



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre : _____

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**MÉDICAMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIOÏDES À BASE DE
BUPRÉNORPHINE : ENTRE TRAITEMENTS HISTORIQUES ET
NOUVEAUTÉS**

Présenté par

LEONIE GEORG

Soutenu le 19 avril 2024 devant le jury constitué de

PABST Jean-Yves, Président

ROBINET Stéphane, Directeur de thèse

CASSET Anne, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Degre	Titular VICTOR BRINCOIU
Directeurs adjoints	Adina SOREI
	Monica MIHAILA
	Valer TUC
Director adjoint studii	LIU DORCELA-ANDRADA
Responsabile administratie	Valer MIHOCU

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Profesori:

Briljean	8000219	Physiologie
Neftici	800028628	Neurobiologie
Ure	800081	Chimie Farmaceutica
Revel	10000	Biophysique
Ure	1000490	Chimie analytique
Radu	1000500	Microbiologie
Briljean	1000501	Soi Geriatrie, Vechezi
Stancu	1000502	Pharmacologie
Zorin	100050329	Soi infectiologie
Mocanu	1000504	Biologie celulara
Ure	1000505	Chimie analitica
Radu	10005061000	Pharmacologie
Craciun	1000507	Etud et Toxicologie pharmac.
Ure	1000508	Physiologie et Biophysique
Marcelina	1000509	Etud Toxicologie pharmac.
Radu	1000510	Toxicologie
Radu	1000511	Pharmacologie
Teodorescu	1000512	Pharmacologie
Therese	1000513	Neurologie
Colboc	1000514	Pharmacologie
Revel	1000515	Pharmacologie

Profesori practicieni hospitalieri

Adina	1000516	Neurologie - cabinet de consult.
Marcelina	1000517	Neurologie
Revel	1000518	Pharm. cabinet de consult.
Radu	10005191000	Neurologie
Colboc	10005201000	Pharmacologie

Asistenti laboratoristi

Alina	1000521	Pharmacologie
Monica	1000522	Pharmacologie
Briljean	1000523	Etud et Toxicologie pharmac.
Briljean	1000524	Neurologie pharmacologie

Maitre de Conférences:

Radu	1000525	Pharmacologie
Radu	1000526	Neurologie
Radu	1000527	Chimie analitica
Ure	1000528	Neurologie
Radu	1000529	Pharmacologie
Radu	1000530	Chimie analitica
Radu	1000531	Chimie analitica
Radu	1000532	Chimie analitica
Radu	1000533	Chimie analitica
Radu	1000534	Chimie analitica
Radu	1000535	Chimie analitica
Radu	1000536	Chimie analitica
Radu	1000537	Chimie analitica
Radu	1000538	Chimie analitica
Radu	1000539	Chimie analitica
Radu	1000540	Chimie analitica
Radu	1000541	Chimie analitica
Radu	1000542	Chimie analitica
Radu	1000543	Chimie analitica
Radu	1000544	Chimie analitica
Radu	1000545	Chimie analitica
Radu	1000546	Chimie analitica
Radu	1000547	Chimie analitica
Radu	1000548	Chimie analitica
Radu	1000549	Chimie analitica
Radu	1000550	Chimie analitica
Radu	1000551	Chimie analitica
Radu	1000552	Chimie analitica
Radu	1000553	Chimie analitica
Radu	1000554	Chimie analitica
Radu	1000555	Chimie analitica
Radu	1000556	Chimie analitica
Radu	1000557	Chimie analitica
Radu	1000558	Chimie analitica
Radu	1000559	Chimie analitica
Radu	1000560	Chimie analitica
Radu	1000561	Chimie analitica
Radu	1000562	Chimie analitica
Radu	1000563	Chimie analitica
Radu	1000564	Chimie analitica
Radu	1000565	Chimie analitica
Radu	1000566	Chimie analitica
Radu	1000567	Chimie analitica
Radu	1000568	Chimie analitica
Radu	1000569	Chimie analitica
Radu	1000570	Chimie analitica
Radu	1000571	Chimie analitica
Radu	1000572	Chimie analitica
Radu	1000573	Chimie analitica
Radu	1000574	Chimie analitica
Radu	1000575	Chimie analitica
Radu	1000576	Chimie analitica
Radu	1000577	Chimie analitica
Radu	1000578	Chimie analitica
Radu	1000579	Chimie analitica
Radu	1000580	Chimie analitica
Radu	1000581	Chimie analitica
Radu	1000582	Chimie analitica
Radu	1000583	Chimie analitica
Radu	1000584	Chimie analitica
Radu	1000585	Chimie analitica
Radu	1000586	Chimie analitica
Radu	1000587	Chimie analitica
Radu	1000588	Chimie analitica
Radu	1000589	Chimie analitica
Radu	1000590	Chimie analitica
Radu	1000591	Chimie analitica
Radu	1000592	Chimie analitica
Radu	1000593	Chimie analitica
Radu	1000594	Chimie analitica
Radu	1000595	Chimie analitica
Radu	1000596	Chimie analitica
Radu	1000597	Chimie analitica
Radu	1000598	Chimie analitica
Radu	1000599	Chimie analitica
Radu	1000600	Chimie analitica

Maitre de conférences - praticiens hospitalieri

Radu	1000601	Neurologie
Radu	1000602	Pharmacologie - cabinet de consult.
Radu	1000603	Neurologie

Asistenti hospitalieri universitari

Alina	1000604	Neurologie - cabinet de consult.
Monica	1000605	Pharmacologie
Radu	1000606	Neurologie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	4
LISTE DES FIGURES.....	5
LISTE DES TABLEAUX.....	6
INTRODUCTION	7
1. Généralités	8
1.1. Opiacés et opioïdes	8
1.2. Addiction.....	9
1.3. Historique.....	12
1.4. Pharmacologie.....	13
1.5. Épidémiologie	18
1.6. Les acteurs et la place du pharmacien d'officine	22
1.7. Réduction des risques.....	25
2. Les traitements de substitution aux opioïdes historiques.....	28
2.1. Méthadone.....	28
2.2. Buprénorphine haut dosage.....	30
2.2.1. Subutex [®]	31
2.2.2. Buprénorphine génériques	32
2.2.3. Suboxone [®]	33
2.3. Naloxone	34
2.4. Sulfate de morphine	36
3. Les nouveaux médicaments à base de buprénorphine	37
3.1. Les médicaments à libération immédiate.....	37
3.1.1. Orobupré [®]	37
3.1.2. Zubsolv [®]	37
3.2. Les médicaments à libération prolongée.....	38
3.2.1. Buvidal [®]	40
3.2.2. Sublocade [®]	47
3.2.3. Sixmo [®] /Probuphine [®]	49
4. Discussions autour de ces nouvelles formes.....	52
4.1. Avantages.....	52
4.2. Inconvénients	53
4.3. Gestion de la douleur	54
4.4. Point de vue du patient.....	55
4.5. Coût.....	56
CONCLUSION	58
BIBLIOGRAPHIE	59

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARS	Agence Régionale de Santé
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASUD	Autosupport des Usagers de Drogues
BAP	Buprénorphine à Action Prolongée
BHD	Buprénorphine Haut Dosage
BSL	Buprénorphine Sublinguale
BZD	Benzodiazépines
CAARUD	Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues
CEIP	Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance
CJC	Consultations Jeunes Consommateurs
CSP	Code de Santé Publique
CT	Commission de la Transparence
DQM	Doses Quotidiennes Moyennes
CIM-10	Classification Internationale des Maladie (10ème Révision)
CSAPA	Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST	Centre de Soins Spécialisés pour Toxicomanes
CT	Commission de transparence
DRAMES	Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
HAS	Haute Autorité de Santé
IM	Intramusculaire
IV	Intra-veineux
MSO	Médicaments Substitutifs aux Opiacés
NMP	N-methyl-2-pyrrolidone
OFDT	Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPI	Pour Préparation Injectable
RdRD	Réduction des Risques et des Dommages
SC	Sous-Cutané
SCMR	Salles de Consommation à Moindre Risque
SUAL	Service Universitaire d'Addictologie de Lyon
TAO	Traitement Agoniste Opiöide
TSO	Traitements Substitutifs aux Opiacés
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHC	Virus de l'Hépatite C

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 CHRONOLOGIE DES TSO.....	13
FIGURE 2 LE SYSTEME DE RECOMPENSE.....	17
FIGURE 3 ÉCHELLE DU PLAISIR.....	17
FIGURE 4 FACTEURS DE RISQUE D'UNE ADDICTION.....	18
FIGURE 5 ÉVOLUTION DU NOMBRE D'ASSURÉS SOCIAUX AYANT AU MOINS UN REMBOURSEMENT DE MSO EN VILLE DANS L'ANNÉE SUIVANT LE TYPE DE MSO (2014 A 2021)	19
FIGURE 6 ÉVOLUTION DE LA MOYENNE D'ÂGE DES BÉNÉFICIAIRES DE MSO SELON LE SEXE	20
FIGURE 7 MONTANTS REMBOURSES PAR L'ENSEMBLE DES RÉGIMES D'ASSURANCE MALADIE POUR LES MSO DELIVRES EN VILLE ENTRE 2012 ET 2021	21
FIGURE 8 ÉVOLUTION DES MÉDIANES DES DOSES QUOTIDIENNES MOYENNES (DQM) SELON LE MSO REMBOURSÉ EN VILLE	22
FIGURE 9 CONTENU DU KIT EXPER' 1 ML.....	27
FIGURE 10 DISPONIBILITÉ DES DIFFÉRENTES SPÉCIALITÉS DE NALOXONE DEPUIS 2016	34
FIGURE 11 OROBUPRE® LABORATOIRE ETHYPHARM	37
FIGURE 12 ZUBSOLV® LABORATOIRE ACCORD HEALTHCARE.....	38
FIGURE 13 TECHNOLOGIE FLUIDCRYSTAL®	41
FIGURE 14 SCHEMA DU BUVIDAL®	45
FIGURE 15 BUVIDAL® LABORATOIRE MEDIPHA SANTE.....	45
FIGURE 16 SUBLOCADE® 100 ET 300 MG	47
FIGURE 17 SYSTEME ATRIGEL®	48
FIGURE 18 SCHEMA SIXMO®	49
FIGURE 19 SIXMO® LABORATOIRE MOLTENI PHARMACEUTICS	49

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 LES DIFFERENTES CATEGORIES DE SUBSTANCES OPIOÏDES	8
TABLEAU 2 LES 11 CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DSM V	11
TABLEAU 3 LES 6 CRITERES DE LA DEPENDANCE DE LA CLASSIFICATION STATISTIQUE INTERNATIONALE DES MALADIES DE L'OMS (CIM 10).....	11
TABLEAU 4 CRITERES DU SEVRAGE DES OPIACES (D'APRES LE DSM-V)	14
TABLEAU 5 PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES DES PRINCIPAUX OPIACES.....	15
TABLEAU 6 REPARTITION DES BENEFICIAIRES SELON LA DQM ET LE TYPE DE MSO EN 2020	22
TABLEAU 7 CHANGEMENT DANS LES TROUSSES KIT DE PREVENTION EN 2024.....	26
TABLEAU 8 RECAPITULATIF DES COMPARAISONS DU CADRE LEGISLATIF METHADONE-BUPRENORPHINE	32
TABLEAU 9 COMPARATIF ENTRE LE PRENOXAD® ET LE NYXOID®	35
TABLEAU 10 CRITERES DE DEFINITION DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION	36
TABLEAU 11 LES FORMES DE BUPRENORPHINE A ACTION PROLONGEE.....	39
TABLEAU 12 DOSES QUOTIDIENNES DE BUPRENORPHINE SUBLINGUALE ET DOSES CORRESPONDANTES RECOMMANDEES DE BUVIDAL® EN ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE ET MENSUELLE	44
TABLEAU 13 RESUME DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES 11 PREMIERS PATIENTS TRAITES PAR BUVIDAL® DANS LE SERVICE UNIVERSITAIRE D'ADDICTOLOGIE DE LYON.....	45
TABLEAU 14 PRESENTATION DES SPECIALITES DE BUPRENORPHINE RETARD, DISPONIBLES OU A VENIR SUR LE MARCHE	50
TABLEAU 15 PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES FORMULATIONS A LIBERATION PROLONGEE DE BUPRENORPHINE APPROUVEES OU PREVUES POUR ETRE DANS L'UNION EUROPEENNE	51
TABLEAU 16 REPARTITION DU COUT ANNUEL PAR PATIENT SELON LE TRAITEMENT UTILISE	56
TABLEAU 17 COUT D'ACQUISITION DES TRAITEMENTS PAR BUPRENORPHINE SUBLINGUALE ET DEPOT SOUS-CUTANE	57
TABLEAU 18 COUT ANNUEL GLOBAL DE LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT AU CSAPA.....	57

INTRODUCTION

Pendant longtemps, les personnes consommant des substances illicites restaient en marge de la société et subissaient des discriminations voire des violences. Dans les années 1980, avec l'émergence des maladies telles que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) ou de l'hépatite C (VHC), on a pu observer une évolution de la politique de santé publique dans le but d'apporter un cadre, des aides et ainsi limiter les conséquences sanitaires et sociales.[1] Malgré une certaine opposition au départ, les programmes de distribution et d'échange de seringues permettent de réduire la transmission de virus sans encourager l'usage et l'injection de drogues. Dans un contexte de réduction des risques, cela a permis de faciliter l'accès aux services spécialisés et la mise en place de traitements substitutifs aux opioïdes notamment grâce à la découverte de la buprénorphine.[2]

Le principal risque de l'usage récréatif d'opioïdes est la survenue d'un surdosage (ou overdose) qui provoque un effet de sédation et de dépression respiratoire, et le risque de décès est alors majeur.[1]. Ainsi, chaque année en France, entre 400 et 500 personnes meurent des conséquences d'une overdose aux opioïdes [3]. L'enjeu est alors d'éviter une crise des opioïdes comme il peut y avoir aux Etats-Unis. Il est donc primordial de mettre en place un accompagnement complet et de proposer des médicaments substitutifs aux opioïdes (MSO). Le pharmacien d'officine se retrouve donc au cœur de la prise en charge puisqu'il délivre les MSO tout en devant respecter un cadre strict.

Récemment, de nouvelles formes de médicament dont la substance active reste la buprénorphine, ont fait leur apparition dans les traitements possibles dans la prise en charge des dépendances aux opioïdes. Ces nouveautés, qui ont une action à libération prolongée allant de 1 semaine à 6 mois, se présentent sous forme d'implant ou sous forme d'injection (ou dépôt) sous-cutané. Par ailleurs, en France, les ruptures de prise en charge sont fréquentes. Ces formes peuvent se justifier dans un contexte de rupture de traitement lors de sortie de prison ou d'hospitalisation par exemple, où le risque de d'overdose est augmenté. [3]

Au cours de ce mémoire, après avoir introduit les généralités concernant les opioïdes, les addictions, la réduction des risques, nous étudierons les traitements historiques dans la dépendance aux opioïdes. Puis, nous détaillerons les nouveaux médicaments à base de buprénorphine et nous essayerons de voir ce qu'ils peuvent apporter dans le champ des MSO, les attentes, mais aussi les craintes et problématiques tant de la part des patients que des professionnels de santé. [4]

1. Généralités

1.1. Opiacés et opioïdes

Les opiacés sont une famille de substances obtenues à partir de l'opium extrait d'une plante, le pavot ou *Papaverum Somniferum*. L'opium (ou latex) est extrait de la capsule du pavot et contient des alcaloïdes. Les opiacés sont des molécules d'origine naturelle à la différence des opioïdes qui sont des dérivés synthétiques ou hémisynthétiques. Parmi les molécules naturelles on peut citer la morphine (considérée comme l'opiacé de référence) ou la codéine. La buprénorphine, l'héroïne et l'oxycodone font partie des opiacés semi-synthétiques et dérivent de la thébaïne. Le fentanyl et ses dérivés sont synthétiques et on y trouve par exemple l'alfentanyl, le remifentanyl, le sufentanyl, le lofentanyl et le carfentanyl. Cependant, on a tendance à utiliser le mot opioïde pour définir toutes les substances qu'elles soient d'origine naturelle ou purement synthétique. [5]

Une propriété qu'elles ont en commun est leur capacité à engendrer des dépendances physiques et psychiques chez les usagers de ces substances.

Opiocides pharmaceutiques		Substances illicites
Analgésiques opioïdes faibles ¹	Codéine ² (1/6) ³ Poudre d'opium Tramadol (1/5) ¹	Opium* et rachacha*
Analgésiques opioïdes forts ¹	Morphine et sulfate de morphine* Oxycodone* (x 2) ³ Fentanyl* (x 160 minimum) ³	Héroïne* (x 2 à 3) ³ NPS opioïdes* dont dérivés du fentanyl (jusqu'à x 1000) ³
Médicaments de substitution aux opioïdes	Méthadone* (x 10) ¹ Buprénorphine haut dosage (BHD) (x 30) ³	

Opiocides naturels, opioïdes semi-synthétiques, opioïdes synthétiques

* Opiocides classés comme stupéfiants

1. Selon la classification OMS

2. La codéine est également utilisée comme antitussif

3. Les mentions (1/a) et (x b) concernent la puissance analgésique par rapport à la morphine. Elles signifient que la substance est environ a fois moins puissante que la morphine ou b fois plus puissante.

Sources : OFDT, EMCDDA et Fédération nationale de lutte contre le cancer

Tableau 1 Les différentes catégories de substances opioïdes

[6]

L'héroïne est produite principalement en Asie et en Amérique latine, là où l'on cultive le pavot à opium. La morphine est extraite de la pâte d'opium dans des laboratoires situés à proximité des champs de pavots, puis transformée en héroïne dans des laboratoires du pays d'origine ou de pays voisins.

Selon l'OFDT, à la suite d'une consommation d'héroïne, le consommateur ressent dans un délai très court de l'apaisement accompagné d'euphorie. Ils peuvent donc être utilisés à des fins récréatives. Les principaux effets secondaires provoqués par son utilisation sont un état de somnolence, une diminution

de la fréquence respiratoire, une constipation, des nausées ou vomissements et des vertiges. Une surdose peut entraîner une dépression respiratoire qui peut être mortelle, ce risque est augmenté par la consommation d'alcool ou de différents opioïdes en même temps. On distingue deux catégories d'opioïdes, les thérapeutiques qui se déclinent sous forme de médicaments, et ceux dits illicites, tels que l'héroïne ou des dérivés du fentanyl. Les utilisateurs peuvent ressentir des envies de plus en plus importantes de consommer, voire une envie irrésistible de consommer, ce que l'on appelle le « *craving* », avec une perte de contrôle face au produit. [6]

1.2. Addiction

L'addiction est une pathologie cérébrale définie par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences délétères. L'OMS l'a défini en 1975 comme « un état psychique et parfois physique, résultant de l'interaction entre un organisme vivant et un produit, caractérisé par des réponses comportementales ou autres qui comportent toujours une compulsion à prendre le produit de façon régulière ou périodique pour ressentir ses effets psychiques et parfois éviter l'inconfort de son absence (sevrage). La tolérance peut être présente ou non ».

D'après la terminologie de la classification internationale des maladies dans sa 10^e version (CIM-10), la forme la plus sévère de l'addiction aux opioïdes est appelée « dépendance aux opioïdes ». Les symptômes décrits plus haut sont alors extrêmement présents et entraînent des conséquences psychosociales majeures. La prise en charge thérapeutique en addictologie va intégrer un volet psychosocial adapté à chaque patient, mais aussi un volet médicamenteux avec la prescription de MSO. Les MSO prescrits sur une longue période permettent de contenir les symptômes pharmacologiques des opioïdes mais n'ont pas le côté récréatif. Ils permettent de simplifier l'arrêt de l'opioïde récréatif et de limiter les répercussions psychosociales de l'addiction et le *craving*. [7]

La dépendance à une substance se définit par une perte de contrôle de son usage et un glissement de la priorité accordé par l'utilisateur à ses activités quotidiennes classiques vers la consommation de la substance, ceci apportant évidemment des conséquences négatives sur sa qualité de vie. La dépendance aux opioïdes, telle que définie par la CIM-10, est « un trouble addictif sévère associé à une lourde charge sanitaire et sociale de maladie, et à des risques accrus de décès et d'invalidité en raison de plusieurs conséquences de la dépendance aux opioïdes, notamment une surdose, le VIH ou le VHC. » Dans le DSM-V, elle est décrite comme « une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance. »[7]

Avec la multiplication des consommations, une tolérance au produit s'implante : le plaisir apporté par une dose va devenir de moins en moins puissant. De plus, l'absence de consommation provoque un manque de plus en plus important. L'utilisateur va alors augmenter la fréquence et la quantité pour réduire cet état de manque et retrouver ce qu'il ressentait lors des premières prises.

Si le corps est devenu dépendant à une substance et qu'elle est arrêtée de façon brutale, des signes physiques et psychiques peuvent survenir, il s'agit d'un état de manque ou syndrome de sevrage. Les symptômes vont varier en fonction des substances consommées et cet état peut être limité par une baisse progressive des doses associée à un accompagnement médical.

Les troubles de l'usage sont considérés comme légers, modérés ou sévères selon le nombre de manifestations réunies. Le DSM-V passe d'une « approche catégorielle » (usage, abus, dépendance) à une « approche dimensionnelle » qui s'intéresse au processus conduisant de la consommation récréative à la dépendance.[8]

Selon le DSM-V et la CIM-10, l'abus d'une substance est associé à un mode de consommation inapproprié entraînant des conséquences indésirables, récurrentes et importantes sur la santé physique ou mentale du consommateur ou de tiers. Il s'agit d'un profil de consommation dans des situations dangereuses qui conduit notamment l'individu à négliger ses obligations sociales. Cependant, désormais on parle plutôt de troubles de l'usage, c'est-à-dire un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins deux manifestations parmi un ensemble de onze décrits dans le DSM-V (tableau 2).

- Besoin impérieux et irréprouvable de consommer la substance ou de jouer (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- 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
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

- Ces critères permettent de caractériser le degré de sévérité de l'addiction :
- ⇒ Présence de 2 à 3 critères : addiction faible
- ⇒ Présence de 4 à 5 critères : addiction modérée
- ⇒ Présence de 6 critères ou plus : addiction sévère

Tableau 2 Les 11 critères diagnostiques du DSM V

[7]

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

- Le désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- Des difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d'utilisation)
- Un 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
- La 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
- L'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
- La 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

Tableau 3 Les 6 critères de la dépendance de la Classification Statistique internationale des maladies de l'OMS (CIM 10)

[7]

Une dépendance peut également être la source de mésusages. Certains consommateurs vont être amenés à recourir à plusieurs prescripteurs, il s'agit alors de « nomadisme médical ». Diverses raisons vont justifier ces actes, cela peut être un dosage jugé insuffisant par le patient, ou bien dans le but d'en revendre au marché noir. Des moyens ont été mis en place afin de réguler certains comportements et donc améliorer la prise en charge des patients. Un protocole de soin est ainsi instauré entre le patient et le praticien qu'il aura désigné.

1.3. Historique

Dès 1966, des critères pour les traitements de substitution ont été définis. Ils doivent posséder des propriétés pharmacodynamiques identiques au produit que l'on cherche à substituer. La durée d'action doit être longue (au moins 24h) afin d'éviter plusieurs prises par jour et ainsi des variations de l'effet (principalement les symptômes de manque). Ils ne doivent pas non plus provoquer d'euphorie ou renforcer l'envie du produit lui-même ou d'autres substances. La voie d'administration doit être orale ou sublinguale et ne doit pas attirer l'utilisation d'autres voies. Son utilisation doit être en adéquation avec une qualité de vie sociale satisfaisante. Évidemment une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication-là doit être obtenue. En France, nous allons retrouver la méthadone et la buprénorphine haut dosage. Cependant d'autres classes de médicaments sont parfois utilisés hors AMM, tels que les sulfates de morphine ou les codéinés.[9]

Dans une politique de lutte contre la toxicomanie, la loi du 31 décembre 1970 condamne le trafic de drogue et son usage. Cependant elle permet aux usagers d'accéder à des soins de manière anonyme avec des thérapeutiques adaptées. Petit à petit, une évolution vers une prise en charge des usagers amènera en 1973 à une expérimentation de la méthadone comme traitement de substitution. Cependant, une grande méfiance persiste et elle n'aura lieu uniquement dans deux services hospitaliers avec peu de soutien.[9]

Puis dans les années 80, les centres de soins spécialisés (CSST) prennent davantage de place et proposent des cures de sevrage ainsi qu'un suivi psycho-thérapeutique. Cette approche a principalement évolué avec l'émergence du VIH. Il ne s'agit plus uniquement d'un MSO mais cette prise en charge fait partie intégrante d'une politique de santé publique avec un objectif de réduction des risques. La vente libre de seringues a été un des points de départ dans cette démarche avec le décret « Barzach » de 1987. Cette mesure a pour but de limiter la contamination des usagers de drogues. Par la suite, une mise à disposition de matériel se met en place avec la création de la Stéribox® qui est officiellement mise en vente en pharmacie à partir de 1994. [9]

Le gouvernement adopte enfin un plan d'action pour améliorer la prise en charge des usagers de drogues en autorisant la substitution en permettant de prescrire de la méthadone. A savoir que la France n'a adopté cette mesure qu'en 1993, alors que dans d'autres pays comme l'Autriche et l'Allemagne, ces mesures ont été respectivement mises en place en 1987 et 1992.

Dorénavant la méthadone est délivrée dans tous les centres de soins spécialisés et également les médecins de ville mais uniquement s'il s'agit d'un renouvellement d'un traitement initié dans un centre. Elle a officiellement son AMM en 1995 et la même année, les traitements de substitution sont étendus

avec l'apparition de la buprénorphine haut dosage (BHD). Elle est commercialisée sous le nom de Subutex® grâce à son AMM délivrée en février 1996. C'est un changement majeur car cette molécule peut être prescrite en médecine de ville, par tout prescripteur sans passer avant par un centre de soins spécialisés et en première intention. Cela permet donc un accès aux soins plus facile et plus large. [10]

Les objectifs des traitements de substitution sont alors caractérisés par trois principes. En premier lieu on trouve un objectif thérapeutique, dont le but est curatif en intégrant un programme de soin et en ayant un suivi complet. Le deuxième axe se concentre sur la prévention et la réduction des risques, puisque le traitement de substitution a pour but de réduire la consommation de drogues obtenues de manière illicite et de diminuer le recours à la voie injectable. Pour finir, le facteur social a pour but une insertion sociale des usagers. L'objectif étant à terme que chaque patient puisse construire une vie sans dépendance, y compris des médicaments de substitution.[11]

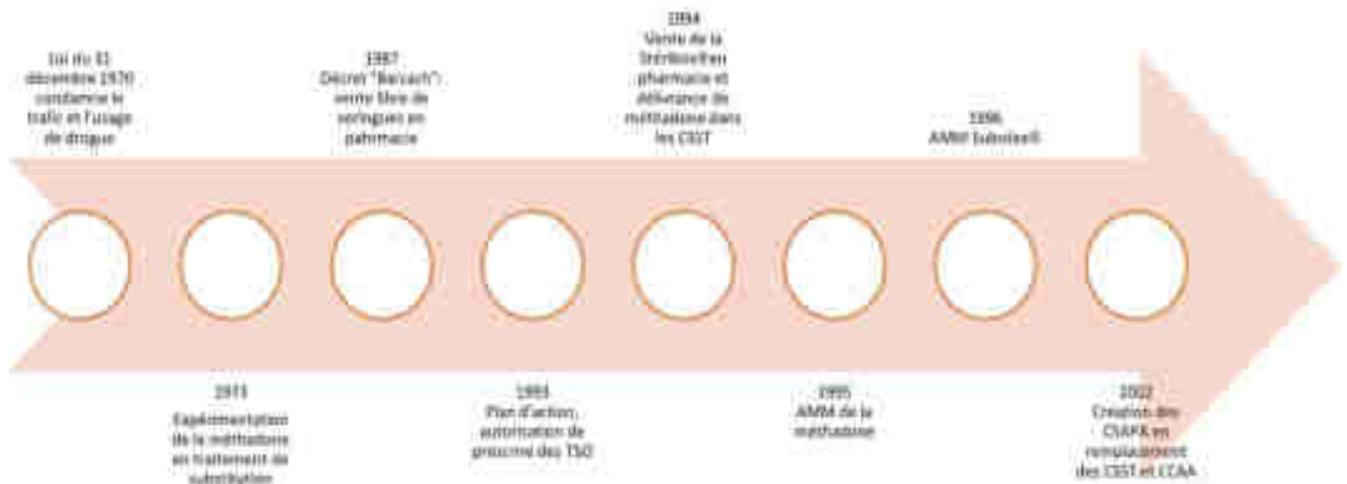


Figure 1 Chronologie des TSO

1.4. Pharmacologie

Les opioïdes ont une structure chimique leur donnant la capacité de se fixer sur les récepteurs morphiniques et d'y induire une stimulation du récepteur (relation structure-activité). Il peut s'agir de molécules d'origine naturelle ou bien qui ont été développées synthétiquement.

Les opioïdes, en plus de leurs propriétés antitussives, provoquent un effet de bien-être euphorisant et psychoactif, antalgique psychique et physique, une addiction mais aussi un syndrome de sevrage au bout de 4h (physique et psychologique). En cas d'overdose opiacée, on a un arrêt respiratoire. Le syndrome de sevrage des opioïdes est caractérisé par un groupe d'au moins trois des signes ou symptômes définis par le DSM-V.

Au moins trois signes parmi les suivants, survenant après l'arrêt de la consommation d'opiacés ou l'administration d'antagonistes opiacés :

- Humeur dysphorique, irritabilité
- Nausées, vomissements
- Douleurs musculaires (lombaires et membres inférieurs)
- Larmolement, rhinorrhée
- Mydriase, piloérection, sueurs
- Diarrhée, avec douleurs intestinales
- Bâillements
- Fièvre
- Insomnie

Tableau 4 Critères du sevrage des opiacés (d'après le DSM-V)

[12]

Il existe de nombreux modes d'administration : peau, muqueuses (nasales par exemple), poumons, veines. Ils ont des cinétiques différentes et certains atteignent les récepteurs cibles plus rapidement. La consommation d'héroïne se fait principalement par contact avec les muqueuses nasales (sniff), par inhalation de fumées, ou par injections IV.

Les différents modes de consommation de BHD hors prescription médicale se répartissent de cette manière-là : injection (65 %), sniff (40 %), voie sublinguale (34 %) et voie pulmonaire (4 %). Parmi les personnes déclarant utiliser la voie sublinguale, seules 33 % l'utilisent exclusivement.[9]

Lorsque le Subutex[®] est injecté, les effets sont décrits comme stimulants, « speed », et va alors se rapprocher de celui de la cocaïne. Les raisons évoquées pour le choix de ce mode d'administration sont de les accélérer ou d'accentuer les effets « mini-flash ».[9]

Après une injection, le patient non douloureux ressent un flash suivi d'une euphorie, d'effets anxiolytiques et désinhibants. Les effets indésirables les plus courants sont la constipation, les nausées et les vomissements. D'autres effets existent tels qu'un myosis, des troubles endocriniens et des rétentions urinaires. Une tolérance peut apparaître plus ou moins rapidement et avec une intensité variable. Les nausées et les vomissements vont s'améliorer après les premières prises alors que la constipation va persister. Pour maintenir l'effet, il peut être nécessaire d'augmenter les doses pour passer outre cette tolérance. Les opiacés peuvent développer une addiction si les administrations sont répétées, en fonction du produit, des modalités d'administration et des raisons de cette administration. En cas de surdosage ou d'augmentation trop rapide des doses, il y a un risque de dépression respiratoire avec bradypnée, cyanose, bronchoconstriction qui peut entraîner un arrêt circulatoire d'origine hypoxique, des signes cardiovasculaires (bradycardie, hypotension artérielle) et des troubles de conscience pouvant aller jusqu'au coma et la mort. [13]

	Absorption	Distribution	Métabolisme	Élimination
Morphine	Biodisponibilité absolue est de 30 %	Vd de 4 l/kg Liaison aux protéines plasmatiques entre 20 et 35 %	Principalement hépatique en morphine-3-glucuronide (actif) et normorphine	Rénale essentiellement 10 % sous forme inchangée Demi-vie d'élimination entre 2 et 4 h
Codéine	Bonne absorption quelle que soit la voie	Vd de 3,5 l/kg Liaison aux protéines plasmatiques 7 % environ	Principalement hépatique en norcodéine, morphine, hydrocodone et dérivés conjugués	Rénale essentiellement Entre 5 % et 17 % sous forme inchangée Demi-vie d'élimination entre 2 et 4 h
Tramadol	Biodisponibilité de 75 %	Vd entre 2,5 et 3 l/kg Liaison aux protéines plasmatiques de 20 %	Principalement hépatique en O-démethyl tramadol	Rénale essentiellement Entre 20 % et 60 % sous forme inchangée Demi-vie d'élimination entre 5 et 7 h
Fentanyl	Biodisponibilité entre 54 et 76 %	Vd de 4 l/kg Liaison aux protéines plasmatiques entre 80 et 85 %	Principalement hépatique et intestinal en norfentanyl	Rénale essentiellement Environ 7 % sous forme inchangée Demi-vie d'élimination entre 4 et 22 h selon la galéneque
Oxycodone	Pic plasmatique entre 2 et 4 h	Vd de 2,6 l/kg Liaison protéique de 45 %	Principalement hépatique	Rénale essentiellement Demi-vie d'élimination entre 4 et 8 h
Buprénorphine	Biodisponibilité de 15-30 % par voie sublinguale Forte dégradation par voie orale	Distribution rapide. Liaison aux protéines plasmatiques de 95 %	Effet de 1 ^{er} passage très important par 14-N-désalkylation, et glycosylation Hydrolyse intestinale possible du dérivé conjugué avec réabsorption	Élimination dans les selles par excrétion biliaire pour 80 % et le reste dans les urines Demi-vie d'élimination entre 4 et 8 h
Méthadone	Bonne absorption digestive	Vd de 3,6 l/kg Liaison aux protéines plasmatiques entre 77 et 87 %	Principalement hépatique en 2-éthylène-1,5-diméthyl-3,3-diphényl pyrrolidine, méthadol et norméthadol	Rénale essentiellement Entre 5 et 50 % sous forme inchangée Demi-vie entre 12 et 24 h
Naloxone	Bonne absorption	Vd de 25 l/kg Liaison aux protéines plasmatiques de 40 %	Principalement hépatique et plasmatique en morphine et 6-monoacétylmorphine	Rénale essentiellement Demi-vie d'élimination entre 60 et 90 minutes

Tableau 5 Propriétés pharmacocinétiques des principaux opiacés

[12]

Les enképhalines, les endorphines et les dynorphines, sont des opioïdes endogènes dont l'action peut être mimée par les opioïdes. Ces molécules ont différents récepteurs identifiés : récepteurs mu (μ), kappa (κ), delta (δ). Chaque substance a une affinité spécifique à ces récepteurs, et chaque interaction peut être définie de différentes manières. On va ainsi retrouver :

- Les agonistes complets : ils vont stimuler les 3 types de récepteurs (par exemple la morphine, le fentanyl ou la méthadone)
- Les agonistes partiels : l'action est moins forte que pour l'agoniste complet (par exemple la codéine ou le tramadol)
- Les agonistes-antagonistes : il y a une action agoniste pour un type de récepteur et une action antagoniste pour un autre (par exemple la buprénorphine)
- Les antagonistes complets : l'action antagoniste est présente sur tous les types de récepteurs (par exemple la naloxone).[14][15]

En activant ces récepteurs on peut obtenir divers effets cliniques. Les opioïdes sont utilisés en tant qu'analgésiques, pour soulager de manière symptomatique la douleur, et l'effet varie selon la molécule. Les morphiniques sont prescrits en cas de douleurs aiguës ou chroniques intenses qui répondent au palier

III, c'est-à-dire lorsqu'elles sont liées à des cancers, des traumatismes sévères, ... Si les douleurs sont moins intenses, les opioïdes plus faibles seront adaptés (antidouleurs de palier II). A l'hôpital, en cas de sédation ou d'anesthésie générale, on peut également y avoir recours. Par ailleurs, on va pouvoir utiliser la codéine et ses dérivés en tant qu'antitussifs avec une action inhibitrice du réflexe de la toux.[15]

D'un autre côté, les opioïdes sont prescrits dans le cadre de traitements substitutifs.

Étant donné des effets centraux de la morphine et analogues, certains de ces médicaments-là sont inscrits sur la liste « stupéfiants ». Ils sont donc soumis à une certaine réglementation pour éviter des risques d'abus, de mésusage ou détournement.

Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets secondaires indésirables. Les principaux sont :

- Dépression respiratoire (en réduisant la sensibilité des centres respiratoires du tronc cérébral)
- Constipation par ralentissement du transit
- Nausées et vomissement (surtout en début de traitement)
- Troubles de la vigilance (sommolence, sédation)
- Dépendant
- Tolérance[15]

L'addiction est un comportement résultant d'une stimulation excessive du système de récompense qui est régulé par 3 systèmes de neurones : dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques. La prise de substances psychoactives peut provoquer le dysfonctionnement de l'un deux et cela peut provoquer une addiction. [16] Lorsque les récepteurs μ sont activés, il y a inhibition des récepteurs GABA inhibiteurs des récepteurs dopaminergiques au niveau de l'aire tegmentale ventrale, ce qui induit une augmentation de la transmission dopaminergique dans le système dopaminergique, en particulier dans le nucleus accumbens. Habituellement, la libération de dopamine et le plaisir induit ne durent que quelques instants. Cependant, s'il y a consommation de drogue cet effet dure plus longtemps et peut être plus intense. Les neurones gardent en mémoire cette stimulation et une tolérance s'installe, il faudra alors consommer plus et plus souvent pour avoir le même effet. [17] L'activation de ce système de récompense favorise le renforcement positif de la consommation. [18]

Le système de récompense

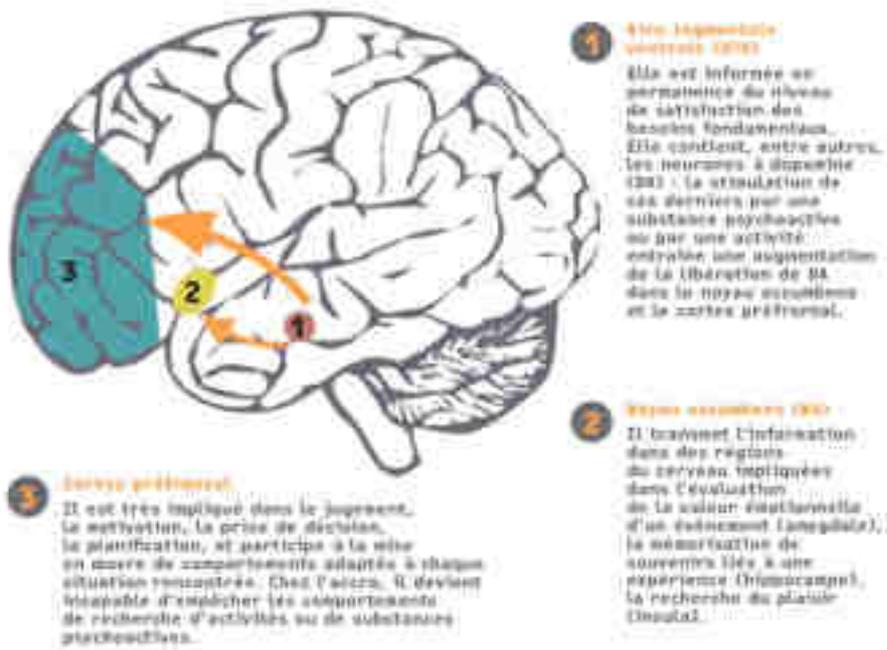


Figure 2 Le système de récompense

[17]

Quand une personne est addict, l'échelle du plaisir est déséquilibrée en permanence. Les personnes consommant n'éprouvent plus de plaisir (anhédonie) alors qu'au début ce sont ces produits et comportements qui provoquent du plaisir.

Echelle du plaisir



Figure 3 Échelle du Plaisir

[19]

Les facteurs de risques de l'addiction sont le développement personnel, les comportements (tempérament, personnalité, troubles psychiatriques, facteurs génétiques), l'environnement (amis, stress environnemental, produits et comportements disponibles). Lorsque ces facteurs sont déséquilibrés il y a alors une addiction. [19]

Facteurs de risque d'une addiction

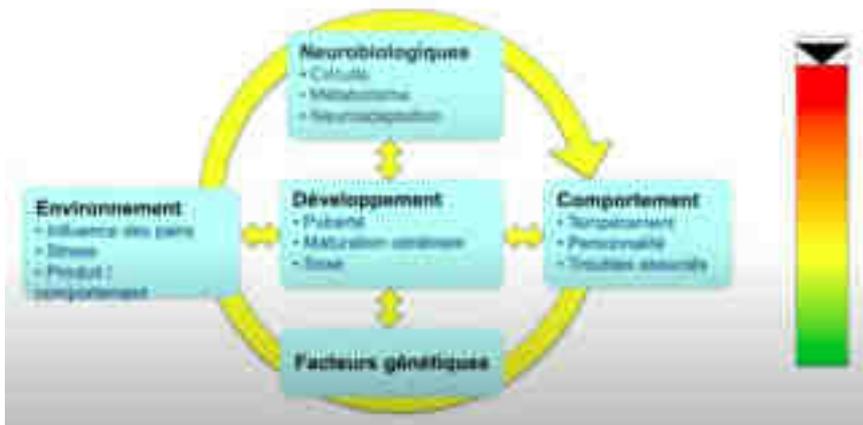


Figure 4 Facteurs de risque d'une addiction

[19]

1.5. Épidémiologie

En France en 2019, que ce soit en ville, en milieu pénitentiaire et dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), environ 177 000 personnes ont eu une délivrance de médicaments de substitution aux opioïdes. Par rapport à la part estimée d'usagers problématiques d'opioïdes, le taux estimé de couverture des traitements de substitution aux opioïdes est de 87 %.

La buprénorphine haut dosage reste le MSO le plus remboursé en ville. La consommation de BHD représente 57 % des ventes de MSO en 2022, mais la part de méthadone continue de progresser et atteint 43 % en 2022 (38 % en 2019). Les prescripteurs de MSO sont essentiellement des médecins généralistes exerçant en ville. [5]

L'usage d'héroïne est néanmoins plutôt rare en population adolescente et générale : en 2022, 0,4 % des jeunes âgés de 17 ans ont expérimenté l'héroïne (0,4 % chez les filles et 0,5 % chez les garçons). Le niveau d'expérimentation (usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est faible, à 1,3 % en 2017 (légère baisse par rapport à 2014 : 1,5 %) parmi les 18-64 ans (2,1 % parmi les hommes contre 0,5 % parmi les femmes) et l'usage actuel est très rare (0,3 % des personnes interrogées). Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France parmi les 11-75 ans est estimé à 500 000 personnes en 2017. Après une période de stabilité entre 2000 et 2005, le niveau d'usage de l'héroïne a augmenté jusqu'en 2008 et se trouve actuellement dans une phase de lente décrue, notamment chez les garçons (1,0 % en 2014).[5]

Les opioïdes prennent une place majeure dans les consommations des usagers actifs de drogues : en 2019, 73 % de ceux accueillis dans les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des Risques pour Usagers de Drogues ont consommé au moins un opioïde dans le mois. Cependant, contrairement aux années 1980, ce type de substances et en particulier l'héroïne ne constituent plus l'essentiel des produits consommés, mais font partie d'un vaste choix qui s'intègre dans une polyconsommation de substances. Ainsi, 8,5 % des usagers des CAARUD annoncent consommer de l'héroïne quotidiennement.[5]

L'usage de méthadone, qu'elle soit thérapeutique ou non, continue de progresser parmi cette population, au détriment de la buprénorphine haut dosage. Ceci peut s'expliquer en partie par une augmentation de prescriptions de cette molécule dans le cadre d'un traitement de substitution aux opioïdes. D'après une enquête menée en CAARUD en 2019, la méthadone est l'opioïde le plus consommé (48 %) et ce, devant la BHD (36 %). [20] Dans 75 % des cas, son utilisation est quotidienne. Les consommations de sulfate de morphine concernent 32 % des personnes interrogées.[5]

8 personnes sur 10 prises en charge en CSAPA ont un profil de polyconsommation d'opioïdes mais ce profil est tout de même en baisse (-5 % entre 2015 et 2019). L'âge moyen de ces consommateurs est passé de 37,5 ans en 2015 à 39,4 ans en 2019.

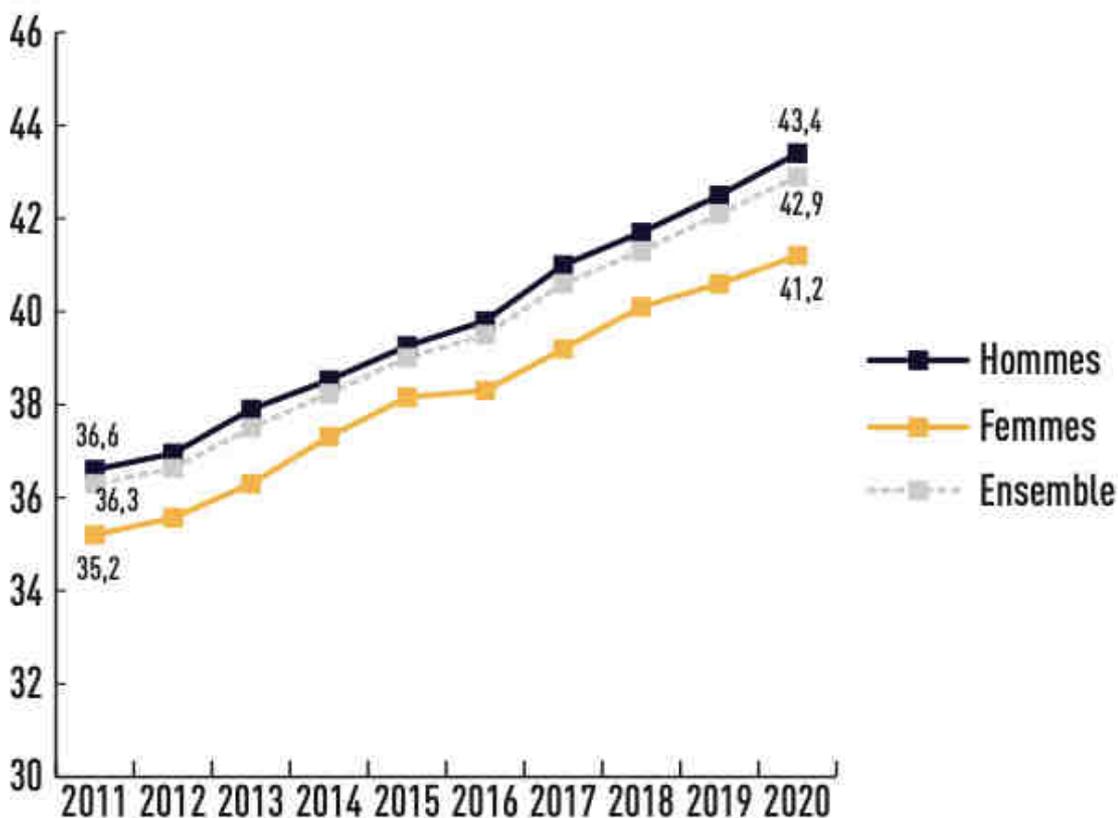
Le nombre de personnes traitées par un MSO, qui n'avait fait qu'augmenter depuis leur introduction en 1995, tend à se stabiliser autour de 180 000 en 2017. Sur la figure 4 ci-dessous, on peut voir qu'actuellement, la délivrance a lieu en pharmacie d'officine pour environ 162 000 d'entre elles, parmi lesquelles 87 % ont une prescription provenant de médecins généralistes. Le traitement par BHD reste le plus fréquent. Sa consommation en 2017 était près de deux fois plus importante que celle de méthadone même si elle ne fait qu'augmenter depuis 1998.[5]



Figure 5 Évolution du nombre d'assurés sociaux ayant au moins un remboursement de MSO en ville dans l'année suivant le type de MSO (2014 à 2021)

Les décès par surdose impliquent le plus souvent les opioïdes (seuls ou en association). Sur les 503 décès par surdose recensés en 2019 par le dispositif DRAMES, la présence des opioïdes est stable et concerne 77 % des surdoses mortelles. La méthadone est depuis plusieurs années le produit principal en cause (35 % des cas en 2019), devant l'héroïne (22 %). Les autres cas de surdoses se répartissent entre les médicaments antalgiques opioïdes (principalement la morphine, 10 %) et la BHD (9%).[21]

Les personnes qui bénéficient d'une prise en charge de MSO en ville sont majoritairement des hommes. En 2020 la répartition hommes/femmes reste stable avec 77 % d'hommes (76,3 % et 77,4 % respectivement pour la population traitée par BHD et méthadone). L'âge moyen des bénéficiaires est de 42,9 ans et la tendance est à la hausse progressive, ce qui signifie qu'il y a un vieillissement des bénéficiaires de MSO (+ 6,3 ans entre 2011 et 2020). La part des 45 ans et plus représentent désormais la part la plus importante des bénéficiaires (41,6 % en 2020 contre 16,2 % en 2011). Les personnes traitées par BHD sont plus âgées que les personnes traitées par méthadone avec un âge médian de 44,5 ans et 39,5 ans respectivement.[2]



[2]

Figure 6 Évolution de la moyenne d'âge des bénéficiaires de MSO selon le sexe

En 2021, le remboursement par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les MSO délivrés en ville était d'environ 76 millions d'euros dont près de la moitié (36 millions) concerne la BHD princeps (figure 6 ci-dessous). Les diminutions successives des montants remboursés observés depuis 2015 (89 millions en 2015) pourraient s'expliquer par la baisse successive des marges suite à la mise en

place des honoraires de dispensation en 2015, mais aussi par la légère baisse depuis 2017 du nombre de personnes bénéficiant d'un remboursement de MSO en ville.

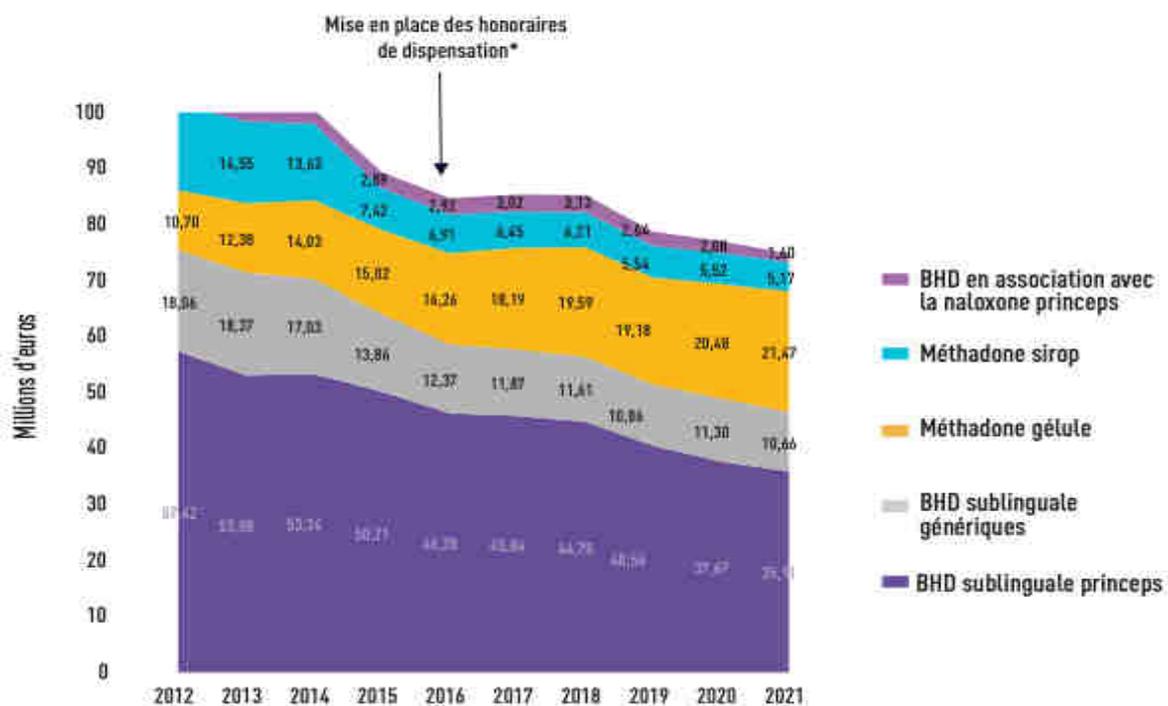


Figure 7 Montants remboursés par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les MSO délivrés en ville entre 2012 et 2021

Les remboursements de génériques de BHD en association avec la naloxone et de la BHD orodispersible représentent moins de 1 % des montants remboursés et ne figurent pas sur le graphique (figure 7). [2]

En ce qui concerne le remboursement de méthadone, 70% des bénéficiaires ont obtenu la forme gélule exclusivement alors qu'elle est indiquée dans le relais de la forme sirop chez les patients traités depuis au moins un an par le sirop et stabilisés. Par ailleurs, la médiane des doses quotidiennes moyennes de méthadone est de 50 mg pour une dose d'entretien recommandée comprise entre 60 et 100 mg/jour. 12% des bénéficiaires ont reçu une dose supérieure à la dose maximale recommandée (contre 8% en 2011).

Les médianes des DQM de BHD et de l'association BHD/naloxone en 2020 sont respectivement de 8,7 mg et 7,3 mg. 68 % des bénéficiaires de BHD ont eu une DQM comprise dans la dose recommandée (entre 8 et 24 mg/jour). En 2020, 6 % des bénéficiaires ont eu des délivrances de BHD avec des DQM > 32 mg, ce qui peut signifier qu'il y a eu potentiellement un mésusage ou un détournement.[2]



Figure 8 Évolution des médianes des doses quotidiennes moyennes (DQM) selon le MSO remboursé en ville

Méthadone	% bénéficiaires
DQM > 100 mg/j	12
BHD/NALOXONE	% bénéficiaires
DQM < 8 mg/j	5
8 mg/j < DQM < 24 mg/j	95
BHD	% bénéficiaires
DQM < 8 mg/j	21
8 mg/j < DQM < 24 mg/j	68
24 mg/j < DQM < 32 mg/j	5
DQM > 32 mg/j	6

Tableau 6 Répartition des bénéficiaires selon la DQM et le type de MSO en 2020

1.6. Les acteurs et la place du pharmacien d'officine

Trois secteurs structurent le système de santé en addictologie : le secteur médico-social, le secteur de ville/libéral et le secteur hospitalier. En tant que professionnel de premier recours en ville, le pharmacien d'officine fait partie intégrante de ce système.

L'addiction nécessite comme toute maladie chronique une prise en charge pluridisciplinaire. Ces 3 secteurs se doivent donc de fonctionner ensemble afin d'accompagner et d'orienter les patients de manière optimale et complémentaire.

La collaboration entre les pharmaciens fait aussi partie de la RdRD : à l'hôpital une conciliation médicamenteuse peut être réalisée, dans les CSAPA un lien est souvent mis en place avec la ville ou encore en laboratoire (où on peut réaliser un dépistage VIH sans prescription pris en charge à 100% par l'Assurance Maladie).[22]

Différents centres de soins existent : on retrouve les CSAPA qui sont des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie. Ils vont cibler les usagers ayant un trouble de l'usage ou une addiction avec ou sans produit, ainsi que leur entourage. Il aura comme missions d'accueillir, d'informer, de faire une évaluation et de mettre en place une prise en charge médicale, psychologique et sociale, de participer à la RdRD. Il est possible d'y réaliser des dépistages (VIH, VHB, VHC), d'avoir une prescription et éventuellement une dispensation des TSO, d'avoir un accompagnement dans le cadre d'un sevrage.[23]

Les CAARUD sont des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues. Ceux-ci ciblent les usagers de drogues qu'ils soient engagés ou non dans la diminution de leur consommation, dans un processus d'abstinence, dans le soin, et exposés aux risques sanitaires et sociaux. Les objectifs sont d'accueillir, informer, conseiller, soutenir l'accès aux soins, à l'hygiène, au logement, à l'emploi, ... On peut également y trouver du matériel, de la naloxone dans le cadre de la RdRD.

Il existe également les CJC, les consultations jeunes consommateurs, qui sont rattachées aux CSAPA qui ciblent les jeunes de moins de 25 ans ainsi que leur entourage et quelle que soit l'addiction. Elles permettent d'orienter vers une structure adaptée tout en conseillant ou informant des risques.

Les HSA ou Halte Soins Addictions sont plus connus sous leur ancien nom de salle de consommation à moindre risque (SCMR). Il concerne les consommateurs de drogues quel que soit le mode consommation et permet d'améliorer la santé et la tranquillité publique tout en apportant des conditions d'hygiène et de sécurité. La loi du 26 janvier 2016 a adopté l'expérimentation de ces SCMR et actuellement 2 salles existent, à Paris et à Strasbourg. À la suite de résultats positifs, 6 ans après, ce dispositif des salles de consommation à moindre risque fut reconduit sous une autre appellation : Les Haltes Soins Addictions (HSA). [22]

Cependant, dans le secteur libéral tout professionnel de santé de proximité peut intervenir et réorienter (pharmaciens, médecins généralistes et spécialistes, psychiatres, psychologues, infirmiers, sage-femmes, masseur-kinésithérapeutes, dentistes...).

Le secteur hospitalier et ses services d'addictologie sont également présents pour prendre en charge des sevrages, des complications, traiter les comorbidités, mais aussi les services de soins et de réadaptation pour prendre le relais à la suite d'un sevrage.

Il ne faut pas non plus oublier toutes les associations qui accompagnent les usagers de drogues et leur entourage sur divers points.

Alors que l'accessibilité des traitements conditionne les objectifs de RdRD et l'entrée dans une dynamique de soins, l'association ASUD (Autosupport des Usagers de Drogue) a alerté sur les difficultés d'accès. Une enquête sur la délivrance de MSO en officine réalisée en 2018-2019 a révélé que 71% des officines parisiennes interrogées refusent de dispenser les TSO alors que 68% des pharmacies nantaises acceptent de les délivrer. Les principales raisons expliquant les refus étant une crainte pour la sécurité, une saturation, un manque de temps, une question pratique.[22]

Dans ce système, le pharmacien d'officine a toute sa place. Afin de prendre en charge à l'officine correctement un patient traité par un MSO, il est nécessaire de mettre en place un cadre de soins et une « alliance thérapeutique » entre le pharmacien et le patient. Pour en garantir l'efficacité, un MSO doit s'inscrire dans une prise en charge globale et un cadre thérapeutique entre le patient et le pharmacien doit être établi. Lors d'un travail pluridisciplinaire, un accord de soin est défini entre le patient et le médecin avec lequel il est d'accord de prendre contact. Lors d'une première prescription de MSO, il est préférable que le médecin prenne contact avec le pharmacien qui lui délivrera. Cela permet de mettre un cadre et s'il y a besoin, d'instaurer des prises à l'officine si nécessaire, de respecter de nouvelles règles. Le pharmacien et son équipe sont présents pour écouter mais aussi discuter dans un respect réciproque, sans jugement et en tenant le secret professionnel.[24] Le pharmacien adopte une posture rigoureuse tout en restant bienveillant et souple dans son suivi et adapte ses actions ou propos selon l'état du patient et sa progression dans son parcours. Cela implique d'apprendre à refaire confiance, de changer de vie, mais permet paradoxalement de rendre la liberté au patient face à cette maladie chronique qui conduit à une perte de liberté et de contrôle. Il est important que le patient se sente accompagné dans son choix d'instauration d'un TSO, qui est un moment essentiel du parcours de tout traitement chronique.

La dispensation des MSO repose sur certaines règles particulières. La législation des stupéfiants et l'éventuel statut particulier qui accompagnent les MSO nécessitent une certaine vigilance du pharmacien, et ainsi assurer la sécurité et la qualité de cette dispensation. Dans le cadre du bon usage du médicament, le pharmacien délivre toutes les informations nécessaires comme son mode d'action, le « craving », sa durée d'action (plus longue que celle de la drogue illicite, comme l'héroïne), son mode de prise (sublinguale pour la buprénorphine ou orale pour la méthadone), sa fréquence de prise (quotidienne, parfois biquotidienne) en fonction des patients. Il est également important de détailler au patient la posologie individuelle qui augmentera progressivement jusqu'à la dose qui lui permettra d'être serein, avec le moins de « craving » possible, la disparition de la souffrance du manque et des pensées se ramenant aux produits. La posologie n'est pas proportionnelle à la gravité de la maladie : une forte posologie ne signifie pas forcément forte dépendance. Elle pourra être amenée à être modifiée au fur et à mesure et s'adapter si besoin en cas de périodes plus difficiles. Le pharmacien veillera à être attentif aux interactions entre les diverses consommations et aux effets indésirables. Il peut notamment insister sur l'association avec l'alcool ou les BZD. Il est également intéressant d'avertir

sur la nécessité de ranger dans un endroit adéquat les MSO qui peuvent être dangereux pour l'entourage (en particulier les enfants).[25]

1.7. Réduction des risques

La réduction des risques s'inscrit dans une démarche de santé publique, dont l'objectif est de limiter les risques liés à n'importe quel type d'usage de drogues. C'est un premier pas vers une prise en charge médicale et sécurisée. La réduction des risques s'adresse aux usagers de drogues et aux personnes ayant des relations sexuelles à risque, afin d'améliorer leur qualité de vie, puisqu'elle leur apporte des aides médicales, psychosociales, ... En effet, parfois il n'est pas possible d'arrêter ces situations à risque ou de les interdire mais l'on peut trouver des solutions adaptées à chacun pour les limiter. Des structures ont été mises en place pour développer les différentes actions, comme les CAARUD ou les CSAPA vus précédemment.

Les objectifs de ces structures selon le code de la santé publique (article Annexe 31-2 [26]) sont

- La prévention des infections sévères aiguës ou chroniques
- La prévention des intoxications aiguës telles que les surdoses
- La prévention et prise en charge des troubles psychiatriques dus aux consommations
- L'orientation vers des soins d'urgence ou spécialisés
- L'amélioration de la qualité de vie physique, psychique, et sociale

Afin de répondre à ces objectifs, les dispositifs mis en place sont [23] :

- La prise de contact et l'accueil des usagers peu importe leur situation
- L'information sur les risques liés à la consommation de drogue (pathologies, vaccinations, dépistages, la prévention, les services d'urgence...)
- La mise à disposition d'espaces de repos, de nourriture et boissons
- La mise à disposition de services d'hygiène : toilettes, douches, lave-linge...
- L'accès à un hébergement d'urgence
- Des conseils personnalisés
- L'éducation pour la santé
- La distribution de matériel de prévention et d'hygiène, et la récupération du matériel usagé
- Les salles de consommation

Afin de diminuer les risques liés au manque d'hygiène lors des injections, le ministère de la santé subventionne des kits de prévention. En effet, le partage ou l'utilisation multiple du matériel d'injection

engendre des risques de transmission de maladies virales, bactériennes ou mycosiques. L'injection nécessite une manipulation de matériel stérile. Les kits sont disponibles en officine depuis 1992, aujourd'hui ils sont au prix de 1 euro et même gratuits dans les CSAPA et associations. [27]

On retrouve la Stéribox[®] du laboratoire Delpharm présente pendant de nombreuses années puis remplacée depuis le 1er octobre 2022 par le KIT Expert[®] du laboratoire Edec, avant de faire son retour en février 2024 sous le nom de Stéribox +[®]. [28]

Les trousses « 1 mL » contiennent de quoi faire 2 injections tandis que les trousses « 2 mL » contiennent de quoi faire 1 injection seulement.

Pour exemple, le kit Exper[®] 1mL est composé de :

- 2 seringues stériles de 1 ml à aiguille sertie
- 4 lingettes à la chlorhexidine alcoolique, bactéricides, levuricides, virucides
- 2 ampoules d'eau PPI 5 ml
- 2 blisters stériles à usage unique contenant chacun 1 récipient de chauffe de 5 ml
- 1 filtre à membrane 0,22 microns
- 1 tampon sec
- 1 filtre coton
- 1 notice d'utilisation

[29]

En 2024, la composition des trousses a été améliorée, voici les changements qui ont été opérés dans le tableau ci-dessous.

Matériel retiré	Matériel ajouté
<ul style="list-style-type: none"> - Tampon alcoolisé - Préservatif 	<ul style="list-style-type: none"> - Filtre remplacé par un filtre à membrane avec une porosité de 0,22 microns - 2 lingettes chlorhexidine alcoolique pour les mains et point d'injection - Une cupule plus grande avec un manchon de plastique qui évite les brûlures

Tableau 7 Changement dans les trousses kit de prévention en 2024



[29]

Figure 9 Contenu du Kit Exper' 1 mL

Il est nécessaire d'avoir une filtration efficace car il existe pour les personnes s'injectant des comprimés un risque d'œdème de Popeye, c'est-à-dire, un gonflement des mains dû à l'amidon présent dans les comprimés.

Le nombre de décès par surdose a chuté de 84 % entre 1995 et 2001 avec le changement de comportement des consommateurs, de la réduction de la consommation de substances illicites, une réduction des risques de contamination liée à la pratique d'injection.

L'officine est donc un des premiers lieux de promotion de la santé des usagers de drogues par injection. Selon le code de santé publique, « le pharmacien d'officine doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à lui et est tenu au secret professionnel » (art R.4235-5 et 6[30] [31]). A l'officine, le pharmacien doit s'assurer du non-jugement, et respecter la confidentialité. Un pharmacien d'officine qui s'implique dans la réduction des risques met à disposition

du matériel d'injection stérile à travers la distribution des kits de prévention, et permet l'accès aux traitements de substitution aux opiacés. Il doit aussi rendre possible la prévention des surdoses aux opiacés en promouvant l'accès aux antidotes tels que la naloxone et en repérant les personnes qui pourraient en avoir besoin.

Par ailleurs, le 26 janvier 2016, une loi a adopté l'expérimentation des salles de consommation à moindre risque (SCMR). Actuellement, 2 salles existent à Paris et à Strasbourg. À la suite de résultats positifs, 6 ans après, ce dispositif des salles de consommation à moindre risque fut reconduit sous une autre appellation : Les Haltes Soins Addictions (HSA). [22]

2. Les traitements de substitution aux opioïdes historiques

Les TSO sont les traitements des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médico-psycho-sociale. Les qualités d'un médicament susceptible d'être un MSO sont :

- Une longue demi-vie pour avoir une distance de temps entre le rituel de la prise et la sensation procurée
- Pas d'effet flash
- Non injectable pour aider à oublier le rituel de l'injection
- Peu d'effet euphorique
- Pas de surdose par mesure de sécurité
- Peu d'effets secondaires

Tout cela permet d'éviter les signes de manque à l'arrêt de drogues, de stabiliser le patient et de le réinsérer socialement pour qu'il puisse reconstruire une vie sur le long terme.[9]

Les MSO sont mis en place progressivement, en effet l'induction du traitement se fait sur quelques jours pour ajuster la posologie et éviter l'apparition de manque. Ensuite, on essaie de stabiliser le patient, cela peut prendre plus ou moins de temps selon chaque patient. Enfin un arrêt du traitement peut être envisagé à la demande du médecin conjointement à celle du patient après évaluation de la qualité de vie et de la santé du patient.

2.1. Méthadone

Depuis 1995, la méthadone est indiquée dans le « traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique chez les adultes et adolescents de plus de 15 ans ».[32]

C'est un agoniste entier morphinique, agissant majoritairement sur les récepteurs μ . Elle a une très longue durée d'action, la demi-vie est estimée à 25h.[3] La méthadone a des propriétés antitussives et analgésiques, accompagnées d'un syndrome de dépendance. La méthadone permet aux usagers de drogues de stopper leur consommation en limitant les effets de manque et d'euphorie. Elle comporte aussi un risque de dépression respiratoire qui peut être mortelle si elle est mal utilisée. Les effets indésirables majeurs sont : somnolence, vomissements, dysurie, dépression respiratoire, apnées, hypotension artérielle, bradycardie, palpitations, choc, arrêt cardio-respiratoire, céphalées...

Il est nécessaire de mettre en place une surveillance et une posologie efficace de manière rigoureuse et encadrée. La prescription initiale est réservée aux médecins exerçants dans les CSAPA et aux médecins exerçant dans un service hospitalier spécialisé. La méthadone étant un agoniste complet, elle peut augmenter le risque de surdosage dans des situations particulières, notamment lors de la phase d'initiation du traitement, et/ou en cas de surveillance insuffisante. De plus, l'optimisation de la dose de méthadone nécessite plusieurs semaines ou quelques mois en augmentant progressivement la posologie, car la dose optimale pour chaque patient est très variable, et est associée à plusieurs facteurs cliniques et très probablement plusieurs facteurs génétiques.

Dans un premier temps c'est la forme sirop qui sera prescrite et délivrée dans le service spécialisé. Quand le traitement est stabilisé, la délivrance pourra se faire soit dans le service spécialisé, soit en pharmacie de ville selon les règles de la liste des stupéfiants. C'est seulement après 1 an et si le patient est stabilisé que l'on pourra passer sous la forme gélule.

La méthadone sirop se décline sous différents dosages de flacons unidoses de 5, 10, 20, 40 et 60 mg. La première dose doit être administrée au moins 10 heures après la dernière prise de drogues opiacées. L'instauration du traitement se fait de manière progressive pour éviter tout risque de sevrage ou de surdosage. La dose d'entretien se situe généralement entre 60 à 100 mg par jour. Le sirop est administré en une prise unique quotidienne.

La prescription ne peut dépasser 14 jours et la délivrance du produit est quotidienne, sous surveillance médicale. Le patient doit se soumettre à des analyses urinaires de dépistage de la consommation de drogues pour contrôler le bon déroulement du traitement. La primo-prescription est réservée aux médecins en CSAPA ou aux médecins hospitaliers quel que soit le service, ou lors d'une consultation en milieu pénitentiaire. Le traitement peut être poursuivi par un médecin traitant à la demande du médecin du centre. Ce dernier écrit une prescription de relais et inscrit sur l'ordonnance sécurisée le nom du médecin de ville choisi en accord avec le patient. Ensuite, le médecin de ville établit l'ordonnance sécurisée et inscrit le nom du pharmacien, qui délivrera la méthadone, sur l'ordonnance. La durée de prescription maximale est 14 jours et la délivrance fractionnée en 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur. L'ordonnance doit être présentée dans les 3 jours suivant la prescription, le

chevauchement est interdit sauf mention contraire. Le stockage du produit à la pharmacie se fait dans une armoire ou un coffre fermé à clef.

La méthadone sous forme de gélule est indiquée pour les patients traités par méthadone sirop depuis au moins un an et stabilisés. La première prise de gélule doit se faire à l'heure habituelle de la prise du sirop. Elle se décline sous différents dosages de 1, 5, 10, 20 et 40 mg. Elle suit également une réglementation stricte car elle est classée stupéfiant : une dispensation maximale de 28 jours et un fractionnement de 7 jours sauf mention contraire du prescripteur, présence du nom du pharmacien sur l'ordonnance, présentation de l'ordonnance dans les 3 jours, le chevauchement est interdit sauf mention expresse, et le stockage se fait également sous clef. La première prescription est réalisée par un médecin en CSAPA ou un médecin exerçant dans les services hospitaliers spécialisés puis le relais est possible par un médecin de ville choisi. [9]

2.2. Buprénorphine haut dosage

La buprénorphine haut dosage (BHD) est le MSO le plus prescrit : 62% des ventes de MSO en 2019 tandis que la méthadone représente 38% des ventes. [33]

La buprénorphine est un dérivé de la thébaïne qui est un alcaloïde de l'opium. Elle a été synthétisée en 1973 et a été commercialisée en France dès 1984 comme antidouleur dans le médicament Temgésic[®], et dès 1996 à hautes doses comme MSO avec le Subutex[®] qui existe sous forme de comprimés sublinguaux. Les différents dosages existants sont : 0,4 mg, 2 mg et 8 mg. La voie orale est inappropriée pour la buprénorphine car elle subit un fort effet de premier passage intestinal et hépatique (N-déalkylation et glucuro-conjugaison). Elle est donc administrée par voie sublinguale avec une biodisponibilité faible (lié à la faible surface d'absorption et sa faible solubilité), ce qui est rare. Elle doit donc rester assez longtemps en contact étroit avec la muqueuse buccale pour permettre son absorption.[15]

D'un point de vue pharmacologique, elle a une action agoniste-antagoniste qui minimise les risques de dépression respiratoire, sauf dans le cas où elle serait mal utilisée et associée avec d'autres substances. La dose mortelle est élevée, il y a donc peu de risques de surdosage, qui est réduit comparativement à la méthadone. La particularité de la BHD est qu'elle a ce qu'on appelle un effet plafond. Cela signifie que l'effet n'augmente plus au-delà d'une certaine quantité ingérée. Pendant environ 24h après sa prise, le patient ne ressentira pas le manque et avec une dose suffisante elle permet aussi de bloquer les effets de manque de l'héroïne. Contrairement à la méthadone, la prescription peut se faire par tout médecin, sans restriction. La posologie varie d'un patient à l'autre, il faut trouver un

équilibre pour le patient. La délivrance se fait en officine et est fractionnée de 7 jours maximum sauf mention contraire du prescripteur.

Les effets secondaires de la BHD les plus fréquents sont la constipation, les maux de tête, les insomnies, une hyperhidrose.[34]

Le mésusage de la buprénorphine haut dosage est fréquent. Même si elle a été conçue pour être administrée par voie sublinguale, les usagers utilisent régulièrement la voie intraveineuse ou la voie intranasale. Elle est également retrouvée dans le marché de rue et des chevauchements lors de des délivrances peuvent avoir lieu notamment en cas de nomadisme médical.

Pendant le suivi du patient en période de stabilisation, il faut ainsi être vigilant par rapport à ces comportements de mésusage du traitement substitutif. Il peut aussi y avoir une reprise de consommation d'héroïne, de médicaments opioïdes, l'apparition ou l'augmentation de la consommation d'autres substances psychoactives. En l'absence d'amélioration, une réévaluation des traitements et une réorientation de la prise en charge sont nécessaires.

L'intérêt du sniff (voie intranasale) de la buprénorphine semble se justifier par le gain en biodisponibilité mais aussi dans la possibilité d'éviter l'inconfort de la prise sublinguale. En effet, il faut garder le comprimé 10 minutes sous la langue, qui a de plus un mauvais goût. Elle peut paraître également moins dangereuse que l'injection. Mais cette voie présente tout de même des risques et peut provoquer des dommages. Le partage de paille peut être à l'origine de contamination (hépatites par exemple). Des « kits sniff » ou des « Roule ta paille » sont disponibles dans les CAARUD. La poudre peut irriter la muqueuse nasale et provoquer des douleurs, il vaut mieux réduire le comprimé en une poudre aussi fine que possible. En rinçant le nez avec du sérum physiologique et en utilisant une huile adoucissante on peut limiter les irritations.

La biodisponibilité de la buprénorphine varie selon la voie d'administration et est comparée à la voie IV dont la biodisponibilité théorique est de 100%. Elle sera alors de 68% en IM, 50 % en intranasale, 54 % en intra rectale, 10 % par voie orale (à cause du premier passage hépatique), et environ 30 % en sublinguale. En pratique, seule une partie de la BHD du comprimé est injectée car une partie reste dans le filtre, la cup ou n'est pas dissous dans le liquide. La BHD vraiment disponible est alors comprise entre 21 % et 66 %.

2.2.1. Subutex[®]

Le Subutex[®], est indiquée dans le : « Traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de la dépendance aux opioïdes. », selon sa monographie.[35]

Le Subutex[®] fait partie de la liste des médicaments « assimilés stupéfiants », il doit répondre à une certaine réglementation. Il nécessite une prescription sur une ordonnance sécurisée. Cela signifie qu'elle doit être au format papier avec un filigrane blanc naturel sans azurant optique, les mentions préimprimées sont bleues, elle doit avoir un numéro de lot unique et un carré en microlettres dans lequel le prescripteur note le nombre de lignes prescrites.

La durée maximale de prescription est de 28 jours et peut être effectuée par tout médecin. Cependant, le nom du pharmacien chargé de la délivrance choisi par le patient doit être noté par le médecin sur l'ordonnance. De plus, la délivrance est conditionnée à un fractionnement de 7 jours sauf si le prescripteur y a apposé une mention contraire. L'ordonnance doit également être présentée dans les 3 mois pour qu'elle soit valide. Le chevauchement est interdit sauf mention contraire du prescripteur. L'inscription à l'ordonnancier peut être numérique ou papier, et une copie de l'ordonnance doit être conservée 3 ans. Par ailleurs, le stockage ne requiert pas de se faire sous clef.

Le Subutex[®] se décline sous différents dosages : 0,4 ; 2 ; et 8 mg. La dose maximale est de 24 mg par jour et la dose recommandée se situe plutôt entre 4 et 8 mg par jour. La prise du comprimé doit se faire de manière sublinguale, c'est-à-dire que les patients doivent mettre le comprimé sous la langue et le garder jusqu'à ce qu'il soit complètement dissous, soit environ 5 à 10 minutes. Il ne faut ni boire ni manger pendant ce laps de temps. [35]

	Méthadone	Buprénorphine
Prescripteur initial	CSAPA ou hôpital + service spécialisé <small>(ou établissement de soins de suite en ville possible)</small>	Tout médecin
Liste	Stupéfiant	Liste I (mais règles de prescription et délivrance des stupéfiants)
Durée de prescription	14 jours Ou 28 jours	28 jours
Ordonnance		Sécurisée
Délivrance	1 à 7 jours (14 jours à titre dérogatoire) Ou 28	7 jours (28 jours à titre dérogatoire)
Fractionnement		oui
Renouvellement		interdit
Chevauchement		Si mention expresse

Tableau 8 Récapitulatif des comparaisons du cadre législatif Méthadone-Buprénorphine

[4]

2.2.2. Buprénorphine génériques

Les génériques du Subutex[®] sont commercialisés depuis 2006 mais ne représentent uniquement 20 % des délivrances alors qu'habituellement le taux de substitution se trouve dans les 80-90 %. Les

patients comme les médecins n'ont jamais trop adhérer, peut-être en lien avec le goût différent, une taille du comprimé plus petite et une crainte qu'il y ait moins de principe actif, ou encore un attrait moindre au marché noir.[36]

En janvier 2023, le Bupensan[®] (appartenant au groupe générique du Subutex[®]) a vu le jour, cependant sa commercialisation a été brève puisqu'il a été arrêté en novembre 2023. Il était plutôt destiné aux patients insérés socialement et voulant se détacher du nom de marque Subutex[®] en évitant toute discrimination.

2.2.3. Suboxone[®]

Le Suboxone[®], commercialisé depuis 2012, est indiqué dans le « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. » Il s'agit d'une association de buprénorphine et de naloxone. La naloxone étant un antagoniste des récepteurs opioïdes μ , cette spécialité était destinée à empêcher le mésusage du produit par voie intraveineuse. Mais en pratique, les patients sont déjà sous buprénorphine et les récepteurs sont donc déjà occupés. La buprénorphine déplace alors la naloxone car elle a une affinité supérieure.[37]

Le Suboxone[®] est indiqué chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans qui ont accepté d'être traités pour leur dépendance. » Le traitement par Suboxone[®] doit être fait sous la surveillance d'un spécialiste.

La présence de naloxone précipite aussi l'apparition du syndrome de sevrage chez les usagers d'héroïne ou autre opioïde. Afin d'éviter cela, les médecins doivent introduire le Suboxone[®] dès le début des signes de sevrage et au moins 6 heures après la dernière prise pour l'héroïne. Pour la méthadone, un opioïde de longue durée d'action, la prise de Suboxone[®] doit être débutée au moins 24 heures après la dernière prise de méthadone.

Le Suboxone[®] se décline sous différents dosages : 2mg/0,5mg ou 8mg/2mg (buprénorphine/naloxone). La dose recommandée est de 4mg/1mg jusqu'à un maximum de 24 mg de buprénorphine. Quand la dose d'entretien est trouvée, la fréquence d'administration peut être diminuée à une prise 1 jour sur 2, en doublant sa dose habituelle quotidienne, c'est-à-dire que s'il prend une dose de 8mg/2mg tous les jours, il peut passer à une prise de 16mg/4mg 1 jour sur 2. Cela dépendra de chaque patient. La prise du comprimé se fait par voie sublinguale comme le Subutex[®]. [38]

2.3. Naloxone

En 2016, un programme de distribution de la naloxone, qui est un antidote aux surdosages d'opioïdes, a vu le jour. Différentes spécialités ont été mises sur le marché : le kit de naloxone par voie nasale Nalscue[®] disponible de juillet 2016 à novembre 2020 ; le kit de naloxone par voie intramusculaire Prenoxad[®] commercialisé depuis juin 2019 ; le kit Nyxoid[®] depuis septembre 2021. Ces kits sont distribués dans les structures spécialisées (CSAPA, CAARUD) et en établissements de santé. Le Prenoxad[®] est aussi disponible en pharmacie d'officine. En 2024, deux spécialités de naloxone sont commercialisées en France : Prenoxad[®] et Nyxoid[®].

Entre 2016 et 2021, près de 45 000 kits de naloxone ont été commandés par les centres spécialisés, les hôpitaux et les pharmacies. Les commandes sont principalement effectuées par les CSAPA/CAARUD et les hôpitaux mais la part des commandes des pharmacies augmente progressivement.

Le kit de naloxone intramusculaire Prenoxad[®] (1 seringue préremplie avec 2 aiguilles), est remboursé à 65 % lorsqu'il est prescrit, mais peut aussi être acheté sans ordonnance. Le kit de naloxone par voie nasale Nyxoid[®] (2 flacons pulvérisateurs unidose), est mis à disposition dans les établissements de santé, les CSAPA et CAARUD. Le kit Nyxoid[®], remboursé à 65 %, est soumis à prescription médicale obligatoire.

Selon les données de la dernière enquête ENa-CAARUD de 2019 (Cadet-Tairou et al., 2020), 39 % des consommateurs récents d'opioïdes, usagers de CAARUD, connaissaient le kit de naloxone et 16 % en avaient déjà reçu un. [2]



Figure 10 Disponibilité des différentes spécialités de naloxone depuis 2016

Une nouvelle spécialité de naloxone, le Ventizolve[®], est en cours de déploiement. Il s'agit d'une solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose dosée à 1,26 mg. Depuis octobre 2023 il est mis à disposition dans les CSAPA et CAARUD. Il sera ensuite disponible en pharmacie et dans les établissements de santé lorsqu'il aura obtenu son agrément aux collectivités et son remboursement dont les demandes sont en cours. Il est disponible sans ordonnance. [39]

A l'hôpital, on retrouve la spécialité Narcan[®] 0,4 mg/1 ml en solution injectable en ampoule. Elle est indiquée « dans le traitement des dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques en fin d'intervention chirurgicale à but thérapeutique ou diagnostique, mais aussi dans le diagnostic différentiel des comas toxiques, le traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques ou la confirmation de la non-dépendance aux opiacés chez le toxicomane sevré, depuis suffisamment longtemps comme préalable éventuel à la mise en route d'un traitement par un antagoniste morphinique de longue durée d'action. »[40]

	Prenoxad[®] 0,91mg/ml Seringue préremplie 2ml +2 aiguilles	Nyxoid[®] 1,8 mg Solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
Molécule	Chlorhydrate de naloxone anhydre	Chlorhydrate dihydraté de naloxone
Mode d'action	Antagoniste pur et spécifique des récepteurs aux opioïdes	Antagoniste pur et spécifique des récepteurs aux opioïdes
Indication	« Traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée »	« Traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du système nerveux central, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins. »
Voie d'administration	Intramusculaire	Voie nasale
Posologie	Adulte : dose initiale = 0,4 ml. A renouveler si besoin 2 à 3 minutes après la précédente dose (la seringue pré-remplie contient 5 doses graduées).	Adulte et adolescents âgés de 14 ans et plus : unidose de 1,8 mg, administrée dans une narine (équivalent à un pulvérisateur nasal). A renouveler si besoin 2 à 3 minutes après la première dose.
Prescription	Non soumis à une prescription médicale, remboursé à 65 % sur prescription médicale	Soumis à prescription médicale obligatoire Remboursé à 65 %
Délai et durée d'action	Délai d'action : quelques secondes à quelques minutes Durée d'action : limitée, 20 min à 2h environ	Délai d'action : quelques secondes à quelques minutes Durée d'action : limitée, 20 min à 2h environ
Circuit de distribution	Officines via les grossistes-répartiteurs (depuis le 15/10/20), établissements de santé et structures médico-sociales	Officines par commande auprès de CSP en charge de la distribution pour Mundipharma SAS : commande signée, avec tampon, code RPPS, adresse et nom du pharmacien sur pharmacie@moxianto.com ou par fax 09 71 00 70 35.

Tableau 9 Comparatif entre le Prenoxad[®] et le Nyxoid[®]

2.4. Sulfate de morphine

En 1996, la circulaire Girard a permis de poursuivre les traitements à base de sulfate de morphine dans le cadre des TSO ainsi que sa prescription « à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la méthadone et à la buprénorphine aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose ».[41] En effet, ils ont fait leur preuve en termes de réduction et de mortalité par overdose alors qu'ils n'ont en principe uniquement une AMM dans le traitement de la douleur. Cela s'explique par le fait qu'ils ne répondent pas aux critères de substitution et ne peuvent donc pas obtenir d'AMM dans ce cadre-là.

Cependant, l'avis du médecin conseil de la sécurité sociale est nécessaire pour qu'il y ait prescription, et la mention « concertation avec le médecin conseil » doit être apposée sur l'ordonnance sécurisée. Un Comité Scientifique Temporaire a été créé par l'ANSM en avril 2021 avec pour objectif la sécurisation de l'utilisation de la morphine chez les usagers d'opioïdes dans le cadre de leur dépendance.

Méthadone, sulfates de morphine, BHD et critères de définition des traitements de substitution

Critères	Méthadone	Buprénorphine	Sulfates de morphine
Propriétés pharmaco-dynamiques	+	+	+
Durée d'action	+	+	-
Euphorie et effet renforçateur	+	+	-
Voie orale/sublinguale et attrait pour d'autres voies	+	-	-
Compatibilité avec une qualité de vie sociale satisfaisante	±	±	±
AMM dans cette indication	+	+	-

Tableau extrait du rapport de synthèse sur les données pharmacologiques et cliniques des sulfates de morphine [8]
[(+) : satisfait aux critères ; (-) : ne satisfait pas aux critères]

Tableau 10 Critères de définition des traitements de substitution

[9]

3. Les nouveaux médicaments à base de buprénorphine

3.1. Les médicaments à libération immédiate

3.1.1. Orobupré[®]

L'Orobupré[®] a fait son apparition en novembre 2018 et il se présente sous la forme de comprimés orodispersibles. Ce comprimé est à poser sur la langue ce qui permet une dissolution en quelques secondes. Cela peut être un argument dans le cadre de prises supervisées. Mais c'est principalement un confort de prise qui est mis en avant avec ce médicament. En effet, de nombreux usagers de comprimés sublinguaux s'étaient plaint des contraintes qui leur étaient liées. Le Subutex[®] et ses génériques devant rester 10 minutes sous la langue, il est possible que certains patients ne respectent pas cette durée-là ou qu'il soit ingéré par voie orale, et ainsi être à l'origine de sous-dosages. Cela peut expliquer leur non-réponse au traitement ou qu'ils ne soient pas suffisamment équilibrés. Afin d'éviter cette faible biodisponibilité, certains consommateurs préfèrent utiliser la voie injectable ou intranasale (hors AMM).[3]

La biodisponibilité de la buprénorphine dans l'Orobupré[®] serait en moyenne supérieure de 30 % à celle obtenue avec le Subutex[®] et ses génériques. Cela implique une adaptation de posologie si l'on passe de l'un à l'autre, il n'est donc pas bio-équivalent.



Figure 11 Orobupré[®] laboratoire Ethispharm

[42]

3.1.2. Zubsolv[®]

Zubsolv[®] est un médicament hybride de la Suboxone[®] et est donc une association de buprénorphine et de naloxone indiquée dans le traitement de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Il s'agit toujours d'une forme de

comprimé sublingual et il y a un risque de compétition sur les récepteurs. Il a été développé pour avoir une meilleure biodisponibilité, une désintégration plus rapide et un meilleur. Il est disponible en France depuis avril 2023.[43]

Il attire peu les patients et les avantages sont uniquement la vaste gamme de dosages : 0,7 mg/0,18 mg, 1,4 mg/0,36 mg, 2,9 mg/0,71 mg, 5,7 mg/1,4 mg, 8,6 mg/2,1 mg et 11,4 mg/2,9 mg et la dissolution se fait en 40 secondes, même si un délai de 5 à 10 minutes peut parfois être nécessaire pour ressentir la disparition totale du comprimé dans la bouche (contre 10 minutes pour la BHD seule). [36] Ces différents dosages permettent de favoriser la titration, de promouvoir un arrêt progressif des traitements, le maintien éventuel de patients stabilisés à des posologies inférieures à 2 mg par jour et minimisant le risque de rechute.[44]

Si le patient est stabilisé de façon satisfaisante, il est possible de faire une administration tous les 2 jours (en doublant la dose quotidienne) ou 3 fois par semaine. Cela est possible uniquement si la dose administrée en une journée ne dépasse pas 17,2 mg de buprénorphine.

Il est remboursable à 65% et est disponible en boîte de 7 ou 28 comprimés. Il est inscrit sur la liste 1 mais nécessite une ordonnance sécurisée. La prescription est limitée à 4 semaines la délivrance est conditionnée par un fractionnement de 7 jours.[45]



Figure 12 Zimovir® Laboratoire Accord Healthcare

[46]

3.2. Les médicaments à libération prolongée

L'histoire de la buprénorphine n'est pas terminée puisqu'elle occupe une place primordiale et des nouvelles formes d'administration peuvent optimiser la prise en charge de patients déjà traités ou non.[47]

L'interaction récepteurs opioïdes-buprénorphine est identique quelle que soit la voie d'administration, en revanche ce sont les pharmacocinétiques qui diffèrent.

Après une administration en intraveineuse ou en sous-cutanée, la biodisponibilité de la buprénorphine va être élevée alors qu'elle sera bien plus faible par voie sublinguale, et très faible par voie orale. De même, la demi-vie est de 3 heures après une administration en intraveineuse mais sera de 24 à 48 heures en sublinguale.

Les formes de buprénorphines implantables et en injections sous-cutanées permettent d'augmenter considérablement la demi-vie en modifiant uniquement la libération et l'absorption et non pas en changeant le métabolisme.

Les buprénorphines à action prolongée existent sous forme d'implant ou de dépôts matriciels sous-cutanés. [3] La caractéristique principale du fluide injecté est de libérer la buprénorphine dans un temps donné.

Deux sociétés proposent des formes injectables à libération prolongée. La société Camurus a mis à disposition en France la spécialité Buvidal[®] qui est une formulation de dépôt hebdomadaire ou mensuel avec de multiples dosages, qui peut être utilisée en initiation ou en substitution des formulations sublinguales. Sublocade[®] est une formulation de dépôt mensuel indiquée pour remplacer la buprénorphine sublinguale avec un schéma posologique unique, produit par le laboratoire Indivior aux Etats-Unis.

Sixmo[®] (ou Probuphine[®] aux Etats-Unis) est un implant semestriel qui doit être placé et retiré chirurgicalement. Il est approuvé pour les sujets précédemment traités avec maximum 8 mg de buprénorphine, et son utilisation est limitée à un an.

Même si le principe est identique, les technologies diffèrent entre elles.

	Stockage et administration	Système de distribution	AMM	Effets indésirables (fréquence supérieure à 1 %)
Probuphine [®]	Implants sous-cutanés de 43mmx3mm de la taille d'une allumette, contenu: chaque 80 mg (320 mg au total) dans la partie supérieure du bras sous anesthésie locale par un praticien qualifié	Ethyltec vinyl acétate (EVA) implant	Etats-Unis 2016, maintenance	Maux de tête, dépression, constipation, nausées, vomissements, douleur de tête, mal de dents, douleur arthralgique et réaction au point d'injection (douleur, prurit et erythème)
Sublocade [®]	Seringue préremplie (réfrigération requise) Volume d'injection de 0,5 et 1,5 mL, injection sous-cutanée	ATRIAGE (Omnar Inc.)	Etats-Unis 2017, maintenance (en cours en Europe)	Constipation, nausées, vomissements, fatigue, enzymes hépatiques élevées, maux de tête et réaction au point d'injection (douleur, prurit et erythème)
Buvidal [®]	Seringue préremplie (sans réfrigération nécessaire) avec un volume d'injection de 0,16 à 0,64 mL, injection par voie sous-cutanée	FlexiCrystal [®]	Europe (2016), Australie (2018), initiation et maintenance Etats-Unis 2018, AMM conditionnelle*	Maux de tête, nausées, infection des voies urinaires, scissurelles, nasopharyngite et réaction au point d'injection (douleur, erythème et prurit)

Tableau 11 Les formes de buprénorphine à action prolongée

3.2.1. Buvidal[®]

Le Buvidal[®] contient de la Buprénorphine Haut Dosage d'action prolongée et est sous forme de gel prêt à être injecté en sous-cutané. Dans une perspective d'élargir l'accessibilité aux TSO, Buvidal[®] est le premier médicament à action prolongée indiqué dans la dépendance aux opiacés approuvé en Europe (commercialisé en juillet 2021).

Il peut être administré une fois par semaine ou bien une fois par mois, ce qui implique l'existence de plusieurs dosages. Lorsque la période (hebdomadaire ou mensuelle) est terminée, le dépôt matriciel a entièrement disparu. Il peut être administré dans les régions suivantes : fesses, cuisses, abdomen, bras. Cependant, l'acte doit être réalisé par un professionnel de santé autorisé à le faire, le patient ne peut le faire lui-même. [34]

La forme de Buvidal[®] libérant la buprénorphine sur une semaine existe dans différents dosages : 8, 16, 24, et 32 mg. La seconde forme permet une exposition d'un mois à la buprénorphine et est proposée dans les dosages suivants : 64, 96, 128 et 160 mg.

L'instauration d'un traitement par Buvidal[®] peut se faire directement chez un patient qui n'a pas été préalablement traité ou bien chez une personne qui suit déjà un traitement en sublingual, et ce dès le lendemain de la dernière prise.

La galénique du Buvidal[®] est spécifiquement conçue pour permettre une libération prolongée après une injection sous-cutanée. La technologie à la base de cette libération prolongée de principe actif est nommée FluidCrystal[®]. Elle est basée sur 2 lipides naturels : la phosphatidylcholine et le dioléate de glycérol. Ces lipides vont encapsuler la buprénorphine dans une matrice cristalline qui se forme lorsqu'ils entrent en contact avec un environnement aqueux et s'ensuit ensuite une lente biodégradation. [48]

Un gel très visqueux est formé par la matrice cristalline que l'on ne voit et sent normalement pas après injection dans le tissu sous-cutané. En effet, le volume injecté est faible.[3]

Propriétés de la technologie FluidCrystal® :

- Matrice de lipides naturels à libération contrôlée biodégradable ;
- Taux de libération déterminé par la composition lipidique et la nanostructure du gel.

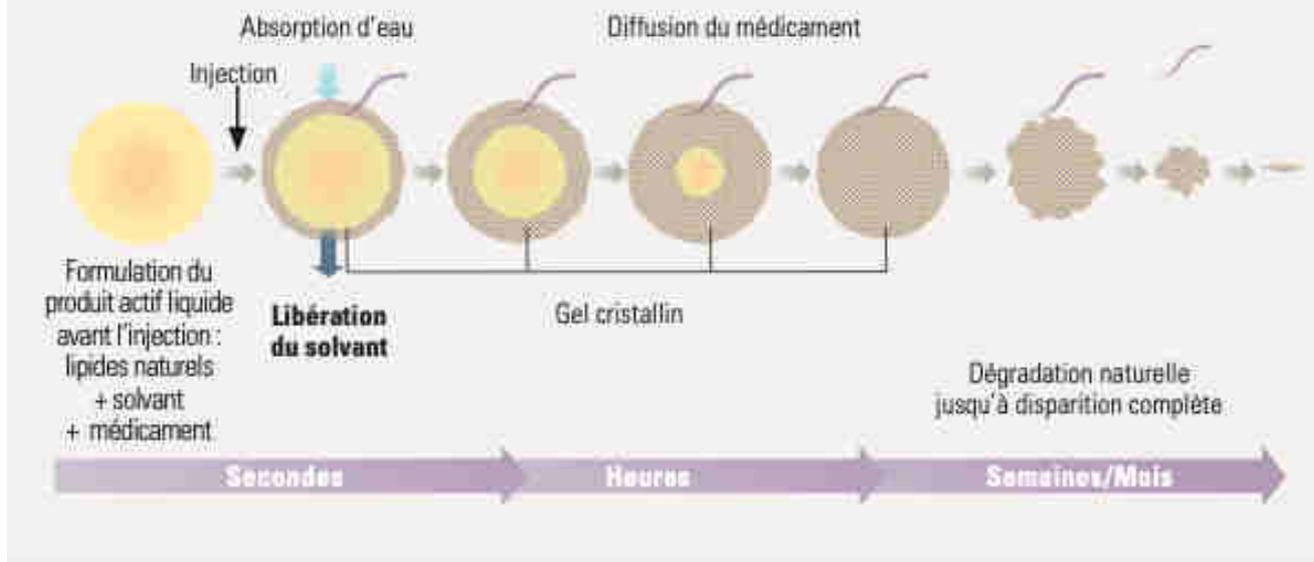


Figure 13 Technologie FluidCrystal®

[49]

Les traitements injectables font partie d'avancées majeures en médecine puisqu'ils limitent les effets indésirables et permettent un traitement sur le long terme (principalement en psychiatrie).

Ces médicaments soulèvent tout de même une problématique similaire à celle des traitements de substitution aux opioïdes qui sont parfois considérés comme des « agents de contrôle social ». Cela risque de provoquer certaines réticences si une forme injectable est proposée d'emblée pour une initiation de traitement. L'alliance thérapeutique entre le médecin et le patient est nécessaire pour instaurer un climat de confiance et ainsi avoir une bonne adhésion au traitement.

De plus, les médicaments implantables et injectables à base de buprénorphine devraient augmenter l'observance et réduire le détournement ou le mésusage, puisqu'ils ne seront administrés uniquement par des professionnels de santé formés.

L'amélioration de la qualité de vie fait également partie des bénéfices attendus. La gestion du traitement est facilitée, le risque de se le faire voler est moindre, un voyage est possible sans avoir sur soi une substance surveillée, les enfants ne peuvent pas y avoir accès par mégarde, et il n'y a pas un rappel permanent lié à une prise quotidienne du médicament.

Le principal intérêt pharmacologique est d'obtenir une concentration plasmatique de substance active rapidement suffisante lors de l'initiation du traitement, en comparaison, c'est le moment où peuvent survenir les surdoses avec la méthadone. De plus, les concentrations stables de buprénorphine devraient permettre une meilleure maîtrise des craving d'héroïne.[50] Par ailleurs, on peut limiter l'apparition ou l'accentuation de polyconsommations qui sont liées à des sous-dosages des TSO.

Buvidal[®] est spécifiquement conçue pour donner une libération prolongée après injection et atteindre des taux sanguins thérapeutiques similaires à ceux de la buprénorphine sublinguale quotidienne. Les indications et contre-indications de Buvidal[®] sont similaires à celles de la buprénorphine sublinguale. [51]

Étant donné que les patients qui recevront Buvidal[®] seront sous agoniste partiel mu-opioïde de longue durée, le besoin d'agonistes mu-opioïdes complets, en cas d'anesthésie pour une intervention chirurgicale par exemple, devra être anticipé lors d'un bilan anesthésique programmé, avec pour objectif de reprendre la buprénorphine per os dans les jours précédant l'acte. En cas d'urgence, l'effet agoniste partiel de Buvidal[®] peut toujours être surmonté par une dose adéquatement titrée d'une combinaison d'agonistes mu très puissants tels que le fentanyl, des analgésiques non opioïdes et des composés anesthésiques.

Le principal avantage du Buvidal[®] par rapport à un traitement classique de buprénorphine haut dosage est premièrement de se passer d'une prise quotidienne. La discrétion est facilitée, par exemple pour des jeunes patients habitant avec leurs parents ou proches, mais aussi les patients sans-abris, des détenus, ou des patients étant régulièrement en déplacement pour le travail. [52]

Les patients susceptibles de bénéficier d'une prescription de Buvidal[®] sont ceux se situant dans une région à faible couverture médicale ou alors se présentant aux urgences pour une initiation de TSO afin d'éviter un délai le temps d'avoir une place dans un service spécialisé.

Les deux situations connues pour être à risque élevé de décès par surdosages aux opioïdes, sont les patients dépendants aux opiacés sous TSO à la sortie de prison ou des tentatives d'arrêt d'héroïne à l'hôpital. Lorsqu'ils rechutent, le risque de surdosage est augmenté car ils ont perdu leur tolérance antérieure. Grâce à l'action agoniste partielle de la buprénorphine, une injection sous-cutanée de Buvidal[®] protégerait pendant 1 mois d'un surdosage lié aux opioïdes en cas de rechute. De plus, cela permettrait que les patients ne ressentent pas de besoin ou de sevrage d'opioïdes, et le risque de rechute complète pourrait être réduit.

Par ailleurs, Buvidal[®] est entièrement adapté pour les patients très stables qui sont totalement abstinents de consommation d'opioïdes illicites et sous dosage stable de buprénorphine et qui préféreraient une administration de traitement une fois par mois plutôt qu'un traitement oral quotidien. Buvidal[®] pourrait être également considéré comme une bonne alternative de traitement de deuxième intention pour les patients qui détournent la méthadone par l'utilisation simultanée d'opioïdes illicites, les patients qui mélangent la méthadone et l'alcool pour potentialiser les effets, et les patients qui injectent des capsules de méthadone pour les mêmes raisons. En effet, des preuves indirectes suggèrent que la méthadone, mais pas la buprénorphine, pourrait potentialiser les effets de la consommation d'alcool.

Dans le système de soins français, les patients sont libres de choisir le médecin où aller pour se faire prescrire un TSO. Les patients interrogés souhaitaient que les prescriptions ne soient ainsi pas limitées aux hôpitaux ou aux centres spécialisés afin que les médecins généralistes intéressés puissent l'administrer à des nouveaux patients ou ceux déjà sous MSO. [3]

83 % des patients ont terminé l'étude pivot de phase 3 concernant l'efficacité du Buvidal[®], randomisée, en double aveugle, à double placebo, contrôlée par un agent actif, à doses flexibles, d'une durée de 24 semaines chez des patients présentant une dépendance modérée à sévère aux opiacés. Grâce au dépistage urinaire et à l'autodéclaration de consommation d'opiacés, 63 % des initiés et 82,8 % des patients passés sous forme injectable ne consommaient plus d'opiacés non thérapeutiques. Cette étude confirme donc une efficacité du Buvidal[®] tant chez les nouveaux patients traités par BHD, que chez les patients déjà traités par les formes sublinguales. [51]

Le profil de tolérance du Buvidal[®] semble similaire à celui des produits à base de buprénorphine par voie sublinguale. Cependant la voie sous-cutanée a un risque de réaction au point d'injection (environ 17% dans l'étude pivot HS-11-421). De plus, la tolérance à plus long terme reste à déterminer selon la HAS. [41]

Lorsqu'un patient initie un traitement, il faut au préalable s'assurer de la tolérance vis-à-vis de la substance active en administrant une dose de 4 mg de buprénorphine sublinguale suivie d'une heure d'observation. L'étape suivante de mise en place du traitement consiste à faire une phase d'instauration en schéma hebdomadaire. La dose initiale recommandée est de 16 mg, mais il est toujours possible d'ajouter au courant de la première semaine 1 ou 2 doses supplémentaires de 8 mg à au moins 1 jour d'intervalle, jusqu'à une dose cible de 24 mg ou 32 mg. Lors de la deuxième semaine de traitement, la dose recommandée est la dose totale administrée au cours de la semaine d'instauration. Cette phase

d'instauration peut prendre plusieurs semaines jusqu'à ce que le patient soit stabilisé. Par la suite, le traitement peut être mensuel, et la dose est définie selon le tableau d'équivalence suivant.

Dose de buprénorphine sublinguale quotidienne	Dose BUVIDAL hebdomadaire	Dose BUVIDAL mensuelle
2-6 mg	8 mg	-
8-10 mg	16 mg	64 mg
12-16 mg	24 mg	96 mg
18-24 mg	32 mg	128 mg
26-32 mg	-	160 mg*

Tableau 12 Doses quotidiennes de buprénorphine sublinguale et doses correspondantes recommandées de Buvidal® en administration hebdomadaire et mensuelle

[53]

Lorsque Buvidal® est prescrit en relais de buprénorphine sublinguale, les patients peuvent être traités directement en administration hebdomadaire ou mensuelle, et ce dès le lendemain de la dernière prise de buprénorphine sublinguale. Une surveillance étroite des patients est tout de même recommandée pendant ces périodes de transition.

Si une dose supplémentaire est nécessaire en fonction des besoins des patients entre les doses habituelles, il ne faut pas qu'elle dépasse 8 mg par dose supplémentaire, la dose maximale ne doit pas dépasser 32 mg par semaine et 160 mg par mois.

En cas d'arrêt du traitement par Buvidal®, l'adaptation de traitement vers la buprénorphine sublinguale suit les mêmes recommandations que le tableau ci-dessus. La prise se fait une semaine après la dernière dose hebdomadaire, ou un mois après la dernière dose mensuelle.

Afin d'assurer la sécurité de ce traitement, des règles de prescription sont nécessaires. Buvidal® est inscrit sur la liste 1, doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée et la durée de prescription est limitée à 28 jours. Il doit s'agir d'une prescription hospitalière réservée aux médecins exerçant en centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA), l'administration se fait à l'hôpital ou en CSAPA et il nécessite une surveillance particulière pendant le traitement. Il est réservé à l'usage professionnel (selon l'article R.5121-80 du code de la santé publique) et doit être administré en sous-cutané uniquement par un professionnel de santé habilité, conformément au plan de gestion des

risques. En effet, s'il est injecté en intraveineuse ou détournée, des dommages peuvent avoir lieu (le gel pourrait former un thrombus dans un petit vaisseau).



Figure 15 Buvidal® laboratoire MEDIPHA Santé

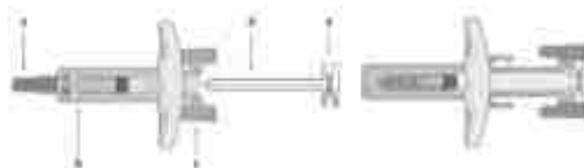


Figure 14 Schéma du Buvidal®

[54]

Retours d'expériences d'utilisation du Buvidal® :

- Au sein du service universitaire d'addictologie de Lyon (SUAL), le profil des 11 premiers patients traités par Buvidal® entre janvier 2022 et janvier 2023 ont été étudiés, et ainsi voir s'ils correspondaient au profil envisagé et s'ils étaient satisfaits concernant leurs attentes et la tolérance au traitement.

N°	Sexe	Âge (ans)	Situation sociale	TUOp : type de molécule(s) et doses initiales	Addictions	Comorbidités psychiatriques	Antécédents	PEC avant Buvidal®	Motif switch Buvidal®	Ressenti global	Effets indésirables
1	F	26	Sans emploi	Tramadol (SP)	Opioides	Anxiété	Douleurs abdominales	Bup 8 mg/j	Mauvaise observance	*Satisfaite*	Douleur à l'injection
2	H	37	Arrêt de travail	Héroïne	Opioides, tabac, alcool	Dépression	AVP/ fracture	Bup 18 mg/j	Métaboliseur rapide	"Ça change la vie"	-
3	F	41	Employée	Tramadol (SP)	Opioides, tabac, alcool, cannabis	Dépression	-	Orobuprè® 18 mg/j	Fluctuation des doses	"Un vrai bonheur, je vous suis si reconnaissante"	Éruption à l'injection
4	H	38	Intérimaire	Héroïne	Opioides, tabac, alcool	-	Chirurgie genoux	Bup 8 mg/j	Prévention reprise héroïne	"Miraculeux, j'ai l'impression de ne jamais avoir été toxicomane"	-
5	F	33	Employée	Codéine, tramadol (SP)	Opioides, tabac, cannabis	Dépression	-	Bup 12 mg/j	Gêne sociale prise orale	"Tout va bien, je me sens libérée, moral au top"	-
6	F	25	Étudiante	Codéine, tramadol (SP)	Opioides, benzodiazépines, tabac	Dépression	Douleurs dentaires	Orobuprè® 8 mg/j	Mésusage forme SL	"libérée"	-
7	F	27	Employée	Codéine, tramadol (SP)	Opioides, benzodiazépines, tabac	-	-	Bup 12 mg/j	Amélioration QdV	"je ne me sens plus malade"	Asthme après injections
8	H	50	Incarcéré	Héroïne	Opioides, cocaïne, alcool	Schizophrénie	VHC	Bup 8 mg/j	Amélioration QdV	"Je me sens mieux"	-
9	H	45	Incarcéré	Héroïne	Opioides, cannabis, cocaïne, alcool, tabac	-	VHC, brûlures graves	Bup 12 mg/j	Amélioration QdV	"facile"	-
10	H	58	SDF sans emploi	Héroïne	Opioides, benzodiazépines, alcool, tabac	-	-	Bup 12 mg/j	Amélioration QdV	"ravi"	-
11	H	42	Employé	Codéine (SP)	Opioides, benzodiazépines, tabac	Dépression	Maladie de système rare	Bup 20 mg/j	Amélioration QdV	"mal toléré"	Douleurs à l'injection

AVP: accident sur la voie publique; Bup: buprenorphine; Eff: effets indésirables; PEC: prise en charge; SP: sur prescription; TUOp: trouble d'usage d'opioïde; VHC: hépatite C

[55]

Tableau 13 Résumé des principales caractéristiques des 11 premiers patients traités par Buvidal® dans le service universitaire d'addictologie de Lyon

L'analyse a révélé que plus de la moitié de ces patients avaient initialement un trouble d'usage lié à l'utilisation d'opioïdes sur prescription (en particulier le fentanyl, le tramadol et la codéine). Buvidal[®] a été de façon générale bien toléré et largement accepté au sein de cette population spécifique, indiquant son potentiel en tant qu'option de traitement principal pour les patients atteints de trouble de l'usage d'opioïdes sur prescription.

Les attentes des usagers comme des professionnels de santé avant la commercialisation de Buvidal[®] étaient une utilisation principale pour les usages d'opioïdes illicites souhaitant un arrêt total des usages, ou bien pour ceux gênés par la prise de buprénorphine sublinguale du fait d'un inconfort ou de conditions complexes, ou encore du mésusage de buprénorphine sublinguale. Pourtant, parmi cette population-là et dans l'usage hospitalo-universitaire, il été observé qu'une proportion importante a été pris en charge pour addiction iatrogène aux opioïdes antalgiques, mais cela peut être expliqué par le fait que le SUAL ait une unité de recours pour les addictions aux médicaments opioïdes. Les données montrent une satisfaction et une tolérance identiques pour le Buvidal[®] chez ces patients avec l'addiction aux opioïdes antalgiques de prescription. Cet usage-là, instauré par un médecin, peut d'autant plus provoquer de la honte et une auto-stigmatisation. Le confort de prise et la discrétion étaient attendus pour cette forme à libération prolongée, que ce soit pour une population en ville ou en milieu pénitentiaire. Les personnes ayant un trouble d'usage opioïde d'origine médicamenteuse semble donc être une population adaptée pour obtenir un traitement par Buvidal[®], qui est bien toléré pour la majorité et même plébiscitée.[55]

- Entre octobre 2021 et décembre 2022, l'expérience des usagers de buprénorphine à libération prolongée en dépôt sous-cutané hebdomadaire ou mensuel au CSAPA Liberté à Bagneux a été recueillie.

Avant d'essayer ce nouveau traitement, les usagers craignaient qu'il soit moins efficace que la buprénorphine orale ou de ressentir des effets de sevrage rapidement après injection. Pour la plupart, les appréhensions ont disparu car ils ont vu une réelle efficacité. L'action de cette galénique permet également d'éviter des variations dans la journée et il y a donc une meilleure stabilité. Cette forme évite l'effet boost qui est ressenti après une prise en sublinguale de buprénorphine et le changement de galénique a permis de modifier les habitudes de mésusage. A la place on observe un effet plateau, ce qui a permis à certains de prendre de la distance par rapport à leur dépendance et se sentent « comme avant » en évitant un sentiment d'un usage proche de la drogue. Cependant, pour d'autres, l'effet stimulant pendant la journée leur manquait ou avaient du mal à jauger l'efficacité qui est parfois un effet psychologique associé à la prise d'un comprimé. En plus de l'efficacité, le principal bénéfice est l'amélioration de la qualité de vie en diminuant la charge mentale liée au traitement. L'anxiété se voit ainsi diminuée et la prise de distance par rapport à la dépendance est augmentée. L'absence de prise

quotidienne permet aussi d'éviter une stigmatisation de la part de leur entourage. Le changement de galénique était également l'occasion de reconsidérer la place du MSO et de se projeter dans de nouvelles perspectives comme une baisse du dosage ou à terme un arrêt. Certains auraient même souhaité une forme ayant une durée de plus d'un mois.[56]

Le Buvidal[®], représente une innovation thérapeutique certaine parmi les traitements agonistes opiacés. Une analyse a montré que le coût global de supervision des prises de buprénorphine sublinguale en CSAPA pour la collectivité est en faveur de la BAP dès qu'il y a des difficultés liées à la gestion du traitement sublingual par le patient nécessitant une délivrance supervisée au CSAPA plus d'une fois par semaine. L'expérience au fur et à mesure des années permettra de mieux appréhender les possibilités thérapeutiques de cette nouvelle forme galénique.[57]

3.2.2. Sublocade[®]



Figure 16 Sublocade[®] 100 et 300 mg

[58]

Sublocade[®] est indiqué dans le traitement des troubles modérés à sévères en lien avec l'utilisation d'opiacés chez des patients qui ont été initialement traités avec un médicament à base de buprénorphine sous forme habituelle suivi d'un ajustement de dose, pendant minimum 7 jours. Sublocade[®] doit lui aussi être administré par un professionnel de santé. Son usage a été approuvé en 2018 aux Etats-Unis. Il n'y a qu'une forme mensuelle ce qui pourrait repousser certains patients qui souhaiteraient essayer le traitement sur une période plus courte.

Il existe 2 dosages : 100 mg/0,5 mL et 300 mg/1,5 mL. Le délai entre deux injections est de minimum 26 jours. Contrairement au Buvidal[®], ce médicament se conserve au réfrigérateur (+ 2 à + 8 °C), et n'est stable que 7 jours entre 15 et 30° C.

Avant d'initier le traitement, les patients doivent être à une dose stable de 8 à 24 mg de buprénorphine pendant au moins 7 jours. Par la suite, la dose recommandée est de 300 mg par mois

pendant les 2 premiers mois suivant l'induction et l'ajustement posologique avec la buprénorphine orale, puis la dose d'entretien est de 100 mg par mois. Cette dose de maintenance peut tout de même être augmentée à 300 mg par mois si la réponse clinique n'est pas satisfaisante. L'injection se fait 1 fois par mois en sous-cutané dans la région abdominale, à distance du nombril. Le principe de cette injection est basé sur le système Atrigel® qui est un polymère (D,L-lactide-co-glycolide) biodégradable dissous dans de la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) qui est un solvant biocompatible miscible dans l'eau. Une fois injecté, le NMP diffuse en dehors de la matrice polymère et il y a alors précipitation. Cela permet d'emprisonner le médicament à l'intérieur en formant un dépôt de matières solides amorphes in situ. Petit à petit le polymère se dégrade, le dépôt libère alors la formulation de buprénorphine à un rythme soutenu d'au moins 2 ng/mL sur une période de 30 jours.

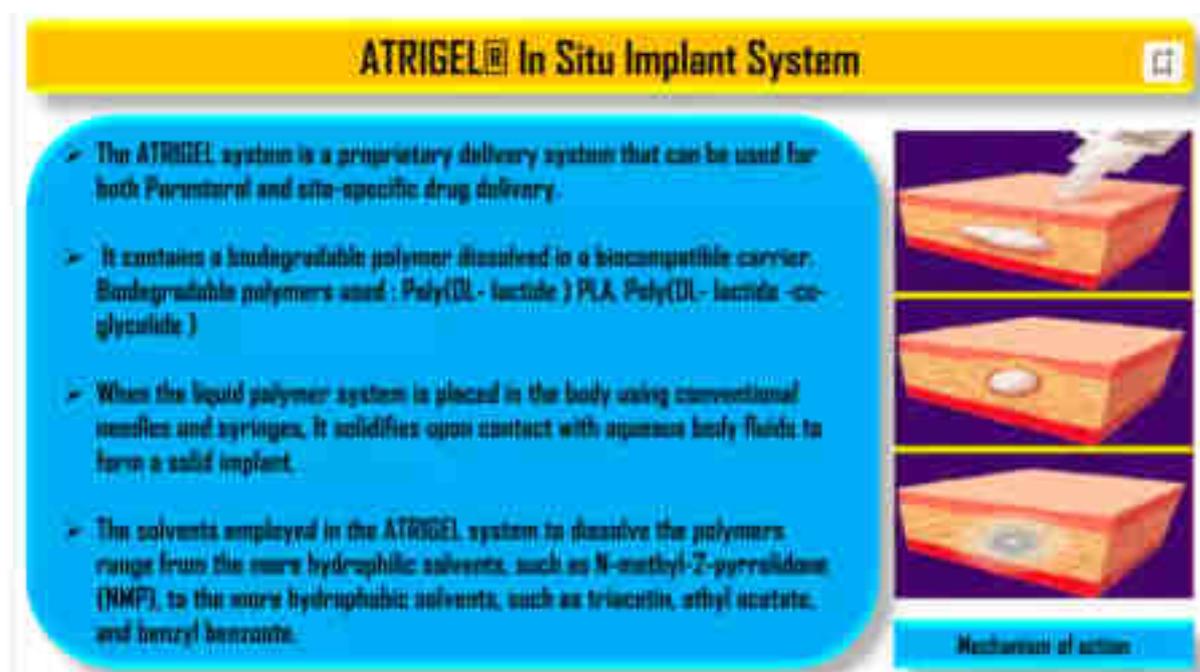


Figure 17 Système Atrigel®

[59]

Les avantages de ce gel sont une formulation liquide qui permet une injection facilitée. La substance relâchée peut couvrir de quelques jours à plusieurs mois. Il est entièrement biodégradable et ne requiert pas un retrait avant l'injection suivante. Il est également biocompatible et a un profil de sécurité et de toxicité établi.

L'étude portant sur l'efficacité (randomisée et en double aveugle versus placebo) a inclus 489 patients répartis en 3 groupes qui ont reçu pendant 6 mois soit 300 mg, soit 300 mg 2 mois puis 100 mg 4 mois, soit un placebo. Le critère d'évaluation principal était la consommation d'opioïdes illicites autodéclarée couplée à la négativité des tests urinaires de dépistage d'opiacés. 41,3 % avec 300 mg mensuels étaient abstinents contre 42,7 % avec 300 mg puis 100 mg alors que dans le groupe placebo

seuls 5,0 % l'étaient. Ceci démontre une efficacité très supérieure en faveur du traitement actif, en revanche il n'y a pas de différence significative entre les deux schémas de posologie. Cependant, cette étude-là ne permet pas de dire s'il est plus efficace ou non que la buprénorphine sublinguale.[3]

3.2.3. Sixmo[®]/Probuphine[®]

Sixmo[®] dans l'Union Européenne ou Probuphine[®] aux États-Unis, est un médicament développé par les sociétés Molteni et Titan Pharmaceuticals respectivement. Il s'agit du premier médicament implantable à base de buprénorphine de longue durée d'action. Il est constitué de 4 implants sous-cutanés (26,5 mm de long pour 2,4 mm de diamètre chacun) de couleur blanc/jaune pâle qui délivrent chacun 74,2 mg de buprénorphine pendant six mois soit un total de 296,8 mg. 1 à 4 implants sont posés selon la dose de buprénorphine nécessaire. La pose de ces implants est considérée comme un geste chirurgical, et la répétition de ces gestes, pour la pose ou le retrait, peut être un frein à son développement.

Cette spécialité existe aux Etats-Unis depuis 2016 et en France il est disponible depuis septembre 2022. Ces quatre tiges sont constituées d'un polymère d'éthylène vinyl-acétate et sont à implanter au niveau de la face interne du haut du bras du patient, sous anesthésie locale. [60]

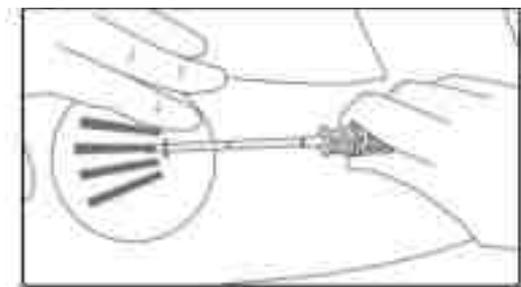


Figure 18 Schéma Sixmo[®]



Figure 19 Sixmo[®] laboratoire Molteni pharmaceuticals

[61]

En Europe, Sixmo[®] est indiqué chez les adultes « cliniquement stabilisés » (plus de 30 jours sans usage d'héroïne) et pour lesquels la posologie ne dépasse pas 8 mg/j de buprénorphine sublinguale. La durée du traitement est limitée pour le moment à 2 implantations successives, c'est-à-dire 12 mois. A l'issue de cette année de traitement, l'AMM prévoit de repasser en sublingual. Par ailleurs, il est possible dans certains cas (stress, craving, symptômes de sevrage...) d'ajouter un traitement d'appoint par buprénorphine sublinguale.

Les effets indésirables sont communs à ceux de la buprénorphine sublinguale, mais on peut tout de même ajouter ceux liés à la pose ou au retrait de l'implant : douleurs, démangeaisons, ecchymoses,

saignements, rougissement de la peau et éruption cutanée au site d'implantation. 1 personne sur 4 était concernée par ces effets.

S'il est recommandé pour les patients déjà stables sous 8 mg de buprénorphine c'est car la concentration plasmatique de buprénorphine à l'état d'équilibre est légèrement inférieure à celle produite par 8 mg par jour de buprénorphine sublinguale.

Laboratoire	Localisation		
	États-Unis	Union européenne	Australie
Titan Pharmaceuticals®	Probuphine® (commercialisée)	Sixmo® (non commercialisée, AMM au 20/06/2019)	Pas de données
Indivior®	Sublocade® (commercialisée)	Nom commercial inconnu (dépôt AMM prévu en 2020)	Sublocade® (commercialisée)
Camurus®	Brixadi® (pré-AMM, cur-exclusivité Sublocade® jusqu'au 30/11/2020)	Buvidal® (commercialisée au Royaume-Uni, Danemark, Allemagne, Suède, Norvège, Finlande. Commercialisation prévue en 2020 en France. AMM au 20/11/2018)	Buvidal® (commercialisée)

AMM : autorisation de mise sur le marché.

Tableau 14 Présentation des spécialités de buprénorphine retard, disponibles ou à venir sur le marché

[3]

	Sixmonth Titan Pharmaceuticals®	Sublocade® (nom commercial européen) Innovium®	Bovita® Caisson®
Type	Implant	Dépôt sous-cutané	Dépôt sous-cutané
Durée d'action	Semestrielle	Mensuelle	Hebdomadaire ou mensuelle
Dosage(s)	34,2 mg	300 mg (2 ^{es} doses) puis 100 ou 300 mg	8, 16, 24 et 32 mg (hebdomadaire) 64, 96 et 120 mg (mensuel)
Conservation	Température ambiante	Réfrigérateur (7 jours à température ambiante)	Température ambiante
Efficacité (non- infériorité) versus forme sublinguale	Oui	Non (à venir)	Oui
AMM	Patient stabilisé (> 30 jours) par moins 1 mg) de BHD	Patient stabilisé (> 7 jours) par BHD	Initiation ou patient stabilisé par BHD
Durée	Maxi 12 mois	Non limitée	Non limitée
Effets indésirables liés à l'administration	27,2 %	16,5 %	10 à 20 %
Avantages selon les auteurs	Durée d'action	Facilité d'administration	Forme hebdomadaire pour testes/rasoirs Posologie adaptable Facilité d'administration Initiation possible
Inconvénients selon les auteurs	Difficulté d'administration Prescription limitée dans le temps Doses supplémentaires Éligibilité des patients (= 8 mg)	Efficacité versus sublingual ? Conservation réfrigérée Posologie non adaptable	Risque de confusion dans les dosages sublinguaux (quotidiens) et injectables (hebdomadaires)

AMM : autorisation de mise sur le marché ; BHD : buprénorphine (haut dosage)

Tableau 15 Principales caractéristiques des différentes formulations à libération prolongée de buprénorphine approuvées ou prévues pour être dans l'Union européenne

[3]

4. Discussions autour de ces nouvelles formes

La buprénorphine sous forme de dépôt injectable ou d'implant semble avoir un intérêt mais principalement pour les patients qui ne consomment plus de substances illicites et qui ont un traitement stable. Cependant ces personnes-là ne sont peut-être pas très nombreuses et les patients stabilisés dont leur traitement leur convient ne voudront peut-être pas souhaiter changer de médicament. Ces traitements peuvent apporter un certain confort s'ils conviennent aux patients, mais ne peuvent en aucun cas leur être imposés. Les BAP peuvent également trouver leur place chez des patients à risque de rupture de soin (sortie d'hospitalisation, prison).

La majeure partie des spécialistes en addictologie estiment que l'accès au traitement est insuffisant et doit être facilité. La part des médecins généralistes prenant en charge des patients usagers d'opioïdes est faible, certainement liée à un manque de formation. Il peut également y avoir une crainte de prescrire un médicament pouvant être l'objet d'un trafic ou d'une utilisation détournée.

4.1. Avantages

Ces nouvelles formes retard présentent des atouts et les patients comme les professionnels ont certaines attentes. Le fait de supprimer l'habitude de prise quotidienne d'un MSO permet de se sentir moins « patient » et il est alors plus facile de reconstruire une vie sociale en prenant de la distance par rapport à ces milieux. Ce ressenti est certainement lié à la dispensation fractionnée.

Cela permet ainsi d'être plus équilibré sur le plan thérapeutique, de voyager plus facilement, de ne plus avoir de période de manque lors des oublis ou des mauvaises prises.[47] Le fait de penser quotidiennement à la prise de leur MSO, est perçu comme contraignant par environ 40 % des usagers. La prise du médicament peut être plus compliquée selon le cadre (intimité, déplacement, pas de traitement sur soi, contraintes professionnelles) pour 1 patient sur 3. Un quart des patients ont fait part d'un oubli de prise du traitement. La moitié des patients serait prête à essayer une forme à libération prolongée, et 1 sur 4 refuserait. Les formes mensuelles plutôt que hebdomadaires sont également préférées.

Parmi les patients les plus intéressés par les formes à longue durée d'action on retrouve des personnes plus jeunes, plus de femmes, qui ont plus souvent un niveau d'éducation limité et ce sont plus souvent des usagers récents d'opioïdes.

Le milieu carcéral est un milieu où il y a un risque de détournement et où le temps nécessaire pour une prise supervisée n'est pas optimal. Ces formes à longue durée d'action ont donc potentiellement toute leur place dans ce cadre-là.

Le principe des formes injectables a l'avantage de passer progressivement d'un traitement quotidien à 1 fois par semaine ou 1 fois par mois. Le médicament injecté se dégrade tout seul et il n'y a donc pas de geste chirurgical à effectuer. De plus, il n'y pas de risque de détournement pour ces formes-là.

La pose d'un implant permet de traiter durant 6 mois ce qui permet un certain confort. Pour cette forme, le risque de détournement n'est pas inexistant mais reste très faible (en extrayant la buprénorphine de l'implant. [61]

4.2. Inconvénients

Au contraire, les usagers qui ne sont pas prêts à arrêter la consommation d'opioïdes illicites ou qui souhaitent garder un lien avec certaines structures considèrent que ces formes à action prolongée sont moins intéressantes. En effet, ils ne pourront pas gérer l'addiction au geste de l'injection qui reste primordiale.

Un autre point à prendre en compte est la distance à faire pour obtenir la buprénorphine et donc l'adhésion à ces nouveaux traitements. En effet, selon l'enquête AMBRA en France, la principale contrainte des patients qui ont actuellement un MSO (55 %) est de devoir aller régulièrement à la pharmacie ou dans un centre pour obtenir leur traitement. Le fait de trouver ces BAP uniquement en centres spécialisés peut donc être un frein.

De plus, on ne peut interrompre du jour au lendemain ces traitements à base de buprénorphine d'action prolongée ce qui peut déplaire à certains patients qui décrivent un aspect coercitif. Ces craintes sont souvent émises par les usagers de drogues qui considèrent que les soins ne doivent pas être imposés voire que cela ressemble plus à un contrôle social. C'est alors perçu comme un contrôle de leurs comportements de la part des médecins ou des pouvoirs publics.[51] Des inquiétudes se font également sentir sur la gestion de la fin de période de traitement et d'un risque de syndrome de sevrage.

Il est possible d'ajuster le dosage en complétant avec des prises quotidiennes de buprénorphine mais cela augmenterait alors le coût du traitement.

Concernant l'implant Sixmo[®], les conditions d'AMM ne permettent pas un traitement de plus d'un an et il faut ensuite repasser à la forme sublinguale. Son utilisation sera certainement limitée tant que l'AMM ne propose pas une durée plus longue. De plus, cette forme nécessite d'enlever l'implant au

bout de 6 mois, alors qu'avec les autres formes biodégradables nous n'avons pas besoin de recourir à un geste chirurgical supplémentaire. On ne peut donc pas non plus l'arrêter pour 1 ou 2 jours uniquement.

La monographie du Sixmo[®] indique que la buprénorphine est susceptible de faire l'objet d'un usage abusif et d'un détournement d'usage illicite alors même que sa formulation est conçue pour limiter les détournements et abus. Il serait en effet possible d'extraire la buprénorphine de l'implant Sixmo. Ces risques et la stabilité du patient vis-à-vis de son traitement pour la dépendance aux opioïdes doivent être pris en compte au moment de déterminer si le traitement par Sixmo[®] est adapté pour le patient.

Les formes injectables ou dépôts sont plutôt orientées pour des patients bien stabilisés et dont leur traitement quotidien est plus considéré comme une contrainte et ne s'inscrivent donc pas dans une démarche de réduction des risques mais plutôt comme une lutte contre le mésusage. Une initiation par ces nouveaux traitements n'est pas spécialement adaptée sauf dans le milieu carcéral où ils peuvent être une bonne option pour faciliter l'accès à un MSO, sous réserve que le patient accepte ce traitement.[51]

L'injection Sublocade[®] nécessite de respecter la chaîne du froid, ce qui peut être une contrainte dans la gestion des médicaments.

Il est parfois difficile de stabiliser les patients qui présentent une addiction aux opiacés avec la buprénorphine sublinguale. Dans les cas les plus sévères, il est compliqué de voir suffisamment régulièrement les patients et assurer une bonne adhésion au traitement, notamment parmi les plus précaires et ceux qui ont le plus besoin de soins. Le développement de BAP qui permet d'assurer une observance parfaite, est une avancée potentielle majeure. Même si le Buvidal[®] constitue une option thérapeutique supplémentaire, sa position dans la stratégie thérapeutique n'est pas clairement définie, et la Commission de la transparence (CT) ne lui a accordé en 2021 une ASMR IV (mineure) ce qui ne lui permet pas d'être remboursable.[41]

4.3. Gestion de la douleur

Avant d'initier un traitement à base de buprénorphine à libération prolongée, il faut se poser la question d'un traitement antalgique possible en cas de besoin. En effet les antalgiques de type morphinique sont contre-indiqués avec la buprénorphine car il y a une compétition entre les récepteurs. La buprénorphine a une affinité forte et il peut être difficile d'avoir une action antalgique efficace. Cependant, dans la monographie du Buvidal[®] on trouve une réponse concernant la prise en charge d'une douleur aiguë. Il est possible d'utiliser un antalgique opioïde fort avec une haute affinité au récepteur opioïde mu (comme le fentanyl) : « Une augmentation posologique des antalgiques opioïdes de durée

d'action courte (morphine à libération immédiate, oxycodone ou fentanyl), par voie orale ou intraveineuse, jusqu'à l'obtention de l'effet antalgique souhaité chez les patients traités par Buvidal[®], peut être nécessaire. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant le traitement ». De même, dans le RCP du Sixmo[®], même s'ils précisent qu'il faut utiliser un analgésique non opioïde dans la mesure du possible, il reste possible de donner un traitement analgésique opioïde complet à forte affinité sous la surveillance d'un professionnel de santé, en portant une attention particulière à la fonction respiratoire. « Des doses plus élevées pourront être nécessaires pour obtenir un effet analgésique. Le risque de toxicité est donc plus important en cas d'administration d'un opioïde. Si un traitement opioïde est nécessaire dans le cadre d'une anesthésie, les patients devront faire l'objet d'une surveillance continue dans un environnement équipé pour la gestion de l'anesthésie et par des personnes non impliquées dans la réalisation de la procédure chirurgicale ou diagnostique. Le traitement opioïde doit être assuré par des professionnels de santé formés à l'utilisation des médicaments anesthésiques et à la prise en charge des effets respiratoires des opioïdes puissants, en particulier l'établissement et le maintien de voies respiratoires dégagées et la ventilation assistée ».[61] Cette stratégie soulève donc un questionnement, puisqu'il s'agirait donc de donner un opioïde puissant et rapide et donc addictif, à un patient qui a un trouble lié à la consommation d'opioïdes.

4.4. Point de vue du patient

Avant d'envisager de mettre en place ce type de traitement, le patient doit être informé des avantages et des inconvénients de chaque forme afin de faire un choix conscient et éclairé. Ces traitements impliquent une renonciation à l'usage d'autres opioïdes puisqu'il y a une imprégnation en continue de buprénorphine. [62]

Selon la situation de chacun, un traitement à libération prolongée peut être perçue comme une perte de contrôle de leur vie et une moindre maîtrise de leur traitement tout comme être un moyen « d'oublier » son traitement.

De manière générale, chez les patients qui ne consomment plus d'opioïdes illicites et qui souhaitent réduire voire arrêter leur TSO, l'alternative d'un traitement à libération prolongée est bien accueillie. Cependant, ces patients-là sont la plupart du temps suivis par des médecins généralistes en médecine de ville. On peut se poser la question si ces personnes-là seraient prêtes à retourner dans un service spécialisé pour obtenir un de ces traitements qui doit être mis en place par un professionnel de santé autorisé à le faire.

4.5. Coût

Aujourd'hui, Buvidal[®] et Sixmo[®] ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie en France. Cela signifie que le prix est libre et défini par le laboratoire qui le produit. C'est donc un frein pour mettre en place ces nouveaux traitements.

L'ordre de grandeur de prix pour l'introduction en traitement hebdomadaire est entre 80 et 90 € et celui pour un traitement d'entretien mensuel est compris entre 360 et 400 €. Buvidal[®] est donc un médicament onéreux, surtout comparé à la buprénorphine sublinguale[63]. Le financement peut alors être un frein pour les hôpitaux ou les CSAPA, mais il peut y avoir des prises en charges exceptionnelles par les ARS. S'il était amené à être remboursé par l'assurance maladie, le prix serait inévitablement tiré vers le bas pour s'approcher du prix des autres traitements mais cela permettrait d'élargir son accès.[62]

L'impact budgétaire de l'utilisation de la buprénorphine à libération prolongée en milieu carcéral a été analysée après 2 ans de pratique au centre pénitentiaire de Villeneuve-lès-Maguelone [64] : Environ 10% de la population carcérale française a un MSO en 2020 soit 7000 patients. La dispensation quotidienne des MSO pour assurer la délivrance, l'administration et la sécurisation des MSO impliquent des ressources en personnel importantes et nécessite d'avoir du temps. Les différentes dépenses mises en évidence sont l'achat et l'administration des MSO, les hospitalisations liées aux mésusages, les coûts liés aux overdoses en sortie de prison, le coût du personnel mobilisé. Le coût moyen par patient a ainsi été calculé, que l'on peut retrouver dans le tableau suivant :

	Buvidal [®]	Buprénorphine-naloxone (Olanicque)	Méthadone sirop
Coûts achat traitement (Prix UnVHA)	4320	1291	482
Personnel (grille APN) soignier bruts chargés (présentation, gestion administrative, dispensation)	69	4391	2179
Mésusage en prison	0	2561	0
Overdoses à la sortie	53	264	264
Total	4435	8508	2924

Tableau 16 Répartition du coût annuel par patient selon le traitement utilisé

La BAP est le traitement le plus coûteux à l'achat mais en prenant compte la globalité des coûts, elle s'avère être la plus économique. Le montant est près de deux fois moins élevé qu'en cas de traitement de buprénorphine-naloxone. Il y a cependant un surcoût par rapport à un traitement à base de méthadone mais on économise du temps en personnel infirmier et pharmaceutique. Ce temps épargné peut être utilisé pour faire de l'éducation à la santé et de la prévention par exemple. [64]

Les coûts théoriques d'une délivrance supervisée d'un traitement par buprénorphine sublinguale et de buprénorphine d'action prolongée ont également été estimés en CSAPA, au centre hospitalier Charles-Perrens.[57]

Il a été constaté que le coût d'achat de la BAP est élevé et cela peut freiner les instaurations de ce traitement. L'étude a comparé les coûts annuels théoriques de l'utilisation de la buprénorphine sublinguale avec une délivrance supervisée optimale et ceux d'un traitement mensuel par BAP. Trois postes de dépenses ont été identifiés : l'achat du médicament, les ressources humaines et le transport des patients.

	Posologie unitaire (mg)	Prix unitaire hors taxes (€)	Posologie d'administration (mg)	Coût par administration (€)	Coût annuel hors taxes (€)
Buprénorphine générique sublinguale	2	0,15	2	0,15	54,79
	6	0,38	6	0,38	138,8
	8	0,45	8	0,45	164,36
	12	-	2 x 6 mg	0,76	277,59
	18	-	3 x 6 mg	1,14	416,39
	24	-	3 x 8 mg	1,35	493,09
	26	-	(3 x 8 mg) + 2 mg	1,5	547,88
	32	-	4 x 8 mg	1,8	657,45
Buvidal®	Mensuel	360	64, 96, 128 ou 160	360	4320

Tableau 17 Coût d'acquisition des traitements par buprénorphine sublinguale et dépôt sous-cutané

La BAP est donc en moyenne 6,5 à 26 fois plus chère que la buprénorphine sublinguale selon la posologie initiale.

	Dosages de buprénorphine (mg)	Coût annuel d'acquisition des traitements (€)	Coût annuel estimé du personnel infirmier (€)	Coût annuel estimé pour l'établissement hospitalier (€)	Coût annuel estimé des transports (€)	Coût annuel global estimé pour la collectivité (€)
Buprénorphine générique SL	8	164,36	3433,35	3597,7	19299,81	22897,51
	12	277,59	3433,35	3710,9	19299,81	23010,75
	18	416,39	3433,35	3849,7	19299,81	23149,55
	24	493,09	3433,35	3926,4	19299,81	23226,25
	26	547,88	3433,35	3981,2	19299,81	23281,04
	32	657,45	3433,35	4090,8	19299,81	23390,61
Buvidal® mensuel	64, 96, 128 et 160	4320	112,80	4432,80	630,08	5066,8

Tableau 18 Coût annuel global de la prise en charge d'un patient au CSAPA

Le coût global pour les collectivités sera alors 4,6 fois moins cher pour un patient traité par BAP mensuelle que pour un patient traité quotidiennement par buprénorphine sublinguale. L'étude montre donc qu'il ne faut pas se limiter au coût brut du médicament mais prendre l'ensemble de la prise en charge d'un TSO.[57]

CONCLUSION

Depuis la mise en place de traitements substitutifs aux opioïdes, notamment grâce à la politique de réduction des risques et la découverte de la buprénorphine, la prise en charge des patients présentant une dépendance aux opioïdes a été améliorée. Les dernières années, la place de la buprénorphine a évolué au sein des MSO : parmi les formes classiques de comprimés et le fameux Subutex[®], des formes implantables ou injectables à libération prolongée ont vu le jour. Les profils de patients pouvant adopter ces dernières formes se précise progressivement. Elles pourraient ainsi être adaptées pour les patients stabilisés par un traitement de buprénorphine sublinguale, pour les patients ayant une addiction aux opioïdes antalgiques de prescription ou bien dans le milieu carcéral. Ces nouveautés présentent chacune des avantages et des inconvénients, tant du point de vue du patient que des professionnels de santé. Elles peuvent apporter un certain confort aux patients stabilisés en supprimant les prises quotidiennes, et gagner en qualité de vie. Cependant, le choix de ce traitement doit se faire en accord avec le patient qui peut parfois considérer ce traitement comme coercitif et qui doit aussi être conscient des problématiques telle que la gestion de douleurs intenses si cela devait arriver. Le budget est également à prendre en compte et on peut aussi se demander pourquoi autant de médicaments à base de buprénorphine sont commercialisés alors que le nombre de patients ayant recours à un MSO est relativement faible.

La France se distingue en Europe par une proportion majoritaire de prescriptions de buprénorphine sublinguale. Cette place qu'elle occupe peut s'expliquer par son accessibilité facilitée liées aux conditions de prescription et de délivrance. On peut se demander si une ouverture des prescriptions de BAP aux médecins généralistes ainsi qu'une prise en charge par l'Assurance Maladie permettraient d'élargir l'accès à ces nouveaux traitements. [51] On pourrait même penser dans le futur à une injection éventuelle en pharmacie puisque les missions du pharmacien évoluent régulièrement et des actes d'injections vaccinales ont déjà lieu en officine par exemple, et qu'il a déjà sa place dans la réduction des risques. [62] On pourrait peut-être être amené à évaluer la pertinence des médicaments à libération prolongée et voir émerger ce type de formulation dans d'autres indications telle que la dépendance à l'alcool avec un implant à base de nalméfène.[65]

BIBLIOGRAPHIE

- [1] C. E. E. C. trente-huitième session OMS, « Le problème mondial de la drogue sous l'angle de la santé publique, y compris dans le contexte de la session extraordinaire de l'Assemblée générale des Nations Unies sur le problème mondial de la drogue prévue pour 2016 ».
- [2] A. Ndiaye, « Traitements de substitution aux opioïdes en France - BILAN 2023 (OFDT) », mars 2023.
- [3] M. Chappuy *et al.*, « Buprénorphine d'action prolongée : quelles perspectives pour la pratique clinique ? », *Therapies*, p. S0040595720300986, mai 2020, doi: 10.1016/j.therap.2020.05.008.
- [4] « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 7 avril 2023. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_272358/fr/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiacés-place-des-traitements-de-substitution
- [5] « Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT ». Consulté le: 16 septembre 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiacés/>
- [6] A. C.-T. OFDT Thomas Néfau, Éric Janssen, « Héroïne et autres opioïdes », in *Drogues et addictions, données essentielles*, 2019, p. P.136-140.
- [7] Mildeca, « Qu'est-ce qu'une addiction ? » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/quest-ce-quune-addiction>
- [8] M. Reynaud, « 1. Comprendre les addictions : l'état de l'art », in *Traité d'addictologie*, vol. 2e éd., in *Traité*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier, 2016, p. 1-28. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-1.htm>
- [9] OFDT, « SUBSTITUTION AUX OPIACÉS - Synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France ». juin 2003.
- [10] « OFDT Indicateurs et tendances - Cadre légal et dispositifs », 2002.
- [11] I. Giraudon et P.-Y. Bello, *Regards sur l'ecstasy: et d'autres produits de synthèse en France analyse de la base du système d'identification national des toxiques et des substances (SINTES) de 1999 à la fin du premier semestre 2002*. Paris: OFDT, 2003.
- [12] Xavier Laqueille, Alain Dervaux, *Traité d'addictologie*, 2e éd., vol. p. 707-711. in *Traité*, vol. p. 707-711. Paris: Lavoisier-Médecine sciences, 2016.
- [13] R. Torrents et N. Simon, « 100. Pharmacologie des opiacés, de la cocaïne et des amphétamines », in *Traité d'addictologie*, vol. 2e éd., in *Traité*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier, 2016, p. 701-706. Consulté le: 25 février 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/traite-d-addictologie--9782257206503-p-701.htm>
- [14] R. Maldonado, « Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues », *Annales Pharmaceutiques Françaises*, vol. 68, n° 1, p. 3-11, janv. 2010, doi: 10.1016/j.pharma.2009.12.001.
- [15] Site du Collège National de Pharmacologie Médicale, « OPIACÉS : LES POINTS ESSENTIELS ». Consulté le: 21 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/opiacés-les-points-essentiels>
- [16] Mildeca, « Que nous dit la science des addictions ? » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/que-nous-dit-la-science-des-addictions#:~:text=Le%20circuit%20de%20la%20récompense,eux%20peut%20générer%20l'addiction>
- [17] Fédération pour la recherche sur le cerveau, « LES ADDICTIONS ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/les-addictions/>
- [18] X. Laqueille et A. Dervaux, « 101. Addiction aux opiacés : clinique et complications », in *Traité d'addictologie*, vol. 2e éd., in *Traité*, vol. 2e éd., Cachan: Lavoisier, 2016, p. 707-711. doi: 10.3917/lav.reyna.2016.01.0707.
- [19] Corbeil-Essonnes. *Addictions - Un trouble de la préférence de choix (Conférence)*, (20 janvier 2022).
- [20] A. C.-T. É. J. F. G. OFDT, « Profils et pratiques des usagers reçus en CAARUD en 2019 ». décembre 2020.
- [21] Centre d'évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance Addictovigilance, « Décès en

Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances - Principaux résultats enquête DRAMES 2017 ». 2017.

[22] Cespharm, « *reduction-des-risques-et-des-dommages-dans-le-champ-de-l-addiction-aux-opioides-document- professionnel.pdf* ». janvier 2023.

[23] L. Karila et A. Benyamina, « Traitements de substitution aux opiacés et réduction des risques et des dommages », *Les Items de la Revue du praticien*, déc. 2022.

[24] « Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution », *La Presse Médicale*, vol. 33, n° 18, p. 41-47, oct. 2004, doi: 10.1016/S0755-4982(04)72381-7.

[25] Cespharm, « LE PHARMACIEN D'OFFICINE ACTEUR DE LA REDUCTION DES RISQUES ET DES DOMMAGES - fiche de synthèse ». janvier 2023.

[26] *Article Annexe 31-2 - Code de la santé publique*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006908109#:~:text=Lorsque%20des%20usagers%20de%20drogue,stup%C3%A9fiants%20illicites%20pendant%20ces%20activit%C3%A9s.

[27] M. Jauffret-Roustide, « Acceptabilité et techniques d'appropriation par les usagers des outils de réduction des risques liés à l'injection – évaluation du Steribox ®: », *Psychotropes*, vol. Vol. 23, n° 2, p. 87-109, sept. 2017, doi: 10.3917/psyt.232.0087.

[28] Direction générale de la santé, « Les nouvelles trousse de prévention destinées à la réduction des risques ».

[29] *Kit Expert'*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.edec-france.fr/en/product/kit-exper-1ml-associatif-conditionnement-par-16/>

[30] *Article R4235-5 - Code de la santé publique*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913655

[31] *Article R4235-6 - Code de la santé publique*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913656

[32] ANSM, « RCP - Méthadone ». [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R>

[33] A.-C. Brisacier, « Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes » Mise à jour septembre 2020 - OFDT », sept. 2020.

[34] OFDT, Drogues-Info-Service, « Buprenorphine Haut Dosage ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Buprenorphine-Haut-Dosage-BHD>

[35] « RCP - Subutex ». [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68945058&typedoc=R>

[36] S. Robinet, M. Benslimane, P. C. Lançon, D. R. Lopez, et D. E. de BERNARDIS, « Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! ».

[37] A. Audinet, A. Nguyen, et P. Villéger, « La buprénorphine/naloxone, une alternative dans la dépendance aux opiacés », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 53, n° 539, p. 37-41, oct. 2014, doi: 10.1016/j.actpha.2014.08.008.

[38] « RCP Suboxone ». [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64381336#>

[39] « Surdosage aux opioïdes : VENTIZOLVE, nouvelle spécialité de naloxone disponible sans ordonnance ». Consulté le: 7 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30553-surdosage-aux-opioides-ventizolve-nouvelle-specialite-de-naloxone-disponible-sans-ordonnance.html>

[40] « RCP Narcan ». [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64117646&typedoc=R>

[41] HAS, « AVIS COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - 10 MARS 2021 ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244165/fr/buvidal-buprenorphine#smr

[42] ANSM, « OROBUPRÉ® (BUPRÉNORPHINE) 2 MG & 8 MG LYOPHILISAT ORAL », juin 2018.

[43] « Zubsolv : médicament hybride de Suboxone - 25/05/2023 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr ». Consulté le: 7 avril 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-socio-professionnelles/zubsolv->

- medicament-hybride-de-suboxone.html#:~:text=Le%20laboratoire%20Accord%20Healthcare%20met,%2C%20une%20d%C3%A9sint%C3%A9gration%20plus...
- [44] HAS, « COMMISSION DE LA TRANSPARENCE - Avis Zubsolv ». 5 décembre 2018.
- [45] Vidal, « ZUBSOLV comprimé sublingual : association de buprénorphine et de naloxone déclinée en 5 dosages ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/30189-zubsolv-comprime-sublingual-association-de-buprenorphine-et-de-naloxone-declinee-en-5-dosages.html>
- [46] Accord healthcare, *Zubsolv*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.accord-healthcare.com/ie/product/zubsolvv-buprenorphine-naloxone>
- [47] D. Touzeau, F. Pascuttini, E. B. de Siquera, et A. Deschenau, « Buprénorphine à action prolongée, un nouveau souffle pour la prise en charge des usagers d’opioïdes ? », *MISE AU POINT*.
- [48] D. F. Joabsson, « FluidCrystal – a new lipid liquid crystal based LAI technology validated by recent product approvals ».
- [49] Camurus, « Fiche Complète Buvidal ». octobre 2023.
- [50] M. Frost *et al.*, « Long-term safety of a weekly and monthly subcutaneous buprenorphine depot (CAM2038) in the treatment of adult out-patients with opioid use disorder », *Addiction*, vol. 114, n° 8, p. 1416-1426, août 2019, doi: 10.1111/add.14636.
- [51] F. Vorspan *et al.*, « What place for prolonged-release buprenorphine depot-formulation Buvidal® in the treatment arsenal of opioid dependence? Insights from the French experience on buprenorphine », *Expert Opinion on Drug Delivery*, vol. 16, n° 9, p. 907-914, sept. 2019, doi: 10.1080/17425247.2019.1649252.
- [52] M. R. Lofwall *et al.*, « Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial », *JAMA Intern Med*, vol. 178, n° 6, p. 764, juin 2018, doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1052.
- [53] Vidal, « Dépendance aux opioïdes : BUVIDAL, buprénorphine en solution injectable à libération prolongée ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/28105-dependance-aux-opioides-buvidal-buprenorphine-en-solution-injectable-a-liberation-prolongee.html>
- [54] Vidal, *Buvidal*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/buvidal-96-mg-sol-inj-lp-197374.html>
- [55] I. Merah, M. Chappuy, D. Ragonnet, C. Icard, et B. Rolland, « Retour d’expérience des premières utilisations du Buvidal® : une série de cas », *MISE AU POINT*.
- [56] L. Micheletti et M. C. Noury, « La mise en place de la buprénorphine à libération prolongée au CSAPA Liberté : retour d’expérience ».
- [57] M. Férey *et al.*, « Estimation des coûts théoriques d’une délivrance supervisée d’un traitement par buprénorphine sublinguale et de buprénorphine d’action prolongée en CSAPA au centre hospitalier Charles- Perrens », *MISE AU POINT*.
- [58] janaburson, *Sublocade*. [En ligne]. Disponible sur: <https://janaburson.wordpress.com/2018/01/15/buprenorphine-monthly-injection-sublocade/>
- [59] B. AVIJIT, « PARENTERAL CONTROLLED DRUG DELIVERY SYSTEMS », 14 mars 2019.
- [60] Accord Healthcare, *Sixmo*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.accord-healthcare.de/praeparate/sixmo-buprenorphin-742mg-implantat>
- [61] « RCP Sixmo ». [En ligne]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62898420#>
- [62] S. Robinet, D. J. Bara, D. M.-C. Flavigny, et P. C. Lançon, « La buprénorphine dans tous ses états ! ».
- [63] SFPC réseaupic, « Psych’actus n°5 ». [En ligne]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2022/07/Psychactus-n°5-Buvidal-Juillet-2022.pdf>
- [64] N. Terrail, S. Baffert, et F. Meroueh, « Analyse d’impact budgétaire de l’utilisation de la buprénorphine à libération prolongée en milieu carcéral ».
- [65] K. Beebe Devarney, « Nalmefene Implant for the Long-Term Treatment of Opioid Use Disorder », Consulté le: 17 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://grantome.com/grant/NIH/UG3-DA047707-01>

MÉDICAMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIOÏDES À BASE DE BUPRÉNORPHINE : ENTRE TRAITEMENTS HISTORIQUES ET NOUVEAUTÉS

-

SUBSTITUTIVE OPIOID MEDICATIONS BASED ON BUPRENORPHINE: BETWEEN HISTORICAL TREATMENTS AND NEW TREATMENTS

Résumé :

Les cinquante dernières années ont été marquées par une évolution de la politique en ce qui concerne les usagers de drogues. Après expérimentation, des médicaments substitutifs aux opioïdes trouvent pleinement leur place en obtenant des AMM prévues dans ce cadre-là. L'émergence de maladies dans les années 80 a incité à mettre en place une politique de réduction des risques, et grâce à la découverte de la buprénorphine et la commercialisation du Subutex® en 1996, la prise en charge de patients dépendants a été améliorée. D'autres médicaments contenant de la buprénorphine per os ont vu le jour ensuite notamment dans le but de faciliter la prise du comprimé ou d'adapter la posologie plus facilement. Des médicaments contenant de la buprénorphine à libération prolongée ont récemment été commercialisés sous forme d'injection ou d'implant ce qui peut être très intéressant pour les patients stabilisés ou dans le milieu carcéral. Cela permet de s'affranchir d'un traitement quotidien mais le coût du traitement et la gestion de la douleur sont à prendre en compte. Leurs places seront à préciser à l'usage dans les années qui viennent puisque les stratégies thérapeutiques sont en constante évolution.

Abstract:

The last fifty years have been marked by an evolution in drug policy. After experimentation, opioid substitution medications have found their place by obtaining marketing authorizations intended within this framework. The emergence of diseases in the 1980s prompted the implementation of a harm reduction policy, and thanks to the discovery of buprenorphine and the marketing of Subutex® in 1996, the management of dependent patients has been improved. Other medications containing buprenorphine in oral form have since been developed, notably with the aim of facilitating tablet intake or adjusting dosage more easily. Medications containing extended-release buprenorphine have recently been marketed in the form of injection or implant, which can be very interesting for stabilized patients or those in custodial settings. This allows you to avoid daily treatment, but the cost of treatment and pain management need to be considered. Their roles will need to be clarified in practice in the coming years since therapeutic strategies are constantly evolving.