurera du plaisir comme manger, boire, des massages, l'action de rire, avoir une bonne note, l'activité sexuelle.(44,46, 47, 48, 49)

6.6 Les effets

-Centraux :

- sur le système de la douleur : analgésie ;
-sur le système de la récompense : euphorie et dépendance psychique, stimulant, émétisant, sédation, dépression respiratoire, myosis, antitussif, baisse du seuil épileptogène, bradycardie.

-Sur les muscles lisses : constipation ; trouble mictionnel ; hypotension orthostatique.

-Endocriniens : augmentation de prolactine (galactorrhée), de GH, IGF, ACTH, ocytocine, ADH = axe hypothalamo-hypophysaire, cortisol (hyperglycémie). Diminution de GnRH (hypogonadisme), de FSH, LH (ostéoporose), TSH, d'adrénaline et de noradrénaline.

-Immunitaire : activation des lymphocytes tueurs, augmentation des lymphocytes et des anticorps.

-Complications obstétricales : une prématurité, un retard de croissance, une mort fœtale, un syndrome de sevrage.

-Autre : transpiration, baisse libido, baisse vigilance, insomnie.

-Réaction histaminergique (basophiles) : érythème, urticaire, œdème, prurit, céphalée, collapsus.

-L'héroïne masque certains troubles psychiatriques (anxiété, dépression, trouble bipolaire, phobies) qui réapparaissent à l'arrêt de son administration.

Rq : l'héroïne n'est pas toxique en elle-même c'est tout ce qui gravite autour qui l'est.(44, 45)

6.7 La dépendance

Elle peut être physique, se traduit par un syndrome de sevrage 6 à 12h après arrêt de la drogue = irritabilité, éternuement, sueur froide, diarrhée, hypotension orthostatique, anxiété, insomnie. Il n'y a plus d'opioïdes endogènes, ni exogènes pour baisser la libération de la noradrénaline et de l'adrénaline d'où ces effets. Elle peut être jugulée entre 5 et 10 jours.



Figure 21 : à gauche la molécule d'adrénaline, à droite la molécule de noradrénaline.

Rq : Pour atténuer le stress du syndrome de manque il y a poly-consommation de nicotine, benzodiazépines, éthanol qui jouent principalement le rôle d'anxiolytique.

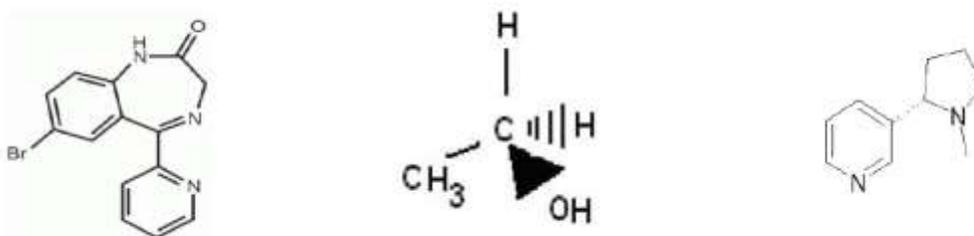


Figure 22 : à gauche la molécule de bromazépam, au milieu la molécule d'éthanol, Droite la molécule de nicotine.

Elle peut être psychique :

- désir puissant de consommer la drogue = craving.
- difficulté à contrôler la substance.
- l'augmentation des doses.
- Abandon d'intérêt à tout ce qui ne concerne pas la drogue.
- poursuite de la consommation de la substance malgré les effets nocifs.

Elle peut nécessiter des années de lutte (30 à 40 ans). Certains toxicomanes

Possèdent des allèles de prédisposition à la dépendance. (44, 50, 51, 52,53)

7. CONSEQUENCE DE L'ADDICTION AUX OPIACÉS

7.1 Effets immédiats

L'activation des récepteurs opioïdes entraîne une puissante analgésie et de l'euphorie. Parmi les premiers symptômes cliniques, surviennent un myosis important et une fréquence respiratoire réduite. Les effets indésirables sont caractéristiques des opioïdes : dysphorie, nausées et vomissements, particulièrement chez les novices. L'appétit est diminué et la motilité gastro-intestinale est réduite, entraînant la constipation. Les opiacés stimulent la libération d'histamine, provoquant une sensation de chaleur de la peau et des démangeaisons.

La température corporelle est légèrement réduite, accompagnée de sécheresse de la bouche et de transpiration. La consommation de diacétylmorphine altère l'acuité sensorielle et la réponse aux stimuli de même que le jugement, la concentration et la mémoire. Avec une augmentation de la dose, le sujet manifeste un ralentissement psychomoteur et une tendance à s'endormir. La fréquence respiratoire, le rythme cardiaque et la pression sanguine diminuent graduellement. La gravité de ces symptômes est fonction de la dose et de la tolérance du sujet. Une dose trop importante peut aggraver la dépression respiratoire jusqu'à provoquer un coma mortel (54) .

Les décès par overdose semblent plus fréquents chez les personnes qui ne sont pas en traitement par méthadone et ils sont souvent liés à une importante consommation d'alcool (55) : les personnes hors traitement compenseraient une consommation moins élevée d'opioïdes par de l'alcool.

7.1.1 Tolérance

L'activation continue des récepteurs par les opiacés entraîne un ajustement de leur efficacité, ce qui explique les phénomènes de tolérance et de dépendance physiologique. Le sujet devient tolérant aux effets agréables, mais aussi à la sédation, à l'analgésie et à la dépression respiratoire. Il développe cependant peu de tolérance à l'effet constipant et au myosis. La tolérance est grandement réduite après quelques jours d'abstinence. Les consommateurs n'en sont pas toujours conscients, ce qui explique le grand nombre de décès après un séjour en prison ou après un traitement réussi pour l'abstinence : la personne abstinent décède d'une overdose après avoir repris ce qu'elle croyait être une dose d'héroïne sans risque. (56)

7.1.2 Assuétude

Sur le plus long terme, l'effet secondaire le plus important de la consommation répétée d'héroïne est, sans doute, l'assuétude. Lorsqu'une personne devient dépendante, le manque d'héroïne peut provoquer un syndrome de sevrage qui débute 6 à 12 heures après l'administration de la dernière dose d'héroïne. Au début du sevrage, les symptômes ressemblent à ceux d'une grippe accompagnés d'anxiété et de bâillements. Par la suite, le sujet passe par une étape de sommeil agité, persistant plusieurs heures. Le sevrage atteint son paroxysme après 36 à 72 heures. A ce moment, le sujet éprouve d'importants troubles gastro-intestinaux. Ses pupilles sont dilatées et il a la chair de poule. Ces signes s'accompagnent d'un désir obsédant de consommer l'héroïne, de perturbations importantes du sommeil, d'agressivité, de délire paranoïde, d'anxiété, de tachycardie et d'hypertension. La majeure partie de ces symptômes se résorbent en 5 à 10 jours. Certains symptômes d'abstinence persistent cependant au-delà de cette période devenant un syndrome d'abstinence prolongé, caractérisé également par l'obsession de consommer, l'anxiété, l'agitation et l'insomnie. (54)

7.2 Effets secondaires à plus long terme

En dehors des effets secondaires notés ci-dessus et, notamment, du risque d'overdose, la consommation quotidienne d'opioïde, sous supervision médicale, par des personnes dépendantes, entraîne relativement peu de soucis. (57)

Cependant, les personnes consommant des opiacés depuis de nombreuses années présentent souvent un problème de faible masse osseuse et, parfois, d'ostéoporose. Le lien avec les opiacés est soupçonné, mais la diminution de la masse osseuse pourrait également être liée au mode de vie ou à la consommation chronique d'autres substances psychoactives, comme l'alcool (58). En outre, les opioïdes auraient, à la longue, un effet délétère sur les cellules cardiaques ; ce problème est aggravé par la consommation de méthadone connue pour provoquer, chez certaines personnes prédisposées, des morts subites à la suite d'un allongement de l'intervalle QT (59). Ajoutons que la plupart des personnes dépendantes de l'héroïne ont des problèmes de dentition.

7.3 Effets secondaires selon le mode de consommation

Les effets secondaires de l'héroïne varient également selon son mode d'administration. L'utilisation par voie intraveineuse entraîne le maximum de risques. La pratique de l'injection abîme le système veineux et peut occasionner des abcès, de la septicémie et des nécroses. Ces problèmes peuvent être aggravés selon le site d'injection choisi.

Certains usagers choisissent, En effet, de s'injecter dans le cou ou même dans la veine fémorale, «groin» injection (60). Le partage du matériel (aiguille, coton, filtre, cuillère, eau) peut véhiculer des maladies telles que le HIV, l'hépatite C, l'hépatite B, le tétanos ou La tuberculose. Un risque d'endocardite existe également suite à des injections non stériles. Le risque de surdosage et de décès est accru par ce mode de consommation puisqu'une fois la dose injectée, le patient ne peut revenir en arrière (contrairement aux autres modes de consommation).

L'inhalation, "chasing the dragon" ou "chinesing", est une deuxième technique pour la consommation d'héroïne.

Cette méthode serait née à Hong Kong dans les années 50 avant de se répandre dans d'autres pays, notamment aux Pays-Bas dans les années 70 (61). Selon cette technique, l'héroïne en poudre est d'abord placée sur un support en aluminium et, ensuite, avec la flamme d'un briquet passé sous l'aluminium, elle est chauffée. Quand elle fond, elle dégage une vapeur que l'utilisateur inhale avec une paille en bouche. Cette vapeur, en pénétrant dans les alvéoles pulmonaires, entraîne un effet intense et immédiat. Dans l'expérience de traitement par héroïne réalisée aux Pays-Bas, ainsi que dans l'étude TADAM la poudre de diacétylmorphine est mélangée avec de la caféine dans une proportion de 3 pour 1.

Ce mélange présente l'avantage d'optimiser la biodisponibilité de la diacétylmorphine en favorisant sa combustion et ne présente pas de toxicité majeure.

Un des avantages de l'inhalation est qu'une surdose empêche le patient de continuer l'administration. En effet, un patient trop intoxiqué ne maîtrise plus suffisamment ses gestes pour continuer à inhaler. Cette voie pourrait, dès lors, limiter le risque d'overdose mortelle. Elle limite

également la transmission des infections, même si l'hépatite C pourrait continuer à se transmettre via le partage de la paille servant à inhaler.

Une troisième manière de consommer l'héroïne est la prise nasale de la poudre d'héroïne (sniff). Cette méthode est moins fréquente, du moins chez les patients en traitement. (62)

7.4 L'overdose

En raison de leur effet sur la partie du cerveau qui régit la respiration, les opioïdes consommés à haute dose peuvent provoquer une dépression respiratoire, voire la mort.

Une overdose d'opioïdes peut être identifiée par l'association de trois signes et symptômes que l'on désigne comme « la triade de l'overdose aux opioïdes ». En voici les symptômes :

- contraction des pupilles.
- Inconscience.
- dépression respiratoire.

L'association opioïdes + alcool + sédatifs accroît les risques de dépression respiratoire et de décès, et on la retrouve souvent dans les overdoses ayant une issue fatale.

Comme ils peuvent provoquer une dépression respiratoire, les opioïdes sont responsables d'une grande proportion d'overdoses mortelles dans le monde.

Le nombre d'overdoses s'est accru ces dernières années, en partie du fait de la consommation accrue d'opioïdes dans la prise en charge des douleurs chroniques non cancéreuses.

Rien qu'aux États-Unis d'Amérique, on a estimé à 16 651 le nombre de décès survenus en 2010 suite à une overdose d'opioïdes délivrés sur ordonnance, et à 3036 ceux imputables à une overdose d'héroïne. (63)

7.4.1 Facteurs de risque concernant l'overdose d'opioïdes

Les personnes dépendantes aux opioïdes constituent le groupe le plus exposé aux overdoses. L'incidence des overdoses mortelles chez les personnes dépendantes aux opioïdes est estimée à 0,65% par an. Les overdoses non mortelles sont nettement plus courantes, toutefois.

7.4.2 Personnes exposées à un risque plus élevé d'overdose aux opioïdes

- les personnes dépendantes aux opioïdes, en particulier suite à une tolérance réduite (après désintoxication, incarcération ou interruption du traitement).
- les personnes qui s'injectent des opioïdes.
- les personnes qui consomment des opioïdes délivrés sur ordonnance, en particulier celles qui augmentent les doses.
- les personnes qui consomment des opioïdes en association avec d'autres sédatifs.
- les personnes qui consomment des opioïdes et souffrent d'une pathologie médicale telle que le VIH, une maladie du foie, la pneumopathie ou encore la dépression.
- la famille des personnes en possession d'opioïdes (y compris ceux délivrés sur ordonnance). (63)

7.5 Infection au point d'injection

7.5.1 Le point d'injection à risque

*Les artères qui passent dans le cou irriguent le cerveau, les nerfs, les muscles, ainsi que les conduites d'air et de nourriture .une infection à cet endroit peut devenir très rapidement très dangereuse.

*les veines des bras sont les moins à risque si l'on change régulièrement de point d'injection.

*les veines de la main et de poignet sont très fine, fragiles et se réparent difficilement.

*l'injection dans le haute de la cuisse aine est à éviter absolument. Artères, veines et nerf sont très proche dans cette zone et le risque de paralysie est important.

*le flux sanguine dans les veines des jambes est lent de fait de la distance jambe/cœur et de la gravité, si la drogue est injecté trop vite les veines sont incapable de tout absorber, et le produit se diffuse dans les tissus autour de la veine .l'injection dans les jambes entraine aussi plus risques d'infections.

*trois bonne raisons pour ne pas s'injecter au niveau des pieds et de la cheville :

- les veines y sont encore plus fragiles qu'au niveau des mains.

- les bactéries s'y développent souvent pieds.

- si les veines de haut des pieds se bouchent, il n'y a pas d'autre endroit pour le sang de passer. d'où risque d'infection, d'ulcères et de gangrènes.

*les veines des seins sont petites et fragiles. Elles sont proche des glandes mammaires et le risque d'une très douloureuse infection appelée mammite est élevé.

7.5.2 Jamais dans les artères !

L'injection dans une artère est particulièrement dangereuse car elle expose à des risques de thrombose (obstruction d'un petit vaisseau par un caillot) et d'hémorragie. Lorsqu'une artère est touchée, il est conseillé d'arrêter immédiatement l'injection, de retirer l'aiguille, d'enlever le garrot (si cela n'est pas déjà fait) et de comprimer fortement le point d'injection avec un tampon sec pendant une dizaine de minutes. Si, malgré tout,un gonflement (ou une douleur) apparaît, il faut se rendre rapidementaux urgences de l'hôpital le plus proche.

7.5.3 L'injection sous-cutanée ou intramusculaire

Elle présente moins de risque d'overdose et de bactériémie que la voie intraveineuse. Elle expose cependant au risque d'abcès. (64)

7.6 Les risques infectieux liés à d'autre mode de consommation

Sniffer, fumer... D'autres modes de consommation que l'injection expose aux risques infectieux.

-Le sniff provoque des lésions nasales et certains produits – en particulier la cocaïne – sont sources de lésions des muqueuses.

Ces lésions peuvent favoriser la transmission des hépatites B et C et, dans une moindre mesure, du VIH-Sida (dont le virus est moins résistant à l'air libre que ceux des hépatites).

-L'utilisation pour fumer de pipes à crack en verre, facilement cassables et conduisant la chaleur, expose la bouche à des brûlures et les mains à des coupures ; l'utilisation de cutters pour couper le crack expose, elle aussi, les mains à des coupures. Ces lésions peuvent constituer des portes d'entrée pour les virus des hépatites B et C, notamment lors du partage de la pipe entre usagers. (64)

7.7 Les symptômes qui doivent alerter

7.7.1 Fièvre

Elle témoigne le plus souvent de l'existence d'une infection, quelle qu'en soit l'origine (champignon, bactérie, virus). Une poussée fébrile passagère, accompagnée de frissons et de tremblements, peut traduire la présence dans la circulation sanguine de bactéries ou d'impuretés (communément appelées « poussières » par les usagers). Toute fièvre prolongée réclame une consultation médicale. Elle peut être le témoin de différentes infections (endocardite infectieuse, infections cutanées...). (64)

7.7.2 Douleurs

Les maux de tête sont des symptômes fréquents aux causes multiples. Associés à un état fébrile, ils peuvent faire craindre une méningite ou un abcès du cerveau. Les douleurs à l'estomac et les vomissements peuvent traduire un phénomène de manque (lié à un usage d'opiacés) mais aussi évoquer d'autres pathologies. Il en est de même pour les douleurs articulaires qui, associées à de la fièvre, doivent faire évoquer une localisation infectieuse articulaire. Une douleur thoracique brutale et persistante peut être liée à une infection pulmonaire (foyer de pneumonie ou pleurésie) ou une

embolie pulmonaire. L'infection pulmonaire est souvent accompagnée de toux et de crachats purulents.

7.7.3 Baisse brutale de la vision

Toute baisse brutale de l'acuité visuelle et toute amputation du champ visuel peut traduire une candidose ou un autre type d'infection. C'est une urgence médicale dont la négligence peut conduire en quelques jours à la cécité.

7.7.4 Problèmes respiratoires

Les problèmes respiratoires sont fréquents, en particulier chez les Consommateurs d'opiacés. Toutes les substances opiacées exercent en effet une action dépressive sur le système respiratoire. Cette dépression, qui inhibe la toux et les mouvements respiratoires (respiration ralentie ou avec des pauses), peut-être plus ou moins brutale et appelle des réactions différentes selon les cas.

7.7.5 Lésion de réseau veineux

Les lésions qui se situent sur les trajets veineux (nodules fermes, induration brunâtre de la veine) témoignent d'une sclérose induite par les produits injectés.

Les œdèmes chroniques des mains ou des pieds traduisent l'obstruction des réseaux de drainage lymphatiques et veineux. En raison du risque important de phlébite, il est fortement déconseillé de s'injecter dans les veines des membres inférieurs.

Une veine enflammée, dure et douloureuse, évoque une veinite ou une phlébite superficielle. En l'absence de soin, la veine durcit de plus en plus, se rétracte et devient totalement inutilisable. La phlébite superficielle est due à la formation d'un caillot de sang à l'intérieur d'une veine (thrombose). Elle se traduit par une induration de la veine qui prend l'aspect d'un cordon rouge, chaud et douloureux, entouré d'un œdème du tissu cutané. Elle risque de se propager aux veines profondes et de provoquer une embolie pulmonaire.

7.7.6 Lésions dermatologiques

Un gonflement localisé, rouge, chaud et très douloureux, peut être un début d'abcès. À ce stade, un traitement peut éviter sa constitution. En l'absence de traitement, la lésion cutanée va évoluer des signes infectieux peuvent apparaître et une masse arrondie va se former sous la peau. Le traitement

chirurgical avec excision de l'abcès est alors indispensable afin d'éviter des complications plus graves (cellulite, bactériémie, endocardite, etc.).

Une vaste zone inflammatoire, rouge, chaude, dure et très douloureuse de la peau peut traduire une cellulite. Cette infection grave s'accompagne d'une fièvre élevée et d'un malaise général. Une hospitalisation d'urgence s'impose.

La peau indurée recouverte de zones noirâtres traduit la destruction de l'épiderme et des tissus sous-cutanés. Parfois des bulles laissent sourdre un liquide jaunâtre ou noirâtre. C'est une gangrène, forme très sévère de cellulite. C'est une urgence vitale qui réclame une hospitalisation immédiate.(64)

7.7.7 L'hépatite C

Les causes des contaminations VHC ne sont pas liées seulement au partage des seringues, mais elles sont liées pour beaucoup à l'utilisation à plusieurs du matériel annexe et à la contamination "invisible" de l'environnement. En effet, du fait de l'extrême virulence du VHC, la cuillère commune dans la quelle chacun trempe son aiguille et sa seringue, le filtre ("coton") contaminé qui est récupéré pour l'héroïne qu'il contient encore, le pouce avec lequel l'usager comprime le point d'injection en contact avec du sang qui se répand de façon invisible, tous ces éléments représentent des sources de contamination potentielle.

Enfin, la contamination peut également se faire par le contact des muqueuses avec un objet souillé par du sang infecté, et le sniffant représente un autre mode de contamination (partage de la "paille").

Tout ceci explique que les usagers de drogues sont devenus le groupe le plus touché par l'infection par le VHC. Les toxicomanes actifs, mais aussi les anciens toxicomanes et les sujets qui n'ont connu qu'une ou deux injections intraveineuses (danger de la seringue d'initiation), forment un réservoir important de porteurs de virus. (65)

.L'infection par le VHC est une des premières causes de mortalité chez les usagers de drogues par voie injectable. Chaque année en effet, environ 5000 décès sont liés en France aux hépatites

chroniques B et C. Plus des 2/3 d'entre eux sont des décès dus au VHC. Alors que la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est d'environ 1 % dans la population française, elle s'élève, selon les études, à 50 % voire 70 % des usagers de drogues par voie injectable. Dans cette population, les coïnfections VIH-VHC sont également plus fréquentes alors qu'elles sont plus rapidement responsables de lésions hépatiques sévères. Enfin, l'incidence des nouvelles contaminations serait d'environ 5000 personnes par an dont 70 % d'usagers de drogues qui constituent dorénavant le « réservoir » essentiel de nouvelles contaminations.

Les actions traditionnelles de réduction des risques très efficaces contre l'infection par le VIH n'ont pas eu la même efficacité contre le VHC. Cela résulte du caractère à la fois résistant et très contaminant du VHC : les usagers peuvent être très rapidement infectés dès leurs premières injections. Ainsi beaucoup d'entre eux ignorent leur statut sérologique, ce qui accroît d'autant les risques de diffusion du virus. Les traitements de substitution aux opiacés, tout aussi utiles qu'ils soient par ailleurs, n'ont pu enrayer ce phénomène, d'autant que ces « jeunes » consommateurs, très souvent, ne sont pas encore en demande de soins ni a fortiori en traitement.(66)

7.7.8 L'hépatite B (VHB)

L'hépatite B peut se transmettre par voie sanguine directe ou à partir de matériel contaminé par du sang infecté : matériel d'injection, de sniff, de consommation de crack, de tatouage, de piercing ou objets quotidiens susceptibles d'être partagés (brosse à dents, rasoir, pince à épiler, tondeuse...).

L'usage de drogues par voie intraveineuse augmente considérablement le risque de transmission du VHB.L'hépatite B peut également se transmettre par voie sexuelle. Le risque de transmission sexuelle augmente en cas d'infection associée avec le VIH.

La transmission périnatale est possible (en ce cas, on traite l'enfant à l'naissance, par injection d'immunoglobulines et vaccin). (64)

7.7.9 Le VIH/SIDA

Le VIH peut se transmettre par voie sanguine directe ou à partir de matériel contaminé par du sang infecté : matériel d'injection, de sniff,de consommation de crack, de tatouage, de piercing ou objets quotidiens susceptibles d'être partagés (brosse à dents, rasoir, pince à épiler, tondeuse...).Le VIH

peut également se transmettre par voie sexuelle, lors de rapports non protégés, et par voie périnatale, de la mère à l'enfant. (64)

7.7.10 Les infections sexuellement transmissibles IST

Les conditions de vie précaires d'une partie des usagers de drogues, l'instabilité affective et parfois la prostitution – qui n'est pas exclusivement féminine – favorisent la transmission d'IST. Les usagers de drogues qui se prostituent sont particulièrement vulnérables face à des clients qui ne souhaitent pas utiliser de préservatifs.

Pour se protéger contre les infections sexuellement transmissibles, le port du préservatif (masculin ou féminin) est systématiquement recommandé. Il est cependant parfois insuffisant (certaines IST peuvent se transmettre par simple contact cutané) et doit être accompagné d'un dépistage régulier, si possible chaque année. (64)

7.7.1.1 Les infections cutanées

Particulièrement fréquentes chez les usagers de drogues, les lésions cutanées sont souvent liées aux conditions de vie précaires et au manque d'hygiène.

Les parasitoses cutanées fréquentes (poux, gale) provoquent des dermatites ; la peau devient sèche et un eczéma peut survenir. Des traitements spécifiques (antiparasitaires externes) et une désinfection locale sont assez rapidement efficaces.

Le manque d'hygiène et la macération dans des chaussures favorisent les mycoses interdigitales, elles-mêmes génératrices de lésions de grattage et de surinfection. Les conseils d'hygiène et l'utilisation d'un antiseptique iodé suffisent généralement à régler le problème. (64)

7.7.1.2 Les infections dentaires

La dentition des usagers de drogues est souvent dans un état de grand délabrement. La diminution de la sécrétion salivaire induite par les drogues consommées favorise la formation de caries. Le retard à la consultation dentaire explique la répétition des infections bucco-dentaires et la formation d'abcès.

Les foyers infectieux dentaires peuvent être à l'origine de fièvres inexplicables et le point de départ d'infections profondes, à distance, comme les endocardites, les septicémies, etc. Il est important de consulter régulièrement un dentiste.(64)

Chapitre III: Prise en charge des patients addictes aux opiaces

1. PRISE EN CHARGE GLOBALE : MEDICO-PSYCHO-SOCIALE

Un héroïnomane peut à tout moment demander de l'aide pour surmonter son addiction. Pour cela il peut demander sa prise en charge par un CSAPA ou même par un médecin généraliste.

Rq : le patient doit toujours avoir son ordonnance ou un billet justificatif de son traitement sur lui pour éviter des désagréments avec les forces de l'ordre. (67)

1.1 Les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)

1.1.1 Définition

Les CSAPA autrefois appelés CSST (centre de soins aux toxicomanes) sont des lieux qui n'accueillent toute personne dite addictée ainsi que son entourage. Ils assurent une prise en charge pluridisciplinaire que ce soit dans les domaines médicaux, sociaux ou psychologiques. L'accueil se fait de façon anonyme et gratuite dès qu'une personne addictée ressent le besoin de se faire aider ou après injonction de la justice. L'anonymat ne sera levé qu'en cas de prescription médicale pour que la personne puisse être remboursée par la sécurité sociale.

Différents professionnels travaillent au sein des CSAPA à savoir des médecins généralistes, des psychiatres, des addictologues, des psychologues, des infirmiers, des assistants sociaux et des éducateurs. C'est l'alliance thérapeutique multidimensionnelle qui peut aider les personnes et répondre à la complexité de leur situation.

Le CSAPA a des missions clairement définies (cette structure est financée par l'assurance maladie) :

- accueil (+++) et information de l'utilisateur et de son entourage.
- mise en place du sevrage et accompagnement.
- mise en place de traitements de substitution aux opiacés (méthadone et buprénorphine) et suivi.
- suivi psychologique sous forme d'entretiens individuels ou sous forme de groupes de paroles.
- soutien à l'entourage.
- suivi socio-éducatif : aide à l'accès aux droits sociaux, à l'insertion ou à la réinsertion,

- actions de prévention et de formation auprès des professionnels, des usagers et du grand public. (68)

1.1.2 Accueil du patient

- Avant toute prise en charge, plusieurs bilans sont réalisés. Ainsi, il faut évaluer le degré de dépendance à l'héroïne, prendre connaissance de l'historique médical, social du patient, et s'il y a des pathologies psychiatriques associées : schizophrénie, trouble bipolaire, anxiété, dépression, insomnie (responsable de rechute), cela se fait notamment par questionnaire. Un bilan de santé sera aussi fait pour assurer la meilleure thérapeutique possible.
- L'interrogatoire permet de se faire une idée du profil psychologique (Comportement émotionnel labile, borderline) du patient. Il s'oriente donc sur la situation familiale (parents, conjoints, enfants, orientation sexuelle...), la situation médicale (maladies, hospitalisations...), le comportement addictif (début, fréquence, mode...), la situation sociale (domicile, emploi, revenus...), la situation judiciaire et les motivations concernant le traitement.
- L'examen clinique est complet et s'intéresse : aux mesures anthropométriques, à la température, l'état nutritionnel, au système lymphatique, à l'état dentaire et pharyngé (muguet, herpès). Il procède aussi à un examen dermatologique (nombre de points d'injections, nombre de rougeurs, nombre de lésions douloureuses, nombre de lésions anciennes, nombre d'abcès), à l'évaluation des œdèmes, à l'étude du cœur par ECG, des poumons et de l'abdomen (foie, pancréas). Enfin, le médecin note ses observations.
- Un bilan biologique est également mis en œuvre avec étude des bandelettes urinaires (protéines, glucides, sang...), recherche de toxiques dans les urines (opiacées, cocaïne, BZD...). On procède aussi à un bilan hématologique et chimique (transaminases, PAL, bilirubine...). Si le patient est de sexe féminin, on réalise un test de grossesse et s'il est positif on commence des investigations type toxoplasmose, rubéole, VIH, anticorps anti-rhésus. On fait également un test à la tuberculine et un test pour la syphilis. On termine par une sérologie des anticorps présents dans les hépatites A, B, C et le VIH. (69)
- Un bilan social : Si l'addicte a un logement, une source de revenus, une activité professionnelle, une protection sociale, un mode de vie sain, pas de déficit affectif, s'il est incarcéré, endetté...

Tous ces bilans sont réalisés en partenariat, c'est-à-dire qu'il y a plusieurs intervenants (psychiatre, gynécologue, biologiste, dermatologue, cardiologue...)

Rq : Le bilan biologique (hépatique, cardiaque, rénal, thyroïdien) sera par la suite réalisé tous les deux ans, un ECG tous les ans pour les patients sous méthadone qui permet de détecter une augmentation de l'intervalle QT. Pour reprendre plaisir aux choses simples, élaborer des repas équilibrés, valoriser le patient et tendre vers une autonomie, développer le sens critique et partager des opinions, rappeler la notion d'hygiène, retrouver la maîtrise du temps, la cohésion avec un groupe de personnes, il sera réalisé de la culinothérapie ; des massages ; de la sophrologie. (70)

1.1.3 Mise en place des soins

Les soins ont pour but de diminuer les risques vitaux des personnes addictes. Il s'agit de redonner un confort de vie au patient c'est-à-dire de lui redonner du temps de vie. Ils s'inscrivent dans un programme qui ne s'intéresse pas qu'à la substitution ou au sevrage. En effet, on traitera aussi toutes les maladies associées, les plaies, les dénutritions, les maladies psychiatriques etc. qui auront été mises en évidence au cours des différents bilans. C'est pourquoi il y peut y avoir co-prescription de méthadone ou de buprénorphine avec des antiviraux ou antibiotiques par exemple. Le traitement comprendra aussi le suivi psychologique, l'accompagnement d'une éventuelle grossesse et la prise en charge sociale.

Rq :le traitement des pathologies psychiatriques est très important car entraîne des rechutes répétées sous traitement de substitution. A l'avenir le dossier pharmaceutique permettra au pharmacien de consulter toutes les thérapeutiques prises par le patient et d'éviter certaines méconnaissances.

On doit évaluer le niveau de dépendance aux opiacés pour adapter le traitement. Ainsi, un usage nocif nécessitera une aide au sevrage, une dépendance nécessitera la prescription d'une substitution de buprénorphine et des troubles psychiatriques sévères associés à une grande précarité nécessiteront plutôt une prescription de méthadone. (71)

En ce qui concerne la substitution (définie au chapitre suivant), elle ne s'instaure pas comme un traitement banal. En effet, avant son initiation, le prescripteur devra réunir des informations

fournies lors des divers bilans. En outre, un examen urinaire sera réalisé non seulement pour faire la preuve de la dépendance aux opioïdes ou autres substances mais aussi pour déceler l'éventuelle prise de méthadone, que le patient aurait cachée, par son métabolite l'EDDP. Ensuite, il faut informer le patient des modalités thérapeutiques qui lui conviennent le mieux : à savoir le sevrage, la prise en charge dans un hôpital ou un CSAPA voire en ville, le traitement par agoniste ou agoniste partiel et le suivi psychologique. Puis, il faut le consentement éclairé du patient sur un document récapitulant les informations fournies, les modalités de prise, la fréquence des examens à réaliser. Il sera nécessaire d'y fixer des objectifs de traitement avec lui et de les réévaluer régulièrement pour voir comment il évolue au long terme. Le traitement est confidentiel.

Il existe des contre-indications au traitement de substitution. Ainsi, on n'utilisera pas la méthadone en cas d'insuffisance respiratoire ou d'alcoolisation aiguë et on n'utilisera pas la buprénorphine dans les mêmes cas ou s'il y a une insuffisance hépatique. (72)

2. ENTRETIEN MOTIVATIONNEL DE PROCHASKA ET DICLEMENTE

Le modèle transthéorique développé par Prochaska et DiClemente¹ est une théorie de changement comportemental basée sur des étapes.

Il suppose que les addictes passent par une série d'étapes de motivation avant de s'occuper d'arrêter de consommer. (73)

Les étapes de changement décrites par Prochaska et DiClemente sont les suivantes

- 1- Pré-contemplation.**
- 2- Contemplation.**
- 3- Préparation / détermination.**
- 4- Action.**
- 5- Maintien.**
- 6- Rechute.**
- 7- Sortie permanente.(76)**

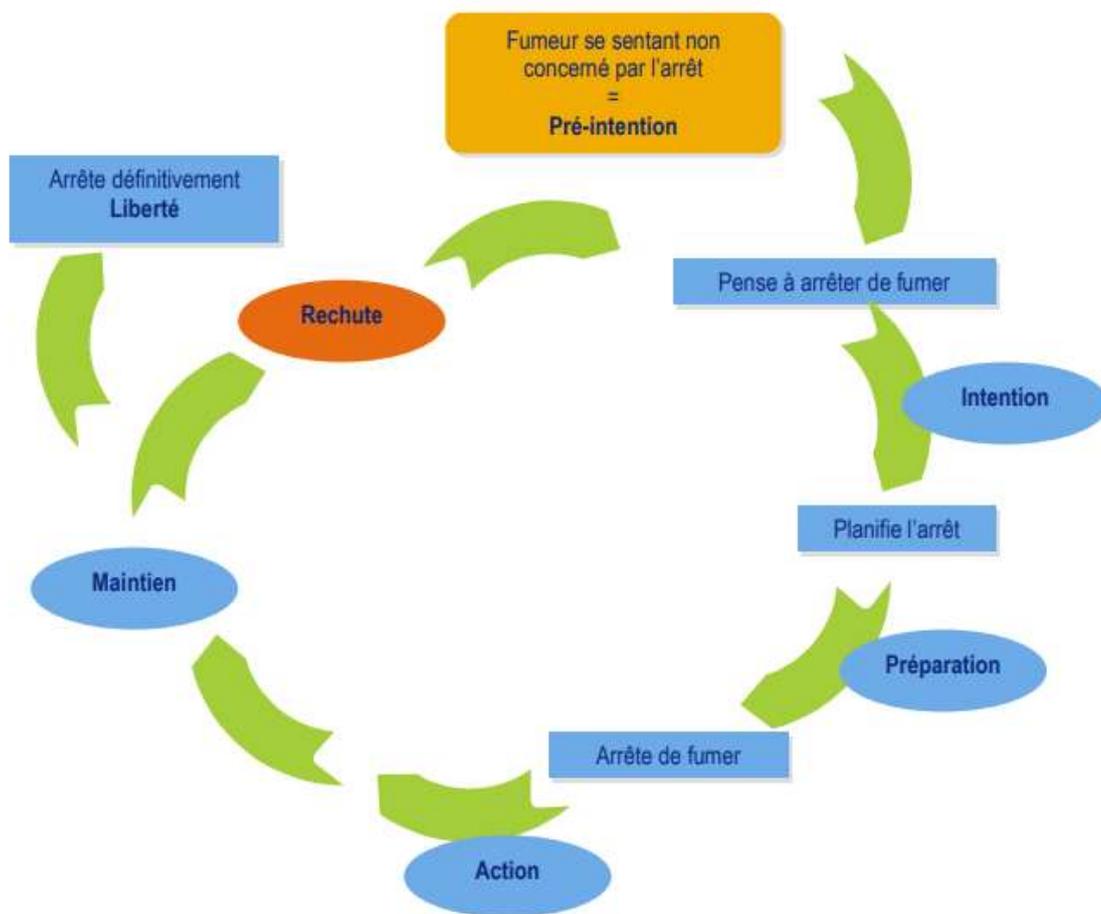


Figure 23 :représentation schématique du cercle du prochaksa et di clemente. (73)

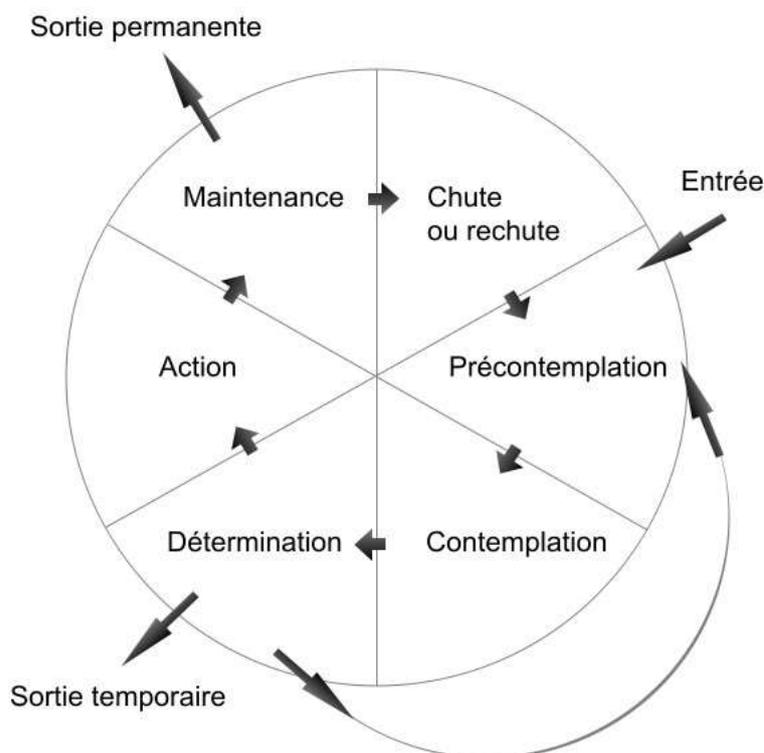


Figure 1: représentation schématique du cercle du prochaksa et di cimente. (74)

Le cercle de prochaksa et diclemente

Les entretiens peuvent être conduits en se référant aux stades de changements de la personne consommatrice décrits dans le cercle de Prochaska et Di Clemente.

Dans cette approche, à chaque stade, le thérapeute adapte son discours aux représentations du patient sur son comportement problématique, de façon à induire un passage au stade suivant.

À chaque étape correspondent des modes d'interventions adaptés.

Les stades de changement peuvent être décrits comme suit.

1- Pré-contemplation

Le patient ne pense pas avoir de problèmes avec sa consommation. Il n'envisage pas de changer de comportement, dont il ressent essentiellement les bénéfices.

- **Attitude du professionnel :** transmettre quelques informations dans une stratégie de réduction des risques. Cela peut être abordé sous forme de questions : « comment faites-vous pour réduire les risques de bad trip ? les risques de dépendance ? pour limiter les effets nocifs comme les troubles de la mémoire par exemple ? ». (74)

- **Exemple**

J'utilise la substance, mais de toute façon je ne crois pas au cancer.

On appelle également ce stade pré-intention. (75)

2-Contemplation

À ce stade commence à se manifester l'ambivalence. Le patient envisage un changement de comportement, mais il hésite à renoncer aux bénéfices de la situation actuelle. On parle alors de balance décisionnelle, qui amène à comparer les pour et les contre d'un changement avec ceux de son comportement actuel.

- **Attitude du professionnel :**

* réaliser un entretien motivationnel visant à développer la motivation de la personne, en s'appuyant notamment sur les divergences entre le comportement et les valeurs du patient (enfants, travail, famille, études, santé mentale...).

* évaluer les risques et les avantages de la consommation.

* reconnaître l'ambivalence et évoquer les raisons de changer. (74)

- **Exemple**

Je sais que j'utilise trop, mais je ne vais pas changer mon seul plaisir dans la vie.

On appelle également ce stade intention. (75)

3- Préparation/détermination

À ce stade, le patient se sent prêt à démarrer la phase d'action dans un futur proche ; il détermine des décisions et commence à les mettre en place dans le temps.

- **Attitude du professionnel :**

* valoriser toute décision de changement.

* aider à trouver une bonne stratégie : établir des plans, fixer des buts et déterminer les ressources nécessaires pour appuyer les interventions définies. (74)

- **Exemple**

J'ai décidé de me soigner. (75)

4-Action

Le changement est engagé vers des modifications de son style de vie. Les difficultés sont importantes.

- **Attitude du professionnel** : soutenir et encourager le patient pour l'aider à avancer. (74)
- **Exemple**

C'est mauvais pour moi, j'ai décidé de changer, j'ai arrêté de consommer la substance depuis 2 jours. (75)

5- Maintien

À cette phase de consolidation, il convient de rester prudent car les tentations sont nombreuses de retourner au comportement problématique.

- Attitude du professionnel

* faire une liste des situations à risque de « rechute ».

* préparer un système d'alarme en cas de rechute.

* valoriser les efforts. (74)

6-Rechute

La rechute est possible et fait partie du processus normal de changement. Ce n'est pas une manifestation pathologique mais un temps qui peut être nécessaire à la réussite finale du processus.

- **Attitude du professionnel :**

*dédramatiser.

*être tolérant avec le patient.

* réunir les réseaux de soutien.

La rechute est plutôt la règle que l'exception.

Cette étape nous rapproche du changement global. (74)

7- Sortie permanente

Ce stade marque la réussite finale du processus dans lequel la personne consolide le stade de maintien. (74)

3. TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS PAR VOIE ORALE

3.1 Définition de TSO

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) est une prise en charge à la fois médicale, psychologique et sociale, dont peuvent bénéficier les personnes dépendantes des opiacés (héroïne, morphine, codéine).

3.2 Indications

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) « substitue » mais ne remplace pas la drogue. Une fois passée l'euphorie de la disparition du manque, un traitement de substitution nécessite des efforts importants de la part du patient. La prise en charge, aussi globale que possible, doit se centrer sur le travail de motivation. (76)

3.3 Objectifs du traitement de substitution

L'objectif du traitement de substitution s'est déplacé, pour certains patients, de l'abstinence totale de drogue à la maintenance en traitement à long terme. En modifiant le comportement de consommation de drogue, le traitement de substitution aux opiacés permet de diminuer la consommation illicite d'opiacés, de limiter ou supprimer la délinquance qui y est associée, de diminuer les comportements à risque, de limiter la morbidité et la mortalité, de fournir un meilleur accès aux soins et de faciliter la réinsertion familiale, sociale et professionnelle.

Il s'agit toutefois de fournir à l'addicte davantage qu'un médicament se substituant à la drogue. La prescription du traitement pharmacologique s'inscrit dans le cadre d'une prise en charge plus globale incluant un accompagnement psycho - social. Le toxicomane stabilisé par un traitement

de substitution sera aussi plus réceptif à l'encadrement médical et psychologique souvent nécessaire pour envisager un sevrage.

3.4 Principe

Le traitement de substitution aux opiacés se base sur la tolérance croisée qui existe entre les opiacés. L'héroïne, opioïde à courte durée d'action, est remplacée par un opioïde à longue durée d'action, administré par voie orale (méthadone) ou sublinguale (buprénorphine). Ceci permet :

- D'éviter les pics de concentration et les flashes.
- Une administration quotidienne unique.
- La réduction des risques liés à l'injection intraveineuse.(21)

3.4.1 Méthadone

3.4.1.1 Composition chimique

➤ Méthadone ®

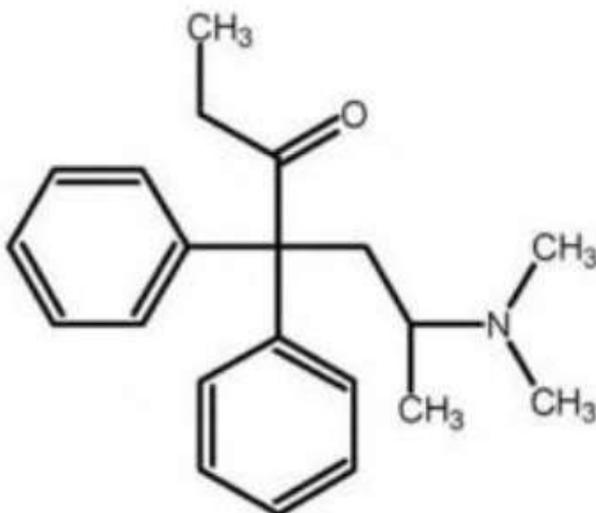


Figure 2: méthadone (67)

3.4.1.2 Présentation et dosage

La Méthadone est indiquée dans la prise en charge des pharmacodépendances aux opiacés chez les adultes et les adolescents de plus de 15 ans volontaires et se présente sous deux formes galéniques distinctes, en sirop ou en gélule.

Concernant la forme sirop, il existe 5 dosages différents depuis 1995 :

-5mg/3,75mL

- 10mg/7,5mL

- 20mg/15mL

- 40mg/15mL

- 60mg/15mL

Pour la forme gélule, on retrouve 5 autres dosages commercialisés depuis 2008 :

- 1 mg

- 5 mg

- 10 mg

- 20 mg

- 40 mg

A l'heure actuelle, il n'existe pas de générique de la méthadone. (77)

4.3.1.3 Réglementation et prescription

La méthadone appartient au registre des médicaments stupéfiants à prescription initiale hospitalière. En conséquence, seuls certains médecins hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes ou exerçant dans des CSAPA sont aptes à la prescrire. Dans la suite de la prise en charge du patient, le relais avec le médecin de ville se fait grâce à une ordonnance sécurisée mentionnant le nom du médecin choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial, le nom du pharmacien choisi par le patient, voire les conditions de délivrance au besoin. Le relais se fait lorsque le patient est capable de gérer son traitement seul, que la posologie de la

méthadone est stable et que les analyses urinaires sont négatives lors de la recherche de stupéfiants.

La prescription est ensuite recevable si l'ordonnance est sécurisée et comporte en toutes lettres les mentions suivantes :

- Dénomination du médicament
- Dosage
- Posologie
- Durée maximale cohérente à la forme galénique prescrite
- Nom de la pharmacie.

Le fractionnement est limité à 7 jours maximum quelle que soit la forme. Toutefois, la durée maximale de prescription est de 28 jours pour la forme gélule mais uniquement de 14 jours pour la forme buvable si le médecin appose la mention « délivrance en une seule fois ». Le prescripteur peut cependant demander une dispensation quotidienne en la faisant figurer sur l'ordonnance.

La prescription est dispensée dans sa totalité uniquement si elle est présentée au pharmacien dans un délai de 3 jours suivant la date de rédaction du médecin. Passé ce délai, la dispensation ne concernera que la durée de traitement restante à exécuter.

Le pharmacien, quant à lui, doit mentionner sur l'ordonnance lors de sa dispensation :

- Le numéro d'ordonnancier propre à chaque dosage délivré
- La date de délivrance
- Le nom du médicament
- La quantité délivrée en unités de prise La photocopie de l'ordonnance avec les mentions obligatoires apposées est ensuite conservée 3 ans par la pharmacie.

3.4.1.4 Mécanisme d'action

La méthadone est un agoniste entier des récepteurs opiacés, notamment les récepteurs μ . Elle possède ainsi des propriétés analgésiques et antitussives mais peut aussi être responsable d'un

syndrome de dépendance. A noter que la dose létale de méthadone est de 1 mg/kg pour les enfants, les personnes naïves ou peu dépendantes aux opiacés.

La méthadone est liposoluble, elle est absorbée au niveau digestif, puis subit un effet de premier passage hépatique conduisant à des métabolites inactifs. Elle est également fortement liée à l'albumine et aux protéines plasmatiques et tissulaires avec un taux de fixation pouvant atteindre les 90%. Sa demi-vie plasmatique est d'environ 24h, de même pour celle d'élimination. En effet, elle est ensuite excrétée par filtration glomérulaire puis réabsorbée. Lorsque le pH urinaire devient basique, la clairance de la méthadone diminue. Au final, son élimination se fait à 20% dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme 29 métabolisée, jusqu'à 40% par les fèces sous forme métabolisée et enfin elle est éliminée dans la sueur et la salive. (78)

3.4.1.5 Mise en place du traitement

Le traitement de substitution par méthadone se met en place progressivement et commence avec la forme sirop. Les patients étant volontaires sont soumis à une analyse urinaire à l'instauration du traitement pour vérifier la réelle consommation d'opiacés et l'absence de prise de méthadone pouvant conduire à une double prescription.

La première prise est alors administrée au moins 10h après la dernière prise d'opiacés. La dose se situe généralement entre 20 et 30 mg en fonction de la dépendance physique du patient.

Ensuite, le traitement est adapté pendant une à deux semaines. Durant cette période, les doses sont augmentées pour atteindre des paliers compris entre 40 et 60 mg. La posologie doit permettre d'atteindre l'intervalle cible pour éviter d'un côté les signes de sevrage, et le surdosage d'un autre.

L'escalade thérapeutique se poursuit jusqu'à obtenir la dose d'entretien qui se situe généralement entre 60 et 100 mg par jour en une seule prise. Pour cela, chaque semaine, les posologies augmentent de 10 mg. Parfois, la posologie quotidienne dépasse les 100 mg/j et la prise en charge de comorbidités est alors nécessaire. A ce moment-là, le prescripteur peut demander des analyses urinaires complémentaires pour s'assurer de l'efficacité du traitement et de l'arrêt de prise d'opiacés. Elles peuvent ainsi porter à la fois sur la méthadone mais aussi sur d'autres drogues comme le cannabis par exemple, voire sur la prise de médicaments listés en cas de doute.

Lorsque cette dose d'entretien est atteinte, le patient passe à la même dose sous forme gélule. La première gélule est alors prise à la même heure dès le lendemain suivant la dernière prise de la forme sirop. La demande d'analyse urinaire peut se faire par le médecin traitant à tout moment.

L'arrêt du traitement de substitution est quelque fois possible mais il se fait très lentement car les doses vont diminuer de 5 à 10 mg toutes les semaines pour la forme sirop, ou de 1 à 5 mg pour la forme gélule. La surveillance est renforcée durant cette période afin d'éviter d'une part, une rechute du patient qui peut avoir tendance à reconsommer la substance addictogène pour laquelle il a été pris en charge, et d'autre part, l'apparition de symptômes de sevrage. Si ces cas surviennent, le patient devra reprendre immédiatement la posologie antérieure prescrite de méthadone.

3.4.1.6 Suivi du traitement

La méthadone, quelle que soit sa forme galénique, est suivie par les réseaux d'addictovigilance, de pharmacovigilance ainsi que de toxicovigilance depuis 1995 pour la forme sirop et depuis 2008 pour la 30 gélule. En effet, ce suivi est maintenu suite aux risques d'intoxications des enfants, de détournement par sniff de la gélule, ou encore d'utilisation de la méthadone par les sujets naïfs conduisant à des décès par overdose. (79)

3.4.1.7 Interactions médicamenteuses

Tableau 1: présente les interactions médicamenteuses de la méthadone, telles qu'elles figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). (78)

Contre-indications	
Morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine)	↓ effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
Morphiniques antagonistes partiels (naltrexone, nalméfène)	Risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
Citalopram, escitalopram	Risque majoré

Dompéridone	de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
Hydroxyzine	
Associations déconseillées	
<p>Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe :</p> <p>Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et classe III (amiodarone, dronedarone sotalol),</p> <p>Antiparasitaires (halofantrine, luméfantrine, pentamidine, artémimol, chloroquine, piperazine),</p> <p>Arsénieux, Macrolides en IV (érythromycine IV, spiramycine IV),</p> <p>Neuroleptiques (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol),</p> <p>Dolasétron IV et ondansétron IV, Moxifloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, torémifène, vandétanib, vincamine IV</p>	<p>Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Pour les antiparasitaires : interrompre l'un des 2 traitements si cela est possible. Si l'association ne peut être évitée, un contrôle préalable du QT et une surveillance par ECG doit être mise en place</p>

Consommation d'alcool	Majoration de l'effet sédatif
Précautions d'emploi	
Alfuzosine, anagrélide, bédaquiline, fluoxétine, olanzapine	Risque majoré d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe
Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine	
Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque : bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol	
Cimétidine	
Ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine	
Fluvoxamine	
Médicaments bradycardisants : antiarythmiques de classe Ia, certains anti-arythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants (diltiazem, vérapamil), anticholinestérasiques, bêta-bloquants, digitaliques, pilocarpine, etc...	
Médicaments hypokaliémiants : amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés, laxatifs stimulants, tétracosactide	
Inducteurs enzymatiques : carbamazépine, phénobarbital,	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone par augmentation

oxcarbazépine, primidone, phénytoïne (et fosphénytoïne), rifabutine, rifampicine, griséofulvine, efavirenz, névirapine, dabrafénib, enzalutamide, eslicarbamazépine...	du métabolisme hépatique avec apparition d'un syndrome de sevrage -> Augmenter la fréquence des prises de méthadone (2 à 3 fois par jour)
Fosamprénavir et inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir	
Télaprévir	Risque d'augmentation de l'intervalle QT et de diminution des concentrations plasmatiques de méthadone
Voriconazole	Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone avec risque de surdosage Risque majoré d'allongement du QT et de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
Associations à prendre en compte	
Autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines et apparentés, antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine)	Risque majoré de dépression respiratoire, fatale en cas de surdosage
Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les	Majoration de la dépression centrale avec diminution de la vigilance

benzodiazépines, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, du baclofène et thalidomide	
Rilpivirine	Aucun ajustement posologique lors de l'initiation d'un traitement Surveillance clinique recommandée lors de l'ajustement posologique pour déterminer la dose d'entretien
Traitements de substitution nicotinique	Risque de surdosage lors du remplacement du tabac par le traitement substitutif

3.4.1.8 Contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde

Les contre-indications à la prise de méthadone sont :

- Un âge inférieur à 15 ans
- La présence d'une insuffisance respiratoire grave
- La connaissance d'une hypersensibilité à la méthadone
- Des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT (congénital ou acquis)
- Des antécédents familiaux de mort subite
- Des posologies supérieures à 120 mg/j - La présence de pathologies cardiaques évoluées
- La prise concomitante de médicaments allongeant l'intervalle QT

La méthadone sirop contient 2 g de saccharose par récipient donc son utilisation est à prendre en compte chez les patients diabétiques ou suivant un régime allégé en sucre et est déconseillée en

cas d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Elle comporte également 14 mg d'éthanol par ml de sirop et est ainsi déconseillé avec d'autres médicaments contenant de l'alcool ainsi qu'avec des boissons alcoolisées.

Enfin, la méthadone est à utiliser avec précaution dans les cas suivants :

- Les personnes âgées
- Les femmes enceintes
- La présence de comorbidités telles que l'asthme, l'insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave, l'insuffisance surrénalienne, l'hypothyroïdie, l'hypertrophie prostatique, l'épilepsie ou encore le diabète

- **Cas particuliers**

La méthadone peut être utilisée tout au long de la grossesse. Les connaissances sur le risque malformatif, notamment au premier trimestre, sont nombreuses et rassurantes.

Les posologies sont souvent augmentées pour maintenir l'efficacité du traitement par méthadone. Par contre, elle passe dans le placenta et les concentrations du fœtus peuvent atteindre jusqu'à 60% des concentrations maternelles. L'équipe médicale doit ainsi se tenir prête pour faire face à un syndrome de sevrage néonatal qui peut survenir dans les heures suivant l'accouchement. Le syndrome de sevrage survient dans 50% des naissances et se manifeste souvent dans les 48 premières heures de vie. Lors de l'allaitement, seul 3% de la dose maternelle passe chez l'enfant, les taux sont indétectables chez l'enfant et aucun évènement n'a été rapporté donc l'allaitement est possible.

La méthadone induit une somnolence notamment au début du traitement, c'est pourquoi les utilisateurs de véhicules et de machines motorisés doivent être alertés du risque encouru. (80)

3.4.2 Buprénorphine Haut Dosage (Subutex® et génériques) :

3.4.2.1 Composition chimique :

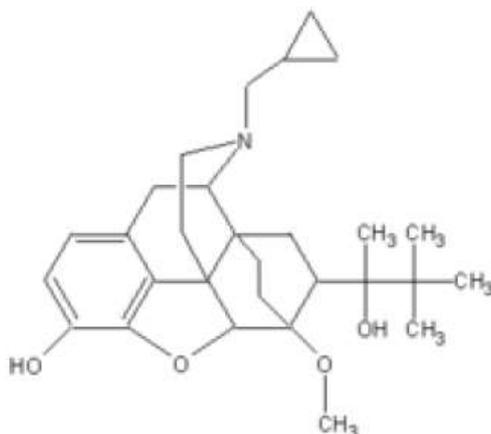


Figure 3: Buprénorphine (67)

3.4.2.2 Présentation et dosage

La buprénorphine haut dosage (BHD) est indiquée dans la prise en charge des pharmacodépendances aux opiacés chez les adultes et les adolescents de plus de 15 ans volontaires. Elle se présente sous la forme de comprimés sublinguaux. (81)

Il existe 3 dosages différents commercialisés depuis 1996 :

- 0,4 mg
- 2 mg
- 8 mg

Le Subutex® est générique à partir de 2006 et permet de couvrir de plus larges dosages.

En effet, on retrouve, outre les dosages précédents :

- 1 mg
- 4 mg
- 6 mg

3.4.2.3 Réglementation et prescription

La BHD est un assimilé stupéfiant. Tout prescripteur est ainsi en mesure de la prescrire. Mais l'ordonnance est recevable que si elle est sécurisée et comporte en toutes lettres les mentions suivantes :

- Dénomination du médicament
- Dosage
- Posologie
- Durée maximale de prescription
- Nom de la pharmacie

Le fractionnement est limité à 7 jours et la durée maximale de prescription est de 28 jours si la mention « délivrance en une seule fois » est apposée par le médecin.

La prescription est dispensée par le pharmacien si elle est présentée dans un délai de 3 mois suivant la date de rédaction du médecin. Au-delà de ce délai, l'ordonnance n'est plus recevable.

Le pharmacien doit mentionner sur l'ordonnance lors de sa dispensation : - Le numéro d'ordonnancier propre à chaque dosage délivré

- La date de délivrance
- Le nom du médicament
- La quantité délivrée en unités de prise

La photocopie de l'ordonnance avec les mentions obligatoires apposées est ensuite conservée 3 ans par la pharmacie.

3.4.2.4 Mécanisme d'action

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et un antagoniste des récepteurs κ . Sa fixation aux récepteurs μ est lentement réversible, cette propriété est ainsi exploitée dans le traitement des dépendances aux opioïdes, diminuant le besoin de substances stupéfiantes. De plus, la buprénorphine étant un agoniste partiel permet d'obtenir un intervalle élevé entre la dose létale 50 et la dose efficace 50 et ainsi minimiser les effets indésirables. Cependant, cet avantage

peut se transformer en réel danger si le patient consomme des benzodiazépines ou mésuse la buprénorphine car dans ces cas, l'intervalle thérapeutique s'amointrie.

La buprénorphine subit un fort effet de premier passage hépatique en cas d'administration par voie orale. C'est pourquoi celle-ci doit être prise par voie sublinguale. La biodisponibilité peut aller jusqu'à 30% et le pic plasmatique est atteint environ 90 minutes plus tard. La distribution dans l'organisme est ensuite rapide car sa demi-vie est de 2 à 5 heures. La buprénorphine est ensuite métabolisée par le cytochrome 3A4, sa demi-vie d'élimination est d'environ 30 heures. Elle est éliminée à 70% dans les fèces et à 30% dans les urines. (82)

3.4.2.5 Mise en place du traitement :

Avant de débiter une prise en charge par BHD, le patient doit réaliser un bilan hépatique et une recherche d'infection par une hépatite virale.

La mise en place du traitement débute à des doses faibles, entre 0,8 et 4 mg par jour en une prise unique. Il est important que le patient respecte la prise du comprimé par voie sublinguale, qui constitue la seule voie efficace et bien tolérée de prise du médicament, d'une durée comprise entre 5 et 10 minutes, afin d'évaluer l'efficacité clinique de la dose. Pour cela, une délivrance quotidienne est souvent plus adaptée.

La posologie d'entretien est ensuite obtenue en augmentant progressivement les doses. Elle se situe en général à 8 mg par jour mais peut atteindre 16 mg, posologie maximale, pour certains patients.

Par la suite, une diminution voire un arrêt de la substitution est possible mais doit se faire lentement. En effet, la volonté du patient est primordiale dans cette démarche et la surveillance des signes de sevrage ou de rechute sont à prendre en compte.

3.4.2.6 Suivi du traitement

La BHD, quel que soit le dosage, est suivi au plan national par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) dans le cadre du réseau d'addictovigilance et de pharmacovigilance. En effet, cette molécule est reconnue pour engendrer des dépendances, mais aussi pour être détournée et mésusée. (83)

3.4.2.7 Interactions médicamenteuses

Tableau 2: présente les interactions médicamenteuses de la buprénorphine, telles qu'elles figurent dans le RCP. (82)

Contre-indications	
Méthadone	Diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs avec risque de syndrome de sevrage
Antagonistes des opioïdes (naltrexone, nalméfène)	Blocage des effets pharmacologiques de la buprénorphine pouvant être à l'origine de symptômes de sevrage brutaux
Analgésiques morphiniques de palier III (sulfate et chlorhydrate de morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl)	Diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
Associations déconseillées	
Analgésiques de palier II (tramadol, codéine et dihydrocodéine)	Diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
Consommation d'alcool	Augmentation de l'effet sédatif de la buprénorphine par l'alcool
Ethylmorphine	Diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage
Précautions d'emploi	

Benzodiazépines	Risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale
Antidépresseurs Antihistaminiques H1 sédatifs Anxiolytiques (autres que les benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées) Barbituriques Dépresseurs du système nerveux central Dérivés opioïdes (analgésiques, antitussifs)	Majoration de la dépression du système nerveux central Risque de dépression respiratoire avec les Barbituriques
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : - inhibiteurs de protéase : ritonavir, nelfinavir ou indinavir - antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole	Risque d'augmentation de la concentration maximale (50%) de buprénorphine et d'aire sous la courbe (70%) nécessitant une surveillance étroite des patients et une diminution de la posologie
Inducteurs du CYP3A4 : - Phénobarbital - Carbamazépine - Phénytoïne – Rifampicine	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de buprénorphine et ainsi de sous dosage du traitement nécessitant une surveillance étroite

3.4.2.8 Contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde

Les contre-indications à la prise de BHD sont :

- Hypersensibilité à la buprénorphine
- Enfants de moins de 15 ans - Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique sévère
- Intoxication alcoolique aigue

Concernant l'insuffisance hépatique légère, aucune adaptation de posologie n'est nécessaire. En revanche, si le stade de l'insuffisance hépatique est modéré, le patient doit être étroitement surveillé pour éviter les signes de surdosage et la dose de BHD doit être revue à la baisse.

Si le patient souffre d'insuffisance rénale, quel que soit le stade, la posologie de BHD n'est pas impactée. Seule une surveillance renforcée sera mise en place à partir d'une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min.

- **Cas particuliers**

La buprénorphine est utilisée pendant la grossesse si la prise en charge de la dépendance est nécessaire. En effet, l'état des connaissances actuelles est rassurant et la substitution est bénéfique pour la patiente. Le recul est moins important qu'avec la méthadone mais il n'y a pas de signal de tératogénéicité observé.

Pour garantir une bonne efficacité du traitement, les posologies doivent souvent être augmentées. Par contre, la buprénorphine et son métabolite actif passent dans le placenta et les concentrations du fœtus peuvent atteindre jusqu'à 50 et 65% respectivement des concentrations maternelles. L'équipe médicale doit donc se tenir prête pour faire face à un syndrome de sevrage néonatal qui peut survenir dans les heures suivant l'accouchement. L'apparition d'un syndrome de sevrage chez le nouveau-né serait moins fréquente qu'avec la méthadone. (82)

Lors de l'allaitement, l'enfant reçoit seulement 1% de la dose maternelle car la biodisponibilité orale de la buprénorphine et de son métabolite est mauvaise. Dans ces conditions, l'enfant peut être allaité mais ce cas devra être réévalué si la maman consomme d'autres substances comme l'alcool ou des psychotropes.

Lors de l'induction d'une substitution par buprénorphine, celle-ci peut provoquer certains symptômes comme des vertiges ou encore de la somnolence. Dans ces circonstances, le patient doit ainsi être averti des risques lorsqu'il conduit des véhicules motorisés. (84)

3.4.3 Association buprénorphine haut dosage et naloxone (Suboxone®)

3.4.3.1 Présentation et dosage

La Suboxone® est une association de 2 molécules : la buprénorphine et la naloxone. Il s'agit du dernier médicament mis sur le marché en 2006 en France pour la prise en charge des

dépendances aux opiacés chez les adultes et les adolescents de plus de 15 ans volontaires. La Suboxone® se présente sous la forme de comprimés sublinguaux à 2 dosages différents :

- 2 mg de buprénorphine et 0,5 mg de naloxone
- 8 mg de buprénorphine et 2 mg de naloxone A ce jour, il n'existe pas de générique de ce médicament. (85)

3.4.3.2 Réglementation et prescription

La Suboxone® appartient à la classe des assimilés stupéfiants. Elle peut ainsi être prescrite par tout prescripteur. L'ordonnance est recevable s'il s'agit d'une ordonnance sécurisée comportant en toutes lettres les mentions suivantes :

- Dénomination du médicament
- Dosage
- Posologie
- Durée maximale de prescription
- Nom de la pharmacie

Le fractionnement est limité à 7 jours et la durée maximale de prescription est de 28 jours si la mention « délivrance en une seule fois » est apposée par le médecin.

La prescription est recevable si elle est présentée à la pharmacie dans un délai de 3 mois suivant la date de rédaction du médecin, au-delà, l'ordonnance est caduc.

Le pharmacien doit ensuite mentionner sur l'ordonnance lors de sa dispensation :

- Le numéro d'ordonnancier propre à chaque dosage délivré
- La date de délivrance
- Le nom du médicament
- La quantité délivrée en unités de prise 38 La photocopie de l'ordonnance avec les mentions obligatoires apposées est ensuite conservée 3 ans par la pharmacie.

3.4.3.3 Mécanisme d'action

D'un côté, la buprénorphine est un agoniste-antagoniste qui se fixe aux récepteurs opioïdes. Elle a la propriété d'être lentement réversible lorsqu'elle est fixée aux récepteurs $\mu\kappa$ et μ cérébraux permettant ainsi de réduire le besoin en drogues des toxicomanes.

La naloxone, quant à elle, est antagoniste des mêmes récepteurs opioïdes μ cérébraux la buprénorphine. Lorsqu'elle est administrée par voie sublinguale, son métabolisme hépatique est quasi complet et son effet pharmacologique est donc nul. Mais son intérêt apparaît lorsqu'elle est prise par voie intraveineuse. En effet, dans ces circonstances, un syndrome de sevrage apparaît chez le patient grâce à son action antagoniste sur les récepteurs opioïdes centraux. La naloxone permet ainsi d'éviter le mésusage de la buprénorphine par voie intraveineuse et démontre alors tout son intérêt dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes.

De son côté, la distribution de la naloxone dépend de sa voie d'administration. En effet, pris par voie injectable, elle a une demi-vie de distribution de quelques minutes et agit ainsi immédiatement. Par voie orale, elle est quasiment indétectable dans le plasma, de même que par voie sublinguale. Dans ces cas, la naloxone subit un important effet de premier passage hépatique, sa demi-vie n'est alors que de 2 heures et est rapidement éliminée dans les urines. (86)

3.4.3.4 Mise en place du traitement

L'instauration du traitement doit s'effectuer après l'évaluation de la dépendance aux opiacés du patient et débute lors de l'apparition des premiers symptômes de sevrage. De plus, le patient doit réaliser un bilan hépatique préalable ainsi que des tests de recherche d'infections par une hépatite virale.

Si le patient est un consommateur d'héroïne ou d'opioïdes d'action courte, le traitement doit débiter au moment des premiers signes de sevrage et au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes. (87)

Si le patient est déjà pris en charge par méthadone et s'oriente désormais vers la Suboxone®, il faut d'une part redescendre la posologie de méthadone à 30 mg/j mais aussi tenir compte de la demi-vie de celle-ci qui avoisine les 24h. C'est pourquoi, le premier comprimé de Suboxone® devra être pris au moins 24h après la dernière prise de méthadone et seulement à l'apparition des symptômes de sevrage.

La posologie initiale correspond souvent à la prise d'un ou deux comprimés de Suboxone® 2mg/0,5mg. Parfois, le patient peut prendre un ou deux comprimés supplémentaires le premier jour selon ses besoins. Il est toutefois important de bien prendre le comprimé par voie sublinguale pour obtenir la meilleure efficacité possible du traitement.

Les jours suivants, la dose est adaptée par palier de 2 à 8 mg de buprénorphine afin d'obtenir une posologie d'entretien assurant une bonne efficacité clinique. Cependant, la posologie maximale autorisée est de 24 mg/j de buprénorphine. (87)

Avec la Suboxone®, lorsque le patient est stable, il est possible de diminuer les fréquences d'administration. Dans ce cas, le patient pourra prendre son traitement s'il le souhaite, un jour sur deux et les jours de prises, la posologie sera doublée pour compenser le jour sans traitement. Il est aussi envisageable de prendre la Suboxone® 3 jours par semaine, le lundi, le mercredi et le vendredi par exemple. Le patient double alors sa dose le lundi et le mercredi et va pouvoir tripler la dose du vendredi pour pallier les 2 jours suivants sans traitement. Ces différentes situations sont envisageables si le patient prend de faibles doses, c'est-à-dire moins de 8 mg/j car la posologie maximale reste de 24 mg/j.

Lorsque le patient est stable, un arrêt progressif peut être mis en place en diminuant la posologie d'entretien puis en switchant la Suboxone® par de la buprénorphine dosée à 0,4 mg. Le patient doit cependant être suivi attentivement dans ce cas pour éviter toute rechute éventuelle.

3.4.3.5 Interactions médicamenteuses

Tableau 3 : présente les interactions médicamenteuses de la Suboxone®, telles qu'elles figurent dans le RCP.

Contre-indications	
Antagonistes des opioïdes (naltrexone, nalméfène)	Blocage des effets pharmacologiques de la buprénorphine pouvant être à l'origine de symptômes de sevrage brutaux
Associations déconseillées	
Boissons alcoolisées Médicaments	Majoration de l'effet sédatif de la

contenant de l'alcool	buprénorphine par l'alcool
Précautions d'emploi	
Benzodiazépines	Risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale
Antidépresseurs Antihistaminiques H1 sédatifs Anxiolytiques (autres que les benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et substances apparentées) Barbituriques Dépresseurs du système nerveux central Dérivés opioïdes (méthadone, analgésiques, antitussifs)	Majoration de la dépression du système nerveux central
Analgésie par un opioïde agoniste complet	Difficulté d'obtention d'une analgésie adéquate et risque de surdosage
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : - les inhibiteurs de la protéase : ritonavir, nelfinavir ou indinavir - les antifongiques azolés : kétoconazole ou itraconazole - les antibiotiques type macrolides	Risque d'augmentation de la concentration maximale (50%) de buprénorphine et d'aire sous la courbe (70%) nécessitant une surveillance étroite des patients et une diminution de la posologie
Inducteurs du CYP3A4 : - Phénobarbital - Carbamazépine - Phénytoïne – Rifampicine	Risque de diminution des concentrations plasmatiques de buprénorphine et ainsi de sous dosage du traitement nécessitant une surveillance étroite
Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)	Majoration des effets des opioïdes

3.4.3.6 Contre-indications, précautions d'emploi et mises en garde :

Les contre-indications à la prise de Suboxone® sont :

- Hypersensibilité à la buprénorphine, à la naloxone ou aux excipients
- L'insuffisance respiratoire sévère
- L'insuffisance hépatique sévère
- Une intoxication alcoolique aigue
- L'association avec des antagonistes opioïdes (naltrexone, nalméfène)

La métabolisation de la Suboxone® peut être impactée si le patient est atteint d'insuffisance hépatique. C'est pourquoi un suivi régulier est nécessaire ainsi qu'une adaptation de la posologie afin d'éviter l'apparition de signes de surdosage chez des patients de stade léger à modéré.

Chez le patient insuffisant rénal, seule une surveillance renforcée est nécessaire lorsque la clairance de la créatinine diminue à 30 ml/min. (87)

- **Cas particuliers**

Il n'existe pas de données chez la femme enceinte. Prise au cours de la grossesse, la buprénorphine peut engendrer un syndrome de sevrage ou une dépression respiratoire chez le nouveau-né, c'est pourquoi lors de l'accouchement, les médecins doivent se tenir prêt à faire face à ces situations. Le médecin doit ainsi évaluer la balance bénéfice risque avant de prescrire la Suboxone® lors d'une grossesse.

Lors de l'allaitement, il doit ainsi être suspendu si la Suboxone® est poursuivie.

Concernant la conduite de véhicules motorisés, les patients doivent être au courant que leur capacité de conduite peut être altérée. En effet, la Suboxone® induit un effet sédatif notamment à l'instauration du traitement et peut être majoré avec la prise concomitante d'alcool ou de médicaments dépresseurs du système nerveux central. (87)

Chapitre IV: Rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients addictes aux opiaces

1. Attitude du pharmacien

La délinquance associée à la toxicomanie, les agressions dont ont parfois fait l'objet les pharmacies et les images généralement répandues du toxicomane manipulateur et menteur ont contribué à créer un climat de peur et de tension entre certains pharmaciens et les usagers de drogues. Au cours de ses études, le pharmacien d'officine n'est pas particulièrement formé à l'approche psycho - médico - sociale de la toxicomanie.

La plupart des pharmaciens sont également peu familiarisés aux aspects psychologiques des assuétudes. Ils ne sont donc pas préparés, certainement lors de leurs premières expériences de traitement de substitution, aux désillusions qu'ils devront affronter. Trop souvent, les pharmaciens considèrent encore le traitement de substitution comme une fin en soi dont le but est d'aboutir à court terme à une abstinence totale de drogues.

Le traitement de substitution devrait plutôt être vu comme une étape (plus ou moins longue) qui permet au patient de réinvestir l'énergie qu'il utilisait pour trouver l'héroïne dans un projet de changement à long terme, un nouveau projet de vie. (21)

La décision d'entamer un traitement de substitution est déjà en soi la manifestation d'une volonté de changement et la reprise d'une communication avec la société ; le patient a dû souvent surmonter une appréhension vis - à - vis des professionnels de santé dont il redoute le jugement, le mépris ou le refus. Comme tout sevrage, le sevrage de l'héroïne est difficile ; les rechutes sont fréquentes, particulièrement en début de traitement. Elles ne doivent pas être vues comme un échec. Il faut encourager le patient à poursuivre le traitement et à en parler librement afin de le déculpabiliser et de mieux lui faire comprendre dans quel contexte elles surviennent. Même si dans ses actions il semble indiquer le contraire, le patient qui commence de son propre chef un traitement de substitution souhaite sincèrement changer et s'en sortir. (21)

La fréquentation de l'officine joue un rôle au niveau de la réinsertion sociale du patient par l'obligation de régularité, de respecter les heures d'ouverture, d'attendre son tour et le fait de se trouver mêlé aux autres patients de l'officine.

La proximité de la pharmacie du domicile ou du travail du patient est un facteur qui influence fortement la compliance du patient au traitement. Il peut être nécessaire de vérifier auprès d'un nouveau patient, ou de chercher avec un patient qui déménage, une pharmacie dont la localisation sera plus favorable.

Il est essentiel pour la poursuite et la réussite du traitement que le patient soit traité comme les autres patients, que son intimité soit protégée et qu'une relation de confiance et de respect mutuel s'établisse. Il importe de rendre le patient acteur de son traitement, de déterminer avec lui quels en sont les objectifs et de l'impliquer dans chaque étape du traitement. Il faut lui expliquer les effets secondaires et les risques encourus, les raisons qui sous-tendent les précautions à prendre et / ou les obligations qui lui sont imposées.

Au début du traitement, les responsabilités et obligations de chacun (patient, médecin et pharmacien) doivent être clairement expliquées au patient : modalités de délivrance (formes, horaire, week-end, vacances), respect de certaines règles (attitude, attendre son tour, avoir suffisamment d'argent pour payer, non consommation d'autres opiacés ou psychotropes), conditions de refus de délivrance (absence, symptômes de consommation d'autres psychotropes), contacts entre prestataires, respect de la vie privée, Pour un suivi optimal du patient et de son traitement, il est utile que le pharmacien qui a fait la délivrance prenne note d'un certain nombre de renseignements (date de délivrance, dosage et posologie, nombre de jours de traitement prescrits et délivrés, comportement du patient, ...). (21)

Il peut être indiqué que le patient, le médecin et le pharmacien s'engagent ensemble à respecter les dispositions convenues. Cet engagement et le consentement du patient au traitement de substitution peut prendre la forme d'un « contrat » écrit, signé par le patient lui-même, le pharmacien et le médecin. Ce contrat comporte les modalités du traitement de substitution. Cet engagement écrit peut être un outil thérapeutique important pour certain patient, mais aussi un instrument utile auquel le pharmacien peut se référer en présence d'un patient au comportement difficile ou inadapté.

Outre la délivrance du médicament, les contacts fréquents avec le toxicomane sont l'occasion d'établir un dialogue avec celui-ci. Il suffit souvent de lui accorder la même attention que l'on accorde aux autres patients. Laisser le patient s'exprimer, une écoute empathique et attentive, sans commentaire ni jugement suffit le plus souvent à créer un lien susceptible d'évoluer vers

une relation de respect et de confiance mutuels. Cette évolution ne pourra se faire bien entendu que si le pharmacien est disposé à investir de son temps et de sa disponibilité dans cette démarche. La répétition des contacts avec le patient est aussi l'occasion de le motiver à prendre régulièrement et à long terme le traitement de substitution, de l'encourager à rétablir sa santé physique et psychique et sa situation sociale. (21)

Dans ses contacts avec l'addicte, le pharmacien doit faire preuve d'assurance, de fermeté, de calme et d'empathie. Il ne sert à rien d'adopter une attitude autoritaire ou moralisatrice. Un comportement trop laxiste risque d'encourager le patient à en profiter ; au contraire, un comportement trop strict risque de le pousser à enfreindre les règles établies.

Certains patients peuvent avoir un comportement plus difficile à gérer : demande pour avoir plus de méthadone ou des substances psychotropes, venue à la fermeture de l'officine, médicament « perdu » ou renversé, Il ne sert à rien de réagir de façon brutale ou agressive. L'idéal est de conserver son calme, de faire preuve de fermeté et d'assurance, de contacter le prescripteur et / ou de se référer aux termes du « contrat ».

De nombreux patients font montre d'une certaine instabilité émotionnelle. Leur anxiété ou leur sentiment de ne pas être bien soigné, d'être méprisé ou rejeté va s'exprimer sous forme d'agressivité dirigée contre leur entourage ou contre eux - mêmes. Il est important de chercher à identifier la cause du comportement agressif, de garder son calme et de ne pas céder à la panique. Les patients sous influence (alcool, cocaïne, amphétamines, ...) ou en manque peuvent également se montrer agressifs. Ici aussi, il est important de garder son calme et de ne pas entrer dans la discussion. Les causes de l'agressivité (intoxication ou manque) ne peuvent se résoudre par la discussion. L'idéal est de contacter le prescripteur ou le centre de traitement et, si nécessaire, la police. (21)

1.1 Attitude face à un patient agressif

a- faire

- Adopter une attitude respectueuse et intéressée, non infantilisante.
- Considérer le patient comme un adulte, un égal.
- Insister sur le fait que vous êtes là pour aider et non comme ennemi.
- Parler, exprimer sa disponibilité, sa volonté de trouver une solution.

b- éviter

- Nier le patient en ne lui répondant pas ou en parlant à quelqu'un d'autre.

- Répondre à l'agressivité par l'agressivité : éviter d'élever la voix, les attitudes menaçantes, les gestes brusques.
- Réagir avec l'humour peut entrer mal perçu et renforcer l'agressivité, le patient peut penser que vous vous moquez de lui.
- Jouer les héros.

c-Comment réagir face aux personnes agressives

Il est important de rester soi - même calme. Adoptez un certain point de vue par rapport à la situation d'agression et présentez- le de manière ferme mais respectueuse. Ferme ne veut pas dire brusque. La neutralité est également un élément important dans l'approche de l'agresseur. On ne peut tolérer un tel comportement, quelle que soit la personne qui commet ce geste. C'est le comportement qui doit être visé et non la personne. La bonne attitude pour approcher

L'agresseur est caractérisé par le calme, la fermeté et la neutralité.

d-Humaniser l'agresseur

- Reconnaître la charge émotionnelle et exprimer cette reconnaissance.
- Dès l'instant où apparaît l'espace émotionnel : poser des questions sur le pourquoi sans apporter de corrections ou nuances.
- Fixer des limites au comportement que l'on ne peut ni ne veut accepter « Ainsi, je ne souhaite pas avoir affaire à vous. ». En d'autres mots : « Je vous accepte mais non votre comportement à ce moment. ». Continuer à répéter ce message aussi clairement que possible jusqu'à ce que l'agresseur le comprenne.
- Maintenir sa propre angoisse sous contrôle.
- Ne pas développer de contre – agression.
- Ne pas prendre de position de force. Une telle attitude ne fait que renforcer les émotions que les patients ressentent déjà et accroît les risques d'escalade.
- Il est souvent nécessaire d'introduire une pause (5 à 10 minutes) et inviter le patient à réfléchir sur ce qui le met en colère, éventuellement à décrire ce qu'il ressent. Et ajouter que vous allez vous - même y réfléchir.
- Descendre le niveau de tension en laissant le patient raconter son histoire ;
- Apporter des nuances progressives (ne pas corriger : cela témoignerait de la conviction que les sentiments du patient sont injustes).

La règle d'or en cas de menace à l'aide d'une arme à feu est la suivante : si vous avez l'occasion de vous enfuir sain et sauf, faites-le sans attendre et prévenez la police ou faites prévenir la police.

Si l'agresseur ne vous laisse pas partir (prise d'otage), gardez toujours à l'esprit la règle COOP :

- Restez Calme.
- Obtempérez aux ordres de l'agresseur.
- Observez l'agresseur : description de la personne, vêtement,
- Prévenir ou faites prévenir les services de police ;
- Ne montrez aucune résistance.
- Ne provoquez pas l'agresseur ;
- Ne faites pas de gestes inattendus ou rapides.
- En cas de déclenchement de l'arme, mettez-vous à l'abri ou couchez-vous tout simplement. (21)

2. Information au patient

Le traitement de substitution et un encadrement psychosocial peuvent permettre au patient de se dégager de la recherche compulsive de la substance addictive pour se consacrer à modifier son style de vie, son comportement, son entourage, à s'occuper de sa famille, de sa santé et à se réinsérer dans la société.

Au début du traitement, il est important d'expliquer au patient les objectifs et les effets du traitement de substitution, ainsi que ce qu'il peut en attendre.

2.1 Objectifs

- Supprimer la consommation illicite d'opiacés.
- Réduire la morbidité et la mortalité qui y est associée, en d'autres mots, améliorer et / ou stabiliser son état de santé.
- Réduire la criminalité éventuelle, souvent associée à la recherche d'héroïne.
- Favoriser la réinsertion sociale du toxicomane.

- **Effets**

Le traitement de substitution va réduire les manifestations aiguës du sevrage et du besoin irrésistible de consommer, sans donner d'expériences comparables à celle de la consommation d'héroïne. Les médicaments de substitution diminuent ou annulent l'effet de l'héroïne si le patient en consomme ; le patient en traitement ne retrouve plus l'effet Euphorisant de l'héroïne et a dès lors moins envie d'en consommer.

Il est nécessaire d'expliquer au patient que le traitement de substitution est un traitement de moyenne (2 à 5 ans) à longue durée (durée indéterminée) et qu'un arrêt prématuré du traitement de substitution est associé à un risque de rechute important. (21)

Le mode d'administration (voie orale pour la méthadone, sublinguale pour la buprénorphine) doit être expliqué, ainsi que les raisons pour lesquelles, au moins en début de traitement, une délivrance quotidienne à l'officine est souhaitable.

2.2 Les patients doivent être informés également

- Des effets secondaires possibles des produits de substitution.
- Des risques que comporte la consommation d'autres drogues pendant le traitement, en particulier les opiacés, les benzodiazépines et l'alcool.
- Du risque potentiel d'overdose, particulièrement en début de traitement à la méthadone ou de reprise du traitement après arrêt pendant quelques jours.
- Des risques en cas de mésusage (injection).

Il faut également toujours informer le patient sur les risques encourus par son entourage. Une dose courante utilisée dans le cadre d'un traitement de substitution peut être mortelle pour un individu naïf aux opiacés ! La délivrance à une personne non dépendante ou la prise accidentelle par un enfant peut conduire à la mort par dépression respiratoire,

Particulièrement pour la méthadone. Il est important de rappeler au patient de ne pas laisser traîner le médicament à la portée des enfants.

Le toxicomane et le patient en traitement de substitution ont besoin aussi du soutien et de la compréhension de leur entourage (parents, enfants, conjoint, ...). Ceux - ci se trouvent souvent démunis et / ou découragés face à cette problématique et ont besoin eux aussi d'être informés et soutenus. (21)

3.Contacts avec le prescripteur

Idéalement, à l'initiation du traitement, le pharmacien devrait être informé par le médecin des buts, des modalités et du seuil fixé du traitement, afin d'y adapter son degré d'exigence.

Les contacts fréquents de l'équipe officinale avec le patient sont l'occasion pour celle - ci de pouvoir vérifier la compliance au traitement ou de constater l'usage d'alcool ou d'autres substances licites ou non. Par ses contacts répétés avec le patient, le pharmacien constitue un maillon essentiel du processus thérapeutique, susceptible de fournir au prescripteur des informations utiles quant à l'évolution physique, psychique et sociale du patient (apparence, tenue vestimentaire, comportement, état de santé apparent, régularité, habitudes de vie, signes d'intoxication ou de sevrage, ...).

Dans la pratique, le pharmacien prendra contact avec le médecin dans diverses circonstances, avant de délivrer ou de refuser la délivrance :

- Doute quant à l'authenticité de la prescription, falsification de prescription, « shopping médical ».
- Patient sous influence ou en état d'ébriété.
- Rythme et / ou modalités de dispensation non respectés.
- Interruption on du traitement.
- Doute concernant la sécurité de la thérapie proposée (dosage, interactions, effets indésirables, ...) ou son efficacité.
- Suspicion de mésusage ;
- Modification du comportement du patient ;
- Demande du patient de modifications des modalités de dispensation ;
- Venue d'un tiers inconnu pour le retrait du médicament,

4.Première délivrance

4.1 Analyse de l'ordonnance

Le pharmacien est responsable de la délivrance. Il vérifie si la prescription est rédigée de manière correcte et est tenu de s'assurer de l'exactitude des données et de l'authenticité des prescriptions. La réglementation stipule que la prescription pour stupéfiants doit être rédigée à la main, datée et signée par le médecin. Elle doit mentionner :

- Les nom et prénom du patient, de façon lisible, claire et complète.
- La formule complète de la préparation comprenant en toutes lettres la forme galénique (Sirop ou gélule), les dosages unitaires et le nombre de pièces ou le nom de la spécialité, Les dosages unitaires et le nombre de pièces.
- Les modes de délivrance (délivrance quotidienne ou hebdomadaire, au patient ou à Un tiers, ...) et d'administration (administration à l'officine, administration en dehors de L'officine, posologie, nombres de jours de traitement, ...).

4.2 Vérifier la posologie

Tableau 1 : posologie de la méthadone et de la buprénorphine

	Méthadone	Buprénorphine
Dose initiale	- 10 à 24 heures après la dernière prise d'opiacés. - 30 à 40 mg / jour. Max. 20 mg / jour si tolérance faible ou incertaine ou si utilisation simultanée de substances sédatives (alcool, benzodiazépines).	- Au moins 6 heures après la dernière utilisation d'opiacés ou lors de l'apparition des premiers symptômes de sevrage. - 0,8 à 4 mg.
Ajustement individualisé et progressif en fonction de la présence de symptômes de sevrage (tremblements, sudation, diarrhée, anxiété ...) ou de surdosage (sommolence).		

	<p>Augmenter de 5 à 10 mg / jour.</p> <p>Max. 20 à 30 mg la 1^{ière} semaine.</p> <p>Augmenter ensuite de 10 à 20 mg / semaine.</p>	<p>Augmenter de 2 à 4 mg / jour.</p>
Dose d'entretien	<p>Des doses de 60 à 100 mg / jour sont plus efficaces pour maintenir les patients en traitement et réduire l'usage d'héroïne au cours du traitement.</p> <p>Des posologies plus faibles ou plus élevées peuvent s'avérer nécessaires (variabilité individuelle de la pharmacocinétique).</p>	<p>16 à 32 mg / jour.</p> <p>Importante variabilité interindividuelle.</p> <p>Chez certains patients, la buprénorphine peut être administrée tous les 2 jours</p>
Risque en début de traitement	<p>Surdosage (dose initiale trop élevée, augmentation trop rapide du dosage).</p>	<p>Sous - dosage (risque de mésusage : sniff, injection).</p> <p>Sevrage précipité (première prise trop proche d'une prise d'agoniste opiacé).</p>

Des taux sériques stables de méthadone ne sont atteints qu'après 5 jours d'administration continue. Une période de 3 à 5 jours est nécessaire pour pouvoir juger de l'efficacité de la dose

prescrite. Avertir le patient que des symptômes de sevrage peuvent se manifester en début de traitement (frissons, douleurs et courbatures musculaires, irritabilité, troubles du sommeil) et qu'une augmentation trop rapide des doses peut mener à une intoxication (sommolence) ou un allongement de l'intervalle QT dans le cas de la méthadone (étourdissement, sensation de vertige, syncope). (21)

4.3 Insister sur les modalités d'administration

Administration quotidienne unique :

- Par voie orale pour la méthadone, sous forme de gélule ou de sirop (contre - indiqué si diabète).
- Par voie sublinguale pour la buprénorphine (Subutex®, Suboxone®) : maintenir le(s) comprimé(s) sous la langue jusqu'à dissolution complète (5 à 10 min.), sans le(s) avaler, le(s) croquer ou le(s) sucer. Goût amer. Informer le patient que la buprénorphine n'est pas efficace par voie orale et que le fait de sucer ou d'avaler les comprimés peut donc conduire à l'échec du traitement de substitution.

4.4 Vérifier les contre - indications

La détection d'une contre - indication absolue doit être signalée au médecin dans les plus brefs délais. Une contre - indication relative n'est pas une contre - indication à la délivrance, mais il convient de s'assurer auprès du médecin qu'il en a connaissance.

Tableau 2: Contre - indications de la méthadone et de la buprénorphine

	Méthadone	Buprénorphine
Contre- indications absolues	Insuffisance respiratoire sévère	Insuffisance respiratoire sévère
	Hypersensibilité à la méthadone	Insuffisance hépatique sévère Alcoolisme aigu ou delirium tremens

		Hypersensibilité à la buprénorphine
Contre- indications relatives	Patients âgés Asthme Insuffisance respiratoire Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Insuffisance surrénalienne Hypothyroïdie Hypertrophie prostatique Epilepsie Diabète	Asthme Insuffisance respiratoire Insuffisance rénale Insuffisance hépatique

4.5 Les interactions

a-Vérifier les interactions avec la médication du patient.

Lors de la première délivrance, vérifier si le médecin prescripteur est le même que celui qui prescrit le traitement de substitution. S'il s'agit d'un autre médecin, vérifier qu'il a connaissance du traitement de substitution et / ou de l'interaction médicamenteuse.

Lors d'une délivrance réitérée à la même posologie, Rappeler au patient les symptômes susceptibles de se manifester et quand il doit contacter son médecin.

Les interactions à prendre en compte pour la buprénorphine sont les mêmes que pour la méthadone, à l'exception du risque d'allongement de l'intervalle QT. En raison du profil agoniste - antagoniste de la buprénorphine, les conséquences d'une interaction avec un inhibiteur ou un inducteur du CYP3A4 sont moindres que pour la méthadone.

Avertir le patient que la consommation concomitante d'alcool, de benzodiazépines, d'autres substances déprimant le SNC (antihistaminiques H1, analgésiques et antitussifs morphiniques) ou d'inhibiteurs du CYP3A4 augmente le risque de :

- Somnolence : prudence lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.
- Surdosage et de dépression respiratoire.

Signaler également au patient que l'association buprénorphine - méthadone ne potentialise pas les effets, mais au contraire les diminue et peut déclencher un syndrome de sevrage.

Tableau 3: Interactions pharmacodynamiques de la méthadone et de la buprénorphine.

Interaction pharmacodynamique		
Effet pharmacologique	Substance interagissante	Mesures à prendre
Effet synergique		
Augmentation de l'effet sédatif et risque accru de dépression respiratoire.	Ethanol ; Médicaments dépresseurs du SNC (dérivés morphiniques analgésiques et antitussifs, benzodiazépines, antidépresseurs sédatifs).	Lors de la première délivrance, vérifier si le médecin prescripteur est le même que celui qui prescrit le traitement de substitution. S'il s'agit d'un autre médecin, vérifié qu'il a connaissance de l'association / interaction médicamenteuse. Si association nécessaire :

		<p>- Contacter le médecin prescripteur du TSO pour une adaptation de la posologie du TSO ;</p> <p>- Prévenir le patient du risque de somnolence (conduite) et de dépression respiratoire (précédée par la somnolence).</p> <p>L'association au flunitrazépam est à éviter (réactions paradoxales).</p>
<p>Uniquement pour la méthadone :</p> <p>Allongement de l'intervalle QT et augmentation du risque de tachycardies ventriculaires (torsades de pointes).</p> <p>Les facteurs de risque d'allongement</p>	<p>Antiarythmiques ;</p> <p>Antibiotiques (macrolides, fluoroquinolones) ;</p> <p>Antidépresseurs tricycliques et analogues ;</p> <p>Antihistaminiques H1 ;</p> <p>Antipaludéens ;</p> <p>β - bloquants ;</p> <p>Inhibiteurs du CYP3A4 ;</p>	<p>Association à éviter.</p> <p>Lors de la première délivrance, vérifier si le médecin prescripteur est le même que celui qui prescrit le traitement de substitution.</p> <p>S'il s'agit d'un autre médecin, vérifier qu'il a connaissance de l'association / interaction médicamenteuse.</p>

<p>de l'intervalle QT sont : posologie élevée (> 120 mg / jour), augmentation trop rapide de la posologie, affections cardiaques, bradycardie, troubles électrolytiques (surtout hypokaliémie et hypomagnésémie) et allongement congénital de l'intervalle QT.</p>	<p>ISRS (fluvoxamine) : Médicaments hypokaliémiants (diurétiques, laxatifs) ; Neuroleptiques ; Sels de lithium.</p>	<p>Si association indispensable, informer le patient de contacter son médecin si des symptômes d'un allongement de l'intervalle QT se manifestent : étourdissement, sensation de vertige, syncope, palpitations.</p>
<p>Antagonisme :</p>		
<p>Diminution de l'effet et risque de syndrome de sevrage.</p>	<p>Méthadone – buprénorphine ; Méthadone – naltrexone.</p>	<p>Association contre – indiquée.(94) Ne pas délivrer sans contacter le médecin au préalable.</p>

b- Les interactions pharmacodynamiques

Résultent de l'association de médicaments agissant sur le même organe - cible, ce qui conduit à une synergie ou un antagonisme d'action et ce sans influence sur la concentration du médicament.

La prise trop rapprochée de buprénorphine d’une prise d’agoniste opiacé (héroïne, méthadone) peut déclencher un syndrome de sevrage suite au déplacement par la buprénorphine, un agoniste Partiel, de l’agoniste de son récepteur. Dans ce cas, il ne sert à rien d’augmenter les doses.

- **Signes de surdosage**

Ralentissement psychomoteur, somnolence, myosis, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, coma. La somnolence est le premier signe d’un surdosage ; elle précède la dépression respiratoire, cause principale des décès par surdosage.

- **Syndrome de sevrage**

Larmolement, rhinorrhée, douleurs musculaires, bâillement, mydriase, hyperthermie, hyperventilation, frissons, chair de poule, diarrhée, insomnie, anxiété, irritabilité, agressivité.

Tableau 4: Interactions pharmacocinétiques de la méthadone et de la buprénorphine.

Interaction pharmacodynamique		
Effet pharmacologique	Substance interagissante	Mesures à prendre
Inhibiteur du CYT3A4		
Augmentation de la concentration plasmatique du médicament de substitution et risque d’augmentation de ses effets indésirables	Antihistaminiques H2 (cimétidine) ; Ciprofloxacine ; Dérivés azoliques (fluconazole, kétoconazole) ; ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine) ;	Lors de la première délivrance, vérifier si le médecin prescripteur est le même que celui qui prescrit le traitement de substitution. S’il s’agit d’un autre médecin, vérifié qu’il a

<p>(dépression respiratoire, dépression du SNC).</p>	<p>Jus de pamplemousse ; Macrolides ; Ritonavir.</p>	<p>connaissance de l'association / interaction médicamenteuse. Si association nécessaire : - Contacter le médecin prescripteur du TSO pour une adaptation de la posologie du TSO ; - Prévenir le patient du risque de somnolence (conduite) et de dépression respiratoire (précédée par la somnolence).</p>
<p>Induction du CYT3A4</p>		
<p>Diminution de la concentration plasmatique du médicament de substitution et diminution de son effet. Risque de syndrome de sevrage.</p>	<p>Alcoolisme chronique ; Anti - épileptiques (carbamazépine, phénytoïne) ; Antirétroviraux (efavirenz, névirapine) ; Millepertuis, hypéricine ; Rifampicine.</p>	<p>Lors de la première délivrance, vérifier si le médecin prescripteur est le même que celui qui prescrit le traitement de substitution. S'il s'agit d'un autre médecin, vérifié qu'il a connaissance de l'association / interaction</p>

		<p>médicamenteuse.</p> <p>Si association nécessaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Contacter le médecin prescripteur du TSO pour une adaptation de la posologie du TSO ; - Informer le patient de contacter son médecin si des symptômes de sevrage se manifestent.
<p>Complications respiratoires et circulatoires (mécanisme inconnu).</p>	<p>Inhibiteurs des monoamines oxydases (IMAO) (moclobémide, phénelzine.)</p>	<p>Association contre - indiquée.</p> <p>Ne pas délivrer sans contacter le médecin au préalable.</p> <p>Lors de la première délivrance, rappeler au patient de respecter un délai de 14 jours à l'arrêt de l'IMAO avant d'instaurer le traitement de substitution.</p>

Les interactions pharmacocinétiques surviennent lorsqu'un médicament influence la disponibilité d'un autre médicament et, de ce fait, augmente ou diminue sa concentration au niveau de l'organe - cible.

c- Les interactions pharmacocinétiques

Surviennent lorsqu'un médicament influence la disponibilité d'un autre médicament et, de ce fait, augmente ou diminue sa concentration au niveau de l'organe - cible.

4.6 Mentionner les effets indésirables les plus fréquents

Tableau 5 : effets indésirables de la méthadone et de la buprénorphine

Effets indésirable	
Méthadone	Buprénorphine
<p>Court terme</p> <p>(disparaissent au cours des premiers mois de traitement)</p> <p>Rétention urinaire, oedèmes des membres inférieurs, douleurs articulaires, bradycardie, hypotension, nausées, vomissements</p> <p>Long terme</p> <p>Hypersudation, constipation, troubles de la libido, dysfonction sexuelle, insomnie, modification de l'appétit</p> <p>Risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe</p> <p>(dose - dépendant)</p>	<p>Constipation</p> <p>Céphalées</p> <p>Insomnie</p> <p>Somnolence</p> <p>Nausées et vomissements</p> <p>Sueurs</p>

La buprénorphine présente, théoriquement, une plus grande sécurité d'emploi par rapport à la méthadone ; le risque de dépression respiratoire et d'overdose est limité de par son activité agoniste partielle. Toutefois, des cas de dépression respiratoire ont été signalés. Ils sont survenus surtout en cas d'usage détourné et d'association aux benzodiazépines et / ou autres psychotropes.

4.7 Informer le patient des signes de surdosage opiacé et des circonstances de survenue

Posologie initiale trop élevée, augmentation trop rapide du dosage, association avec d'autres médicaments ou substances déprimants le SNC (alcool, benzodiazépines, antihistaminiques H1, analgésiques et antitussifs morphiniques), reprise après interruption du traitement, mésusage (injection).

En cas d'interruption du traitement pendant 3 jours ou plus pour la méthadone, 5 jours ou plus pour la buprénorphine, il peut être nécessaire de contacter le médecin pour une réévaluation de la posologie avant la reprise du traitement car il existe un risque de surdosage (pour la méthadone : réduction de moitié de la dose après 3 jours d'arrêt ; retour à la dose initiale après 5 jours d'arrêt). Toutefois, les interruptions de traitement correspondent généralement à des périodes de consommation d'héroïne.

4.8 Expliquer que l'injection expose à des complications graves

Augmentation du risque de surdose et de dépression respiratoire, complications loco- régionales (abcès, lymphoedème, ulcérations, thrombophlébites, ...) et systémiques (contamination par le VIH, VHB ou VHC). La buprénorphine seule (Subutex®) présente un haut potentiel de mésusage, la méthadone dans une moindre mesure.

4.9 Expliquer au patient de ne pas interrompre brutalement le traitement

L'interruption brutale du traitement peut conduire à la survenue d'un syndrome de sevrage se manifestant entre 2 jours et 2 semaines après l'arrêt et durant 1 à 2 semaines de mésusage, la méthadone dans une moindre mesure.

4.10 Précautions

- Prudence lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines en début de traitement et / ou de consommation simultanée d'alcool et / ou d'autres médicaments déprimeurs du SNC.

- La prise de méthadone chez une personne non tolérante conduit à une intoxication aiguë et la mort. Il existe un risque léthal pour une dose de l'ordre de 1 mg / kg de méthadone. L'attention du patient doit être attirée sur le fait qu'il ne doit en aucun cas céder tout ou partie de son traitement à un tiers et que les médicaments de substitution doivent être impérativement tenus hors de portée des enfants !
- L'héroïne induit des cycles irréguliers ou des aménorrhées qui suggèrent à la patiente toxicomane un sentiment d'infertilité et amène fréquemment à l'arrêt de toute contraception. Le suivi d'une patiente dépendante aux opiacés illicites ou substituée par la buprénorphine ou la méthadone doit faire poser la question de la contraception.

5. Délivrancesréitérées

- Vérifier si la prescription est identique à la précédente ou si des modifications ont été apportées au traitement (prescripteur, changement de dosage, de modalités d'administration ou de délivrance ...). Indiquer ces changements dans le dossier pharmaceutique du patient.
- S'informer auprès du patient du déroulement du traitement. S'enquérir de la présence de symptômes de sous - ou de surdosage, de l'apparition d'effets indésirables. Référer au médecin si nécessaire.
- Souligner l'importance de prendre régulièrement le médicament, chaque jour, au même moment de la journée et de respecter la posologie. Insister sur le mode d'administration : oral pour la méthadone, sublingual pour la buprénorphine.
- Rappeler les risques, Encourus par l'entourage (individus naïfs aux opiacés, enfants).
- En cas d'associations avec des opiacés illicites, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres substances déprimant le SNC.
- En cas d'interruption brutale du traitement.
- En cas d'interruption du traitement et de reprise après quelques jours.
- En cas de mésusage.

Toutefois, la prise occasionnelle d'héroïne ne devrait pas être une raison suffisante pour stopper le traitement ou réduire la dose. Encourager le patient à poursuivre le traitement.

6. Conduite à tenir en cas d'intoxication

Les symptômes d'un surdosage aux opiacés sont la somnolence, un ralentissement psychomoteur et le rétrécissement des pupilles. Ils se manifestent entre ½ heure et 4 heures après ingestion.

Les situations à risque sont :

- La consommation par une personne non tolérante aux opiacés ;
- L'ingestion par un enfant.
- Les 2 à 3 premiers jours d'un traitement de substitution à la méthadone ;
- La prise de doses trop élevées.
- La consommation simultanée d'alcool, de benzodiazépines ou d'autres substances déprimant le SNC ou d'inhibiteurs enzymatiques.
- La reprise du traitement après 3 jours d'arrêt consécutifs pour la méthadone, 5 jours pour la buprénorphine.

En cas de prise accidentelle par un enfant ou par une personne non tolérante, les services d'urgence doivent être immédiatement alertés ! S'il s'agit d'une personne en traitement de substitution, contactez rapidement le médecin. En attendant l'arrivée des secours, tâchez de garder le patient éveillé. (21)

Conclusion :

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'addicte, est primordiale et en perpétuelle évolution.

Disponible tous les jours, et bien souvent à toute heure, et sans rendez-vous, le pharmacien est ainsi dans de nombreux cas, le premier professionnel de santé au contact de la population. Cette disponibilité est primordiale dans la prise en charge des toxicomanes, qui ont souvent besoin d'un professionnel de santé en urgence, en toute discrétion, et sachant répondre à leur demande.

De ce fait, le rôle du pharmacien rôle dans la prévention apparaît central. Il peut facilement s'entretenir avec les toxicomanes, les mettre en garde sur les risques de leur pratique, et les risques qui y sont associés, qu'ils soient physiques, psychiques, ou sociales. C'est parfois le seul professionnel de santé au contact avec cette population des addictes, et le premier à pouvoir intervenir, écouter, aider, et surtout orienter vers des réseaux de soins.

Le rôle du pharmacien dans la prise en charge de ces patients apparaît ainsi prépondérant. Il est un des trois composants du triptyque de soin médecin-pharmacien patient. Le dernier plan gouvernemental de lutte contre les toxicomanies va d'ailleurs dans ce sens. Il préconise désormais d'évoluer vers la primo-prescription de méthadone par le médecin généraliste en ville, et le suivi du toxicomane en ville également, par le pharmacien, avec la prise journalière à l'officine. (Expérience européenne).

La prise en charge a énormément évolué ces dernières années, de nouvelles recommandations devraient voir le jour, de nouvelles structures devraient apparaître (comme les salles de « shoot »), et de nombreuses évolutions sont à prévoir dans la prise en charge des addictes. Celles-ci devraient continuer à donner une part importante au pharmacien dans leur prise en charge. Il semble certain que le pharmacien tiendra donc un rôle de plus en plus important dans l'éducation, la prévention, et la prise en charge quotidienne des patients.

Il incombera au pharmacien, de continuer à se former pour suivre les évolutions sur les consommations (nouveaux produits, ...), sur les traitements de substitutions, sur la législation, et sur le parcours de soin de l'addicte.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie :

1-Farges E., (2002). Les états face aux drogues : Analyse de la transition des politiques publiques. p5.THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion : quelle réalité ? Analyse des trajectoires de réinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants. Maîtrise : Univ. Genève, 2010 Availableat:<http://archive-ouverte.unige.ch/unige:9608>

2- (Bachmann, C., Coppel, A., (1989) La drogue dans le monde, Hier et aujourd'hui, Paris, Albin Michel, quatrième de couverture. THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion: quelle réalité ? Analyse des trajectoires de réinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants. Maîtrise : Univ. Genève, 2010 Availableat:<http://archive-ouverte.unige.ch/unige:9608>

3- (Dugarin, J., & Nominé, P., (1988). Toxicomanie : historique et classifications In : Histoire, économie et société, Toxicomanie : alcool, tabac, drogue. N°4, p.552).THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion: quelle réalité ? Analyse des trajectoires deréinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants. Maîtrise : Univ. Genève, 2010 Availableat:<http://archive-ouverte.unige.ch/unige:9608>

4- (Richard D., Pirot S., Senon J.L., (2000). Les principales drogues, Toxicomanie, Paris, Masson, pp.79-132, p.93).THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion : quelle réalité ? Analyse des trajectoires de réinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants. Maîtrise : Univ.Genève, 2010 Availableat:<http://archive-ouverte.unige.ch/unige:9608>

5- (Bision, Y., (1996). L'évolution du contrôle de l'usage des stupéfiants, in Usage de stupéfiants. Politique européenne, Genève, Georg éditeur, pp.19-36.p27).THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion : quelle réalité ? Analyse des trajectoires de réinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants. Maîtrise : Univ.Genève, 2010 Availableat:<http://archive-ouverte.unige.ch/unige:9608>

6-(Angel, Angel &Valleur, 2000, p.37). Angel P., Angel S., Valleur M., (2000). Contexte, Drogues et Société, in Toxicomanies, Paris, Masson, pp.9-55.p37.THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion : quelle réalité ? Analyse des trajectoires de réinsertion sociale et professionnelle

d'anciens toxicodépendants. Maîtrise : Univ.Genève, 2010 Availableat:<http://archive-ouverte.unige.ch/unige:9608>

7-(Morel, A., (2000). Prévenir les toxicomanies, Paris, Dunod).THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion : quelle réalité ? Analyse des trajectoires de réinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants. Maîtrise : Univ.Genève, 2010 Availableat:<http://archive-ouverte.unige.ch/unige:9608>

8-(Maier, 1928, cité par Farges, E., 2002, p.7).THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion : quelle réalité ? Analyse des trajectoires de réinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants.Maîtrise :Univ.Genève, 2010 Available at :<http://archiveouverte.unige.ch/unig-e :9608>

9-(Piccone, 1999, cité par Farges, E., 2002, p.15).THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion : quelle réalité Analyse des trajectoires de réinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants.Maîtrise : Univ.Genève, 2010 Availableat :<http://archiveouverte.unige.ch/unige: 9608>

10-(Courty, P., (2001). Le travail avec les usagers de drogues : Pour une approche humaine desoins, Ed. ASH, Paris, P44).THÉVOZ, Camille. Addiction et réinsertion : quelle réalité ? Analyse des trajectoires deréinsertion sociale et professionnelle d'anciens toxicodépendants. Maîtrise:Univ.Genève,2010 Availableat : <http://archive-ouverte.unige.ch/unige:9608>

11-Référence : QU'EST-CE QUE L'ADDICTION ? Par C. ROZAIRE, M. GUILLOU-LANDREAT, M. GRALL-BRONNEC, B. ROCHER, J.L. VENISSE Service d'Addictologie – CHU de Nantes

12-Dupuy G, Vorspan F, lépine J-P, Epidémiologie des usages de substances addictives : Résultats d'études réalisées en France et perspectives internationales, Annales médico-psychologiques(2008), doi : 10.1016/j.amp.2009.07.002

13-Rapport européen sur les drogues 2018 : Tendances et évolutions, Office des publications de l'Union européenne, Luxembourg.

14-le rapport mondial sur les drogues et d'autres contenus sont disponibles ici : <https://www.unodc.org/wdr2018/index.html>

15-L'article d'Aviel Goodman: 10 ans après E loonis-E-journal of Hedonology, 2001 – [researchgate.net](https://www.researchgate.net)

16. REYNAUD M. Les dommages liés aux addictions et les stratégies validées pour réduire ces dommages. 2013. 109 p.

17-Approche psychosociale des addictions JL VALLEJO-Gestalt, 2011 – [psychanalyse.Com](https://www.psychanalyse.com)

18-livre Drogues et conduites Addictives <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/detaildoc.asp?numfiche=1573>

19-Valleur M. Les addictions : panorama clinique, modèles explicatifs, débat social et prise en charge.

20-URL source: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>

21- Bonnes pratiques en officine. Accompagnement des Eurotoxasbl [https : eurotox.org/.../BE_Bonnes-pratiques-en-officine-Accompagnement-patients-en...](https://eurotox.org/.../BE_Bonnes-pratiques-en-officine-Accompagnement-patients-en...) Préciser : -Avec dépendance physique : signes de tolérance ou de sevrage (item 1 ou 2 présents).

22- Guide Prévention Addictions, www.prevention-sante.com

23-Organisation Mondiale De La Santé (OMS). Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance – Résumé. 2004. [Internet]. Consulté le 27/03/2008 Sur www.who.int/substance_abuse/publications/en/

24- Dépendance aux analgésiques opioïdes Docteur Hanna EID Chef de Pôle Addictologie Clinique Centre Hospitalier de Pfaffstätt 30 Septembre 2016 – SFAP / Paris

25- Le craving, symptôme de l'addiction | MAAD DIGITAL www.maad-digital.fr/en-bref/le-craving-symptome-de-laddiction 16 déc. 2017 - Le craving convoque donc le désir, la pulsion, le besoin, l'envie, toujours ... jusqu'alors ne répond complètement à la définition du craving. Vous avez consulté cette page le 12/04/19.

26- comprendre les addictions : l'état de l'art Michel Reynaud

27--classifications des drogues – quand la drogue n'est plus un jeu [https:// www.Quandla-droque.com](https://www.Quandla-droque.com)

28- LIVRE Les dépendances comportementales, Addictologie.Petit, A... Publié January 1, 2017. © 2017.Chapitre 14, 280-312

29- REVUE Addiction au travail : quels facteurs organisationnels favorisant et quelle prise en charge individuelle et collective ? C. Jeoffrion et G. Airagnes *European Psychiatry*, 2015-11-01, Volume 30, Numéro 8, Pages S3-S3, Copyright © 2015

30- ORS Poitou-Charentes – Addictions. Synthèse documentaire - 2014. ors@ors-poitou-charentes.org www.ors-poitou-charentes.org Sites gérés par l'ORS : www.esprit-poitou-charentes.com www.indisante.org

31- Les addictions sans drogue(s) Marc Valleur, Médecin-Chef Dan Velea, Médecin-Assistant Centre Médical MARMOTTAN19, rue d'Armaillé 75017 Paris L'addiction à l'exercice physique

32-Sarah Cathelain Paul Brunault, Nicolas Ballon, Christian Réveillère et Courtois *La Presse Médicale*, 2016-12-01, Volume 45, Numéro 12, Pages 1154-1163, Copyright © 2016 Elsevier Masson SAS

33-épreuves classantes national (ECN) généralité, addictologie

34-Prévention des addictions en milieu professionnel

35-Les addictions par le Dr Gérard de Bataille : Conseiller médical de la Mutuelle Saint-Martin

36- [PDF]Untitledwhqlibdoc.who.int/publications/1975/9242540455.pdf

37-[PDF]Version Finale Thèse – Dumas <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01394100/document>
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie soutenue publiquement le 27 juin 2016 par
m. Mehdi djeribi Prise en charge du toxicomane a l'officine

38- DU perfectionnement en anesthésie pharmacologie réa-anesthésie chu bordeaux visible en
ligne:<https://reanesth.chu-bordeaux.fr/Formation-continue/Diplômes-Universitaires/DU-Perfectionnement-en-Anesthésiologie-Module-Pharmacologie/Quatrième-session-du090312-Pharmacologie-de-la-morphine-études-morphiniques-G-Janvier-P-Maurette.pdf/>

39-Thèse pour l'obtention du grade de docteur de l'université de Paris Descartes et de
l'université Saint Joseph, Disciplines : Pharmacologie-Biologie cellulaire Présentée et soutenue
publiquement le 15 Mai 2012 par Aline HAJJ « Recherche de facteurs génétiques intervenant
dans la variabilité de la réponse aux opioïdes dans le traitement de la douleur et les traitements
de substitution »

40-These pour le diplôme d'état de docteur en pharmaciePrésentée et soutenue publiquement par
Céline justis réduire les risques liés au mésusage et au détournement d'usage des traitements de
substitution aux opiaces a l'officinele 6 juin 2014

41-RICHARD D [et al]. L'héroïne. [En ligne]. Disponible sur :[www.toxibase .org /Pdf/Revue /
dossier _heroine . pdf](http://www.toxibase.org/Pdf/Revue/dossier_heroine.pdf).(Page consultée le 15 décembre 2011)

42-Référence : Blaise, M. ; Grégoire, M. ; Valleur, M... Publié October 1, 2017. Volume 14,
Issue 4. Pages 1-18. © 2017

43-ROZENSWEIG M. Les drogues dans l'histoire. Paris : De Boeck, 1998, 80 p.

44-SEIDENBERG A., HONEGGER U. Méthadone, héroïne et autres opioïdes. Paris : Médecine
et hygiène, 2001, 190 p.

- 45- AUGEL P., RICHARD D., VALLEDR M., CHAGNARD E. Toxicomanie. 2ème édition. Paris : Masson, 2003, 150 p.
- 46- Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Actions sur le cerveau. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr>. (Page consultée le 20 décembre 2011)
- 47- REYNAUD M. Traité d'addictologie. 2ème éd. Paris : Flammarion, 2006, 800p.
- 48- Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance. Premières rencontres avec la drogue. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.centrespharmacodépendance.net/Grenoble/ORITHYE/index.html>. (Page consultée le 20 décembre 2011)
- 49- MALDONADO R. The neurobiology of addiction. Journal of Neural Transmission suppl, 2003, volume 66, p. 1-14
- 50- VELEA D. Clinique des toxicomanies. [En ligne]. Disponible sur : <http://psydocfr.Broca.inserm.fr>. (Page consultée le 20 décembre 2011)
- 51- Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie. Dépendance. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/>. (Page consultée le 22 décembre 2011)
- 52- VELEA D. Critère de la dépendance selon DSM-IV. [En ligne]. Disponible sur : <http://www.psydoc-fr.broca.inserm.fr>. (Page consultée le 22 décembre 2011)
- 53-[PDF]De l'héroïne aux traitements de substitutions aux opiacés (TSO ... <https://aurore.unilim.fr/thèses/nxfile/default/0de05a73-a988...0/P20133304.pdf>
- 54- Anseau M, Gustin F, Hodiaumont F, et al. — DHC Co Délivrance d'héroïne sous contrôle médical : étude de faisabilité et de suivi. Academia press, Gand, Belgique, 2005, 244.
- 55- Darke S, Hall W, Kaye S, et al. — Hair morphine concentrations of fatal heroin overdose cases and living heroin users. Addiction, 2002, 97, 977-984.

56- Strang J, McCambridge J, Best D, et al. — Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opioid detoxification: follow up study. *BMJ*, 2003, 326, 959-960.

57- Haasen C, Verthein U, Degkwitz P, et al. — Heroin-assisted treatment for opioid dependence: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*, 2007, 191, 55-62.

58- Dursteler-MacFarland KM, Kowalewski R, Bloch N, et al. — Patients on injectable diacetylmorphine maintenance have low bone mass. *Drug Alcohol Rev*, 2011, 30, 577-582.

59- Seltenhammer MH, Marchart K, Paula P, et al. — Micromorphological changes in cardiac tissue of drug-related deaths with emphasis on chronic illicit opioid abuse. *Addiction*, 2013, Epub ahead of print.

60- Darke S, Ross J, Kaye S. — Physical injecting sites among injecting drug users in Sydney, Australia. *Drug Alcohol Depend*, 2001, 62, 77-82.

61- Hendriks VM, van den Brink W, Blanken P, et al. — Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2001, 11, 241-252.

62-PDF L'héroïne-ORBi:https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/.../2013.0506.TADAM_Héroïne_RevMedLg.pdf ...

63- OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes : https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/

64-[PDF] Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par – inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1236.pdf

65-Hépatite C et toxicomanie-RVH-synergie.Org <https://www.rvhsynergie.org/...addictions/.../288-hepatite-c-et-toxicomanie.html>

66-Hépatites - Fédération Addiction <https://www.federationaddiction.fr/actal-n10-decembre-2011-hepatites-de-reelles-avan>.

67-PDF De l'héroïne aux traitements de substitutions aux ... - Aurore - Unilim <https://aurore.unilim.fr/thèses/nxfile/default/0de05a73-a988...0/P20133304.pdf>

68- MEUNIER D. Pratiques professionnelles autour des traitements des substitutions aux opiacés en CSAPA. Paris : Anitea, 2010, 65 p.

69- JAYLE D. REYNAUD M. La politique française en matière de lutte contre les addictions. In : RAYNAUD M. Traité d'addictologie. Paris : Flammarion médecine-science, 2006, p.201-204

70- Politiques publiques de réduction des risques. [En ligne]. Disponibles sur : <http://www.Inserm.fr>. (Page consultée le 16 mars 2012)

71- MINISTERE DE LA SANTE, DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS. Mise en place des CSAPA. [En ligne]. Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/08_79t0.pdf. (Page consultée le 16 mars 2012)

72- LAPIERRE S. La culinothérapie. Le joint, 2008, n°31, p. 2

73-[PDF] Modèle de Prochaska et Di Clemente www.hassante.fr/portail/...01/corrige_outil_modele_prochaska_et_diclemente.pdf

74-Le cercle de Prochaska et Di Clemente - intervenir-addictions.fr, le . <https://intervenir-addictions.fr/intervenir/le-cercle-de-prochaska-et-di-clemente/>

75-L'entretien motivationnel et les stades de changement <https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr>
> ... > Techniques d'entretien

76-Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) -A savoir-VIDAL https://www.vidal.fr/recommandations/...opiacés_traitement_de_substitution/a_savoir/

77- Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Meddispar - METHADONE [Internet]. 2015. Disponible sur :<http://www.meddispar.fr>

78- ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CHLORHYDRATE DE METHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS [Internet]. 2017. Disponible sur :<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

79- ANSM. METHADONE AP-HP, sirop et gélules - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2012. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/METHADONE-AP-HP-sirop-et-gelules>

80- ELEFANT Elisabeth, VAUZELLE Catherine, BEGHIN Delphine. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes [Internet]. 2016. Disponible sur :<http://lecrat.fr>

81- Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Meddispar - SUBUTEX [Internet]. 2016. Disponible sur :<http://www.meddispar.fr>

82- ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX 0,4 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2016. Disponible sur :<http://base-donneespublique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63025935&typedoc=R>

83- ANSM. SUBUTEX et génériques - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2014. Disponible sur:<http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-etdes-psychothropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques>

84- ELEFANT Elisabeth, VAUZELLE Catherine, BEGHIN Delphine. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes [Internet]. 2014. Disponible sur :<http://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=subutex>

85-Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens. Meddispar - 3400937761321 - SUBOXONE [Internet]. 2013. Disponible sur :<http://www.meddispar.fr>

86- Indivior UK Limited. Annexe I - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2006 [cité 31 janv 2017]. Disponible sur :http://ec.europa.eu/health/documents/community-Register/2015/20151116133252/anx_133252_fr.pdf

87- [PDF]Connaissances, perception et utilisation des traitements de...<https://dumasccsd.cnrs.fr/dumas-01525982/document>

ANNEXE

ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE L'ABUS DE SUBSTANCE PSYCHOACTIVE (APA, 1994)

A- Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins l'une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois.

1 – Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail,

à l'école ou à la maison (par exemple absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).

2 – Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).

3 – Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).

4 – Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B- Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

ANNEXE 2

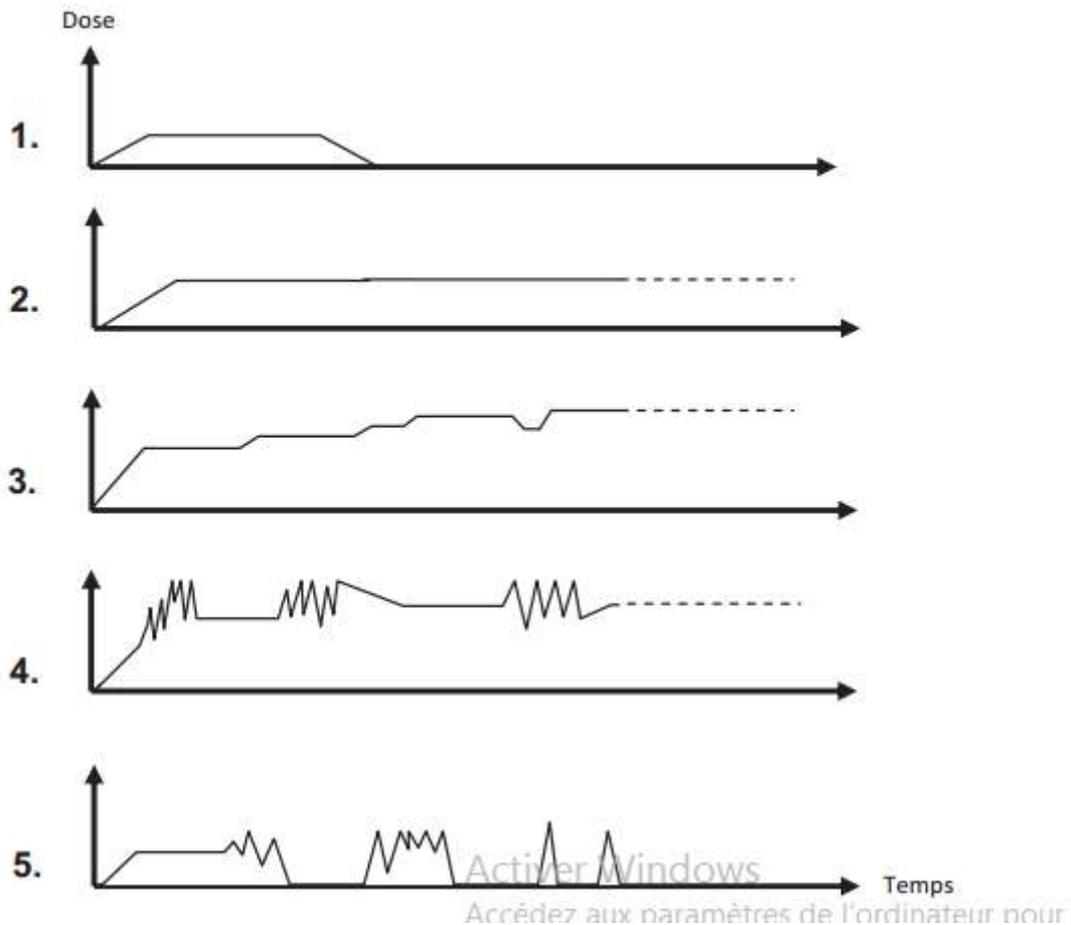


Figure : Mésusage et dépendance pharmacologie aux médicaments psychoactifs. Situation 1 : prescription appropriée avec suivi des recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ; situation 2 : dépendance induite par une prescription maintenue au long cours à doses stables, sans comportement de mésusage de la part du patient ; situation 3 : dépendance induite par une prescription maintenue au long cours à doses progressivement croissantes (phénomène de tolérance), sans comportement de mésusage de la part du patient ; situation 4 : dépendance avec comportement de mésusage de la part du patient, en particulier des prise régulièrement inappropriées d'opioïdes ; situation 5 : comportement de mésusage sans dépendance pharmacologique.

ANNEXE 3 : Echelle TMSP

Axe « TOXICOMANIE »

1 point si : mono toxicomanie par voie nasales ; peu ou pas d'utilisation de benzodiazépines, d'amphétamines ou de barbituriques et de cocaïne ; pas d'alcoolisme ; partenaire non toxicomane ; pas de deal ou délinquance induite par la dépendance.

2 points si : héroïnomanie par voie intraveineuse ou poly toxicomanie ; usage fréquent de cocaïne, de crack ou d'amphétamines ou partenaire toxicomane ou héroïnomanie supérieure à 10 ans ou deal et délinquance favorisée par la dépendance.

5 points si : poly toxicomanie par voie intraveineuse avec désocialisation majeure, antécédents ou risques actuels de complications médicales majeures ou de complications judiciaires à répétition ; ou alcoolisme grave associé.

Axe « suivi MEDICAL »

1 point si : suivi médical régulier et observance des traitements prescrits.

2 points si : suivi médical irrégulier et difficulté d'observance des traitements prescrits.

5 points si : pas de suivi médical.

Axe « SOCIOPERSONNEL»

1 point si : situation sociale, professionnelle et familiale non inquiétante ou satisfaisante.

2 point si : problèmes sociaux ou familiaux.

5 points si : errance quotidienne (SDF ou squat) avec marginalisation complète et situation « abandonnique » et risques judiciaires majeurs.

Axe « approche PSYCHIATRIQUE »

1 point si : pas de trouble notable de la personnalité.

2 points si : troubles modérés de la personnalité ou suivis et non décompensés (pas de TS ou passage à l'acte depuis au moins 6 mois).

5 points si : troubles importants de la personnalité nécessitant une prise ne charge en milieu spécialisé.

L'addition des points définit, selon la note sur 20, quatre stades de gravité croissante :

Stade A : score < 8

Stade B : score < 12

Stade C : score <16

Stade D : score supérieur ou égal à 16.

Cette cotation est, avec un peu d'habitude, réalisable en quelques secondes à la fin de chaque consultation ou à des temps de consultations prédéfinis

ANNEXE 4

Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique

Section 4 Dispositions particulières concernant les médicaments classés comme stupéfiants

Art. 18. - L'administration de tout médicament classé comme stupéfiant ou soumis à la réglementation des stupéfiants fait l'objet d'une transcription sur un document spécial ou sur le document de prescription mentionné à l'article 3 des données suivantes :

- le nom de l'établissement ;
- la désignation de l'unité de soins ;
- la date et l'heure de l'administration ;
- les nom et prénom du malade ;
- la dénomination du médicament et sa forme pharmaceutique ;
- la dose administrée ;
- l'identification du prescripteur ;
- l'identification de la personne ayant procédé à l'administration et sa signature.

Les relevés d'administration sont datés et signés par le médecin responsable de l'unité de soins et adressés à la pharmacie qui les conserve pendant trois ans. Ils peuvent être effectués de manière informatisée sous réserve qu'ils soient identifiés et authentifiés par des signatures électroniques et que leur édition sur papier soit possible.

Art. 21. - Dans les locaux, armoires ou autres dispositifs de rangement prévus à l'article 9, les stupéfiants sont détenus séparément dans une armoire ou un compartiment spécial banalisé réservé à cet usage et lui-même fermé à clef ou disposant d'un mode de fermeture assurant la même sécurité. Des mesures particulières de sécurité contre toute effraction sont prévues.

Fait à Paris, le 31 mars 1999.

Bernard Kouchner

ANNEXE 5 : formulaire d'enregistrement 'délivrance de méthadone /buprénorphine'

Patient :

Docteur :

Médicament (principe actif / forme galénique) :

Date de délivrance	Nombre de jours de traitement prescrits	Nombre de jours de traitement délivrés	Posologie	Signature ou initiales du pharmacien	Remarques.*

* Contact avec prescripteur, irrégularités, comportement du patient, paiement, ...

