



Symposium SAF

Médicaments et addictions : objet technique et objet social

Medications and addiction: technical and social aspects

C'est dans le cadre des huitièmes rencontres THS 8, qui se sont tenues pour la première fois cette année à Biarritz, que la Société d'addictologie française (SAF) a consacré un symposium sur le thème des traitements médicamenteux des addictions. Sous la présidence des Prs Jean Tignol et Boyan Christophorov et coordonné par Didier Touzeau.



Les médicaments "anti-addictifs" ont contribué à bouleverser le champ des toxicomanies et permis d'envisager celui des conduites addictives pathologiques.

Le médicament est donc bien plus qu'un simple outil pharmacologique.

Objet social, il a permis de justifier de nouvelles orientations des politiques publiques en permettant de mettre en avant des objectifs de santé crédibles.

Objet technique, il a suscité l'intérêt de l'industrie pharmaceutique qui avait peu investi dans ce domaine. Il a bénéficié des progrès

de la neurobiologie qui a fourni des pistes explicatives de ses modes d'action. Des médicaments différents selon les drogues sont utilisés mais dans le cadre de stratégies thérapeutiques identiques (maintenance, sevrage partiel...). Les réglementations ont dû s'adapter (statut des stupéfiants) ; proposer des modifications bénéfiques pour tous les malades (douleur, pharmacovigilance et plan de gestion des risques).

Objet relationnel, il s'est "naturellement" inscrit dans la relation médecin-patient, outil d'un étayage plus solide, laissant une place à la prise en charge cognitivo-comportementale sans pour autant justifier l'abandon des ap-

Autour de la table

- ▶ **Florence Noble** (INSERM U266) : Les apports de la neurobiologie dans le développement des pharmacothérapies.
- ▶ **Ivan Berlin** (SFT) : À propos d'un nouveau médicament des addictions (la varénicline).
- ▶ **Isabelle Feroni** (ORS PACA/INSERM U379) : Le médicament entre objet social et objet technique (la buprénorphine).
- ▶ **Maria Boulos** (AFSSAPS) : Aspects médicaux légaux et réglementaires de la gestion des risques.
- ▶ **Jérôme Lacoste** : Aspects relationnels et psychologiques.
- ▶ **Aimé Charles-Nicolas** (CHU de Fort-de-France) : Conclusion.

proches psychodynamiques et phénoménologiques.



Rapport 2006 sur les drogues et les toxicomanies : répression en hausse

Selon le dernier rapport 2006 de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT), les condamnations pour infractions à la législation sur les stupéfiants, en particulier chez les automobilistes, ont fait un bond en avant significatif : 6 085 condamnations pour conduite sous l'empire de substances illicites, seules ou en association avec l'alcool, en 2005, versus 601 en 2004. On a dénombré également 13 104 condamnations pour usage (soit une hausse de plus de 55 % en un an !), lesquelles représentent 36 % de la totalité des infractions à la législation des stupéfiants.

Parallèlement, les prises en charge, qui couvrent encore moins de la moitié des consommateurs d'opiacés, concernent **65 000 usagers de drogues**. On compte actuellement 209 centres ambulatoires, 41 centres avec hébergement collectif et 16 centres en milieu pénitentiaire, auxquels s'ajoutent, pour les personnes incarcérées, 5 unités de soins destinées aux sortants à titre expérimental et 3 centres de cure ambulatoire en alcoologie. Entre 605 et 668 millions d'euros auraient été consacrés en 2005 aux pathologies en lien avec l'abus de drogues illicites (285 millions dépensés par l'hôpital, 360 millions par la médecine de veille).

Confirmation de la tendance déjà relevée au cours du rapport précédent, le nombre des consultants pour consommation problématique de cannabis est devenu très conséquent dans les 266 centres de soins spécialisés en toxicomanie (CSST) puisque près de la moitié des primo-consultants, soit 47 %, venaient pour des problèmes de cannabis, contre 41 % pour des problèmes d'opiacés et 6 % de cocaïne. Il faut dire que, dans 29 % des cas, une injonction de la police était à l'origine de la consultation contre 26 % en 2005.

Enfin, si **85 000 patients sont sous buprénorphine haut dosage, 16 000 sous méthadone** et, si tout le monde s'accorde à dire que la substitution a largement contribué à faire chuter la mortalité par surdosage (de 90 % depuis 1995 !), elle y participe un peu aussi, selon l'Afssaps : en 2004, son **"implication concernait 38 % des décès avec, en particulier l'identification de la méthadone dans plus des trois quarts des cas"**. L'OFDT souligne, par ailleurs, l'importance du marché parallèle de la buprénorphine haut dosage, **"devenue en 2005, le deuxième médicament à l'origine de falsification d'ordonnances"**, (3 euros le comprimé de 8 mg), particulièrement parmi les jeunes en errance ou les héroïnomanes en provenance de l'Europe de l'Est.



La buprénorphine haut dosage “analyseur” de l’action publique ⁽¹⁾

High dose buprenorphine case an “analysor” of public health action

I. Feroni*

Mots-clés : Buprénorphine, Addictions, Médicament, Politique publique, Coûts, Régulation.

Key words: Buprenorphine, Addictions, Medicines, Public health policy, Costs, Regulation.

Premier médicament de substitution de la dépendance aux opiacés (MSO) autorisé en France en prescription de ville, la buprénorphine haut dosage est l’objet, depuis 1995, de multiples dispositifs d’encadrement destinés à prévenir ses mésusages. Il constitue un excellent analyseur des processus contemporains de régulation des médicaments susceptibles d’entraîner des risques individuels élevés, usages abusifs, détournements ou encore “fuites” hors du contexte de soin vers celui du marché des drogues. L’encadrement de la buprénorphine haut dosage mobilise des principes d’action qui, loin d’être exclusivement sanitaires (la politique de réduction des risques) ou thérapeutique (la clinique de l’addiction), relèvent de la prévention des usages sociaux non souhaités du médicament, ou de la gestion de l’ordre public (prévention du trafic de stupéfiants). Plus récemment, la gestion des coûts économiques du traitement et les préoccupations de sécurité relatives aux médicaments à risque ont rendu le modèle de régulation initial plus complexe et lui ont fourni des nouveaux outils.

This article aims to analyse the public policies through which buprenorphine, the major French medicine used to treat opiate addiction, is regulated. This medicine is a subject of hard debates from the half nineties inside medical and political arenas. This case allows us to understand the management models of “sensitive medicine”, or pharmaceuticals prone to misuse or abuse. The public regulation framework of buprenorphine is a mix of various public action logics which not only refers to health aims promotion (as harm reduction) or to medical concerns (as addiction medicine), but also to prevention of social damages or public security management through fight against illegal drug use. More recently cost control by health insurance agency and safety management of “sensitive medicines” become new aims and give new tools to public policies.

La buprénorphine haut dosage est l’objet, depuis 1995, de multiples mesures d’encadrement où se sont succédé ou ont coexisté initiatives professionnelles et initiatives d’État, mesures “souples” et sanctions, règles formelles et informelles. La régulation publique de la buprénorphine haut dosage a,

par ailleurs, mobilisé des principes d’action divers et contradictoires qui, loin de relever exclusivement d’une logique de santé publique (prévention de l’épidémie à VIH, mais aussi prévention de l’usage de médicaments stupéfiants), renvoient à des rationalités sociales (accès aux soins, insertion des usagers de drogues), voire de gestion de l’ordre public (prévention du trafic). L’intervention au cours des dernières années de nouveaux acteurs tels que l’assurance maladie et l’introduction concomitante de rationalités

médico-économiques, ont rendu plus complexe, voire brouillé, la lisibilité des priorités publiques à l’égard du médicament comme du modèle de régulation dans son ensemble.

Vers un système triangulaire

L’analyse du parcours de la BHD et ses crises, a permis la lecture sous une forme condensée, des choix publics français en matière de traitement médical de la toxicomanie (2), illustre également, sur un plan plus général, la variété de problèmes posés à l’action publique par les médicaments situés à la “frontière” entre usage thérapeutique et “détourné”. Le cas buprénorphine haut dosage constitue pour cette raison un excellent analyseur des processus contemporains de régulation des médicaments susceptibles d’entraîner des risques individuels élevés d’usages abusifs, de détournements ou encore de “fuites” hors du contexte médical vers le marché des drogues. Le cas de la buprénorphine haut dosage met aussi en exergue la forte dépendance des modèles d’encadrement public des médicaments de substitution, à facteurs structurels exogènes au champ thérapeutique des addictions, tels que l’organisation du système de santé français lui-même. L’histoire de la buprénorphine haut dosage s’inscrit, de ce point de vue, dans une décennie de transition. Celle-ci est marquée par le passage d’un mode de gouvernance du système de santé, liant étroitement l’État et la profession médicale, et marquée par une forte autonomie de celle-ci, vers un **système triangulaire** élargi à l’**assurance maladie** et marquée par une remise en cause de l’autonomie des professionnels de santé. Dans une perspective de réflexion sur la reconfiguration actuelle de l’offre de traitements de substitution de la dépendance aux opiacés, l’analyse du modèle “public” (3) de régulation de la buprénorphine haut dosage permet d’éclairer la variété des enjeux en tensions, l’enchâssement des niveaux d’action publique, posé également les nouvelles contraintes formelles dans lesquels ils sont pris.

Les années 1990 : classement et vigilance

L’encadrement du médicament est organisé à ses débuts autour du double principe du classement du médicament (permettant de régler ses conditions de délivrance) et de l’appel à la vigilance des professionnels de santé (sous la forme novatrice, au milieu des années

* Sociologue, maître de conférences, université de Nice Sophia-Antipolis, INSERM UMR 379, Observatoire régional de la santé Provence-Alpes-Côte d’Azur (Marseille).

quatre-vingt dix, du réseau de soin). Du point de vue légal, la buprénorphine haut dosage jouit d'un statut "sécant", qui fait simultanément de lui un médicament psychotrope, assimilé à un médicament stupéfiant pour ses règles de prescription. Le médicament fait, par ailleurs, l'objet de dispositifs de surveillance dans le cadre de la pharmacovigilance, communs à l'ensemble des médicaments susceptibles de détournement.

Parallèlement, le texte d'AMM, qui préconise un suivi global, psychologique et social, des patients, appelle à la mise en œuvre d'une surveillance croisée des patients par le médecin prescripteur et le pharmacien.

La régulation du dispositif de la mise à disposition de la buprénorphine haut dosage va faire appel, dans les premières années de mise à disposition du traitement, aux dispositifs classiques d'encadrement des professionnels de santé. Les pratiques médicales jugées hors AMM et le multi-recours médical des patients désignés sous le terme de "nomadisme", suscitent, le cas échéant, l'intervention de l'assurance maladie auprès du prescripteur et du patient. Les déviations globales font l'objet de rappels à la règle par "lettres" (les *dear doctors letters*) aux professionnels de la part des ordres professionnels dès 1997 et par l'Afssaps à partir de 1999. Motivé par les constats réitérés de mésusages du traitement (désignation qui englobe tant l'injection du médicament, l'utilisation à des dosages supratherapeutiques, que l'usage du médicament en tant que produit stupéfiant), ces lettres aux professionnels vont se limiter à rappeler les dosages préconisés par l'AMM et la nécessaire collaboration médecin-pharmacien. Ce type d'encadrement traduit la volonté d'une régulation "souple" de la pratique de prescription, écho d'une priorité publique centrée avant toutes choses sur l'augmentation de l'accessibilité du traitement. Parallèlement, les *dear doctors letters* participent d'un modèle de régulation caractérisé tout à la fois par le contrôle exercé par les tutelles et simultanément par une forte délégation de l'organisation de l'offre de soins à la profession médicale, caractéristique globale du système de santé français jusqu'à la fin des années quatre-vingt dix.

Collaboration médecins-pharmaciens

Face aux multiples constats de mésusages, des rappels de la nécessaire collaboration entre médecins et pharmaciens seront régulièrement réitérés par les tutelles. Deux ans après l'autorisation du traitement, la Direction générale de la Santé, l'ordre national des

médecins et celui des pharmaciens, rédigent des recommandations à l'attention des professionnels qui reprennent l'essentiel du texte de l'AMM. En 1999, l'Agence française de sécurité des produits de santé (Afssaps) (4), créée l'année précédente, rappelle ces recommandations par une lettre aux prescripteurs. La même année, le carnet à souches est remplacé par l'ordonnance sécurisée, désormais obligatoire pour la prescription des stupéfiants ou des produits qui lui sont assimilés, comme la buprénorphine haut dosage.

En 2001, une commission diligentée par l'Afssaps et la DGS envisage l'inscription obligatoire du nom du pharmacien sur l'ordonnance (5). Cette mesure, envisagée à plusieurs reprises, ne verra pas le jour malgré plusieurs projets de décrets allant dans ce sens.

Les années 2000 : régulation médico-économique

Elles sont marquées par la redéfinition des configurations organisationnelles d'encadrement de la buprénorphine haut dosage et un nouveau partage des compétences entre acteurs publics. Le mode de régulation des tutelles publiques marque une nette inflexion à partir de l'année 2003. Dans le contexte de critiques politiques réitérées à l'égard du détournement du médicament, la DGS sollicite auprès de l'ANAES la rédaction de recommandations professionnelles par des experts. Cette initiative vise à cadrer les limites des usages thérapeutiques de la buprénorphine haut dosage et les conduites à tenir face à ses déviations. Parallèlement, les professionnels organisent une conférence de consensus médicale, également placée sous l'égide de l'ANAES, qui aboutira en 2004 (6) à la définition des stratégies thérapeutiques en matière de substitution. Initiative séparée de celle des pouvoirs publics, elle entend marquer l'achèvement du processus de normalisation médicale du traitement et dessiner l'évolution de la politique de substitution à venir.

Dans le même temps, l'assurance maladie devient un acteur clé du système de contrôle des pratiques professionnelles et des mésusages du médicament. Son action se décline à plusieurs niveaux et conjugue l'information sur le détournement, l'expérimentation de nouvelles formes de relations thérapeutiques et la définition de standards de référence. L'acteur public se complexifie, avec une visibilité plus marquée des agences sanitaires (AFSSAPS, ANAES) qui prennent en charge la mise en forme des recommandations professionnelles,

le rappel des règles, voire la définition d'un système de surveillance global des usages détournés du médicament. Les procédures d'encadrement changent et voient le remplacement du modèle de contrôle juridico-professionnel antérieur par un modèle d'encadrement multi-niveaux et pluridimensionnel. Celui-ci combine des principes de gouvernance contemporains tels que les standards de pratique, l'utilisation de normes écrites, la contractualisation des usagers comme des professionnels et la mise en œuvre de systèmes d'information sur les usages détournés du médicament. À la fin des années quatre-vingt dix, la buprénorphine haut dosage devient l'un des premiers produits remboursés par l'assurance maladie (7).

Les mésusages, repérés principalement par les pratiques de multi-recours médical, de poly-prescriptions et de dosages supérieurs aux indications de l'AMM, vont faire l'objet d'une vigilance particulière de la part des caisses, de tentatives de dénombremens et d'expériences locales de suivi individualisé. La CNAMTS s'associera d'ailleurs à la DGS en 2003 pour demander à l'ANAES des recommandations à l'égard des mésusages des traitements de substitution.

L'existence d'un détournement du produit sur le marché noir et les pertes financières associées, vont donner lieu, en 2004, à la mise en œuvre d'un plan d'ensemble (8) qui va systématiser et prolonger ces différentes initiatives. Il met en place un dispositif de fidélisation nominatif, par un contrat de soins tripartite signé entre le patient, le médecin et le médecin-conseil de la caisse. L'instauration d'un protocole de soins est testé à titre expérimental dans certains départements dans la perspective de leur extension. L'encadrement plus étroit, voire individualisé, des patients substitués à la buprénorphine haut dosage, comme de leurs médecins a été rendu possible par les faits suivants : la mobilisation de principes issus de la maîtrise des dépenses de santé inscrite dans la loi de réforme de l'assurance maladie de 2004, la prévention des gaspillages et des abus, la mise en œuvre du "parcours de soins coordonné", l'opposition de standards de pratique aux professionnels.

La gestion des risques

En 2007, l'initiative publique en matière d'encadrement du MSO se poursuit dans le cadre de nouveaux dispositifs de surveillance des médicaments sensibles. Dans le contexte de l'octroi de l'AMM aux génériques de la buprénorphine, ce médicament



va être l'objet au printemps 2007, de la mise en œuvre d'un plan de gestion des risques. Ce dispositif nouveau, mis en place par l'AFSSAPS en 2005, concerne les médicaments ayant un potentiel d'abus, de détournements ou qui posent des problèmes particuliers de sécurité d'emploi ou appellent des précautions de prescription. Passant d'un principe de surveillance *ex-post* à un principe de surveillance élargie organisé *ex-ante*, le plan de gestion des risques instaure une veille permanente sur les médicaments "sensibles" dès leur mise sur le marché.

Les spécialités à base de buprénorphine (incluant la buprénorphine haut dosage et ses génériques autorisés en 2007) ont été parmi les premiers médicaments à bénéficier de ce dispositif qui prévoit des conditions de sécurité renforcée du stockage et une pharmacovigilance accrue (voir article suivant, "Plan de gestion des risques : aspects spécifiques de la pharmacodépendance").

L'action publique a expérimenté

Du point de vue de l'action publique, la buprénorphine haut dosage apparaît simultanément comme un stupéfiant, relevant à ce titre des politiques publiques de prévention de la toxicomanie, un traitement médical, objet d'initiatives professionnelles, un instrument de réduction des risques relevant d'une politique sanitaire de prévention épidémique, un produit de santé dont les conditions d'accès sont définies par les autorités administratives et, enfin, un objet de coûts pour la collectivité.

L'évolution du modèle de régulation public de la buprénorphine haut dosage est marquée par le changement de configuration de ces différents registres de significations. Alors que l'affirmation de la priorité des objectifs sanitaires (prévention du VIH et des hépatites) semblent s'atténuer au début des années 2000, les enjeux sécuritaires (prévention du trafic de drogues) et économiques se font plus présents. Allant à l'encontre de l'autonomie des pratiques cliniques, comme du libre choix des professionnels par les patients, les actions publiques permettent l'introduction de cadres d'exercice et de soins contraignants au nom du nouvel impératif collectif que constitue la maîtrise des dépenses de santé et de l'exigence accrue de sécurité à l'égard des produits de santé.

En définitive, dans le cas de la buprénorphine haut dosage, l'action publique peut être considérée comme "expérimentatrice". Le

Tableau. Évolution des mesures d'encadrement de la buprénorphine haut dosage par les tutelles publiques.

Les mesures réglementaires	Le contexte
<ul style="list-style-type: none"> ▶ Juillet 1995 : AMM de la buprénorphine haut dosage. <i>Recommandation du travail en réseau et du lien médecin pharmacien.</i> ▶ Février 1996 : disponibilité de la buprénorphine haut dosage ▶ 1997 : rappel de l'AMM par les ordres professionnels des médecins et des pharmaciens. ▶ 1999 : rappel de l'AMM par l'AFSSAPS. ▶ 1999 : ordonnances sécurisées. ▶ 2003 : rappel de l'AMM par AFSSAPS. ▶ 2004 : ANAES : recommandations professionnelles à l'égard des mésusages des TSO ▶ 2004 : ANAES et FFA : conférence de consensus "Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. ▶ 2004 : plan de l'assurance maladie vis-à-vis des TSO. ▶ 2004 : projet de contrat thérapeutique liant patient, médecin et médecin conseil de la CNAMTS. ▶ 2007 : AFSSAPS : plan de gestion des risques concernant la buprénorphine haut dosage (Subutex® et ses génériques). 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Mars 1994 : mise en place de la commission consultative de traitement de substitution. ▶ 2002 : travaux préparatoires à la réforme de la loi de 1970 sur l'usage des stupéfiants. ▶ 2003 : débats parlementaires préparatoires à la loi de l'assurance maladie. ▶ 2006 : affaires de trafics de la buprénorphine haut dosage. ▶ 2007 : AMM générique BHD Arrow et Merck.

cadre de régulation des traitements de substitution n'est pas préexistant à la mise sur le marché du médicament, mais se construit au fur et à mesure des problèmes posés par les différents régimes de signification sociale du médicament ou de leur anticipation par le législateur et les professionnels. Elle apparaît comme un compromis d'intérêts contradictoires et s'inscrit dans un système de santé marqué par d'importantes transformations des modes de gouvernance.

La redéfinition en cours de l'offre de traitements substitutifs par l'élargissement et la graduation de l'offre thérapeutique est néanmoins susceptible de rendre encore plus complexe ce cadre de régulation en introduisant des principes de contrôle répondant aux caractéristiques spécifiques de chaque médicament et ou des populations auxquelles ils sont destinés. ■

Références bibliographiques

1. Cet article s'appuie sur une recherche en cours intitulée "La construction sociale des médicaments, singularité et représentativité du cas de la buprénorphine haut dosage" bénéficiant d'un financement public dans le cadre de l'appel d'offres 2006 MILDT-INCa-INSERM. Un certain nombre de points abordés dans cet article font l'objet d'une version développée dans Feroni I, Lovell A. (2008), "Les dispositifs de régulation publique d'un médicament sensible : le cas du Subutex®, traitement de substitution aux opiacés", *La Revue Française des Affaires Sociales* (1), à paraître.
2. Voir les ouvrages d'Henri Bergeron (1999). *L'État et la toxicomanie. Histoire d'une singularité*

française. PUF, et d'Anne Coppel (2002), *Peut-on civiliser les drogues ? De la guerre à la drogue à la réduction des risques*. Paris la Découverte, 2002.

3. Nous entendons par action publique l'ensemble des actions, des dispositifs pratiques (procédures, outils), d'acteurs institutionnels, des règles formelles, d'objectifs, des principes mis en œuvre par l'État et ses organismes, concernant l'accès et la délivrance du médicament, les rapports médecins patients, leur contrôle, les différents types de consommation (thérapeutiques et non) et leur surveillance, la socialisation économique du médicament.

4. La pharmacodépendance constitue l'un des six domaines de vigilance de l'AFSSAPS en matière de veille sanitaire sur les produits de santé destinés à l'homme.

5. Afssaps 2001. Bilan des faits marquants.

6. ANAES et FFA (2004). Conférence de consensus "Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Textes des recommandations. Lyon : Agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé (ANAES) et Fédération Française d'Addictologie (FFA).

7. En 2001, l'assurance maladie a remboursé la buprénorphine à la hauteur de 76 millions d'euros, qui occupait la 11^e place parmi les 100 premiers produits prescrits et remboursés. Source : assurance maladie, Médicam, juin 2002.

8. CNAMTS (2004). *Prise en charge médicale des toxicomanes : un plan d'actions pour renforcer le suivi des patients qui bénéficient d'un traitement de substitution (Subutex®, méthadone)*. Point d'information mensuel, 8 avril 2004. Depuis la mise en œuvre du plan TSO en 2004, 114 procédures pénales ont été engagées, 1285 prises en charge injustifiées ont été suspendues, 6281 personnes ont fait l'objet de mesures d'encadrement renforcées.

9. On pense à la méthadone forme sèche et à la buprénorphine/naloxone.

Plan de gestion des risques : aspects spécifiques de la pharmacodépendance

Risk management plan: specific aspects of dependence and abuse liability

M. Boulos, M. Mallaret, A. Castot, N. Richard*

Mots-clés : Gestion des risques, Pharmacodépendance, Plan de gestion des risques.
Key words: Risk management plan, Pharmacodependence, Risk assessment.

Dans le cadre du renforcement de la surveillance du médicament, un nouvel outil réglementaire, les plans de gestions du risque (PGR), viennent élargir et prolonger la démarche des systèmes actuels de vigilance en permettant une approche anticipatrice et proactive du risque.

A new regulatory tool has been developed, the risk management plan (RMP), that completes and reinforces the current systems by allowing an active approach when monitoring the risk. The risk management plan introduces a real benefit in terms of anticipation and minimisation of the risk related to drugs, specially the risk of dependence and abuse liability. To be effective, the RMP requires cooperation between the pharmaceutical firms, the competent authorities and the national centres of vigilance (the Pharmacovigilance Regional Centres, the Drug Dependence Evaluation and Information Centres, the AntiPoison Centres).

Le dispositif actuel

Elle repose actuellement en France sur un réseau de vigilance spécifique coordonné par l'Afssaps, le réseau des **Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP)**. Les travaux d'évaluation et d'expertise des CEIP préparent ceux de la **Commission nationale des stupéfiants et psychotropes (CNSP)**. Cette commission rend des avis au directeur général de l'Afssaps ou au ministre chargé de la Santé concernant des mesures à préconiser en termes de prévention et de réduction du risque d'abus et de détournement des produits psychoactifs. Les CEIP et la CNSP interviennent notamment dans l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des médicaments lors de nouvelles demandes d'AMM ou d'essais cliniques pour proposer un encadrement approprié du circuit de distribution. En post-AMM, les CEIP et la CNSP réévaluent en continu le rapport bénéfice-risque des médicaments psychoactifs afin d'adapter leurs conditions de prescription et de délivrance.

* Afssaps, 143-147, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis Cedex.



Un nouvel outil

Dans le cadre du renforcement de la surveillance du médicament, un nouvel outil réglementaire, les plans de gestions du risque (PGR), viennent élargir et prolonger la démarche des systèmes actuels de vigilance. Ils permettent une approche anticipatrice et proactive du risque. En effet, depuis le **retrait de la cériavastatine en août 2001**, la réglementation communautaire relative à la surveillance du médicament a évolué. Si la surveillance passive, avec le recueil et la détection des signaux après la mise sur le marché du médicament, reste indispensable, l'approche se modifie progressivement pour s'intégrer dans l'évaluation du risque en pré-AMM. Les plans de gestion du risque, issus de la **directive 2004/27/CE**, proposent toutes les actions qui permettront de mieux connaître le profil de sécurité d'un produit, de détecter et traiter tout signal d'événements indésirables et d'identifier précocement les populations à risque ou les pratiques non conformes au bon usage du médicament.

Ces PGR s'appliquent à tous les aspects du risque associés au médicament. Pour les produits psychoactifs, un aspect particulier doit désormais être intégré dans le PGR : la

pharmacodépendance. La pharmacodépendance et l'abus des médicaments constituent, en effet, un des aspects les plus préoccupants du risque lié aux médicaments psychoactifs puisqu'ils soulèvent, au-delà de la dimension de santé publique et des complications souvent très graves et préjudiciables pour la santé de l'individu, une dimension "criminelle" avec notamment le risque de soumission chimique et de trafic.

L'évaluation du risque

Le plan de gestion du risque est proposé par le laboratoire pharmaceutique, mais sa validation revient aux autorités sanitaires qui assurent également le suivi de ce PGR. Celui-ci comprend deux parties : l'évaluation du risque lié au médicament et celui du besoin et, le cas échéant, le développement d'un plan de minimisation du risque.

En ce qui concerne la pharmacodépendance, la première partie du PGR consistera à évaluer le risque d'abus et de dépendance à partir des données de sécurité non cliniques et cliniques relatives au produit. Les données de sécurité comprennent alors les résultats des "tests d'injectabilité" de la forme pharmaceutique et de dissolution du produit dans différents solvants à différents PH et différentes températures. Les données précliniques sont obtenues à partir de certaines études (auto-administration, procédure de discrimination de produits, sevrage...). Les données cliniques sont issues d'essais cliniques recherchant une dépendance, un syndrome de sevrage, des effets subjectifs ou des comportements de détournement de produits par les patients inclus dans ces essais.

Ces données de sécurité vont alors permettre de déterminer les risques importants avérés ou potentiels, ou les éventuelles informations manquantes pour caractériser le profil de sécurité de ce médicament. Elles sont ensuite complétées par des études épidémiologiques (le plan de surveillance de la pharmacodépendance) qui améliorent la connaissance du risque associé au médicament. En effet, ces dernières sont mises en place afin d'apporter des réponses concernant les pratiques réelles d'usage et de mésusage du médicament, quantifier un risque avéré, mieux caractériser un risque potentiel ou compléter les informations manquantes.

Ce plan de surveillance de pharmacodépendance comprend notamment une surveillance active à travers des réseaux sentinelles,



études observationnelles, essais cliniques ou autres études descriptives. Par exemple : études de sécurité ou d'utilisation permettant de décrire, à travers des questionnaires ciblés, les conditions réelles de commercialisation, de prescription, et d'utilisation d'un produit dans la population générale, ainsi que le contexte clinique, sociale et économique de prise du produit.

Ce plan de surveillance de la pharmacodépendance s'accompagnera systématiquement d'un plan renforcé de pharmacovigilance avec des études qui intègrent également les problématiques de toxicité et les événements indésirables.

Ainsi, dans le cadre d'un PGR demandé par l'Afssaps, une étude d'observation nationale a été mise en place pour les spécialités à base de buprénorphine haut dosage (*Subutex*[®], *Buprénorphine Arrow*[®] et *Buprénorphine Merck*[®]) afin de voir les modalités réelles de prescription et de délivrance de la buprénorphine haut dosage et d'apprécier l'impact de l'arrivée des génériques sur le marché et ses conséquences éventuelles sur le mésusage.

Plan de minimisation du risque

À partir de ces données issues de l'évaluation du risque, la deuxième partie d'un PGR consiste ensuite à évaluer la nécessité de mettre en place des actions additionnelles, voire un plan de minimisation du risque. Sa mise en place est justifiée lorsqu'un risque d'abus ou de détournement a été identifié avec le médicament évalué. S'il est élaboré par l'industriel et validé par les autorités sanitaires, il s'appuie également sur d'autres acteurs principaux : le patient et les professionnels de santé.

En pharmacodépendance, ce plan s'articule principalement autour de la communication, des modalités de prescription et de délivrance, et de la galénique. Le choix d'une ou de plusieurs de ces mesures de minimisation du risque doit alors être adapté à la nature de celui-ci :

► **Le risque lié à la substance** comprend l'induction d'une dépendance suite à une utilisation prolongée, l'escalade des doses et l'éventuelle survenue d'overdose, le don du produit à l'entourage, et l'attractivité galénique à l'origine des incidents mortels, notamment chez les enfants. Pour ce type de risque, la communication est destinée aux professionnels de santé et aux patients. L'information concerne les risques associés

au produit, les règles de bon usage et une incitation à la notification des cas d'abus. Un contrôle de cette information par les autorités sanitaires est nécessaire afin d'éviter toute dérive de caractère commercial ou promotionnel. Les conditions de prescription et de délivrance sont plus ou moins restrictives : prescription sur ordonnance sécurisée, de durée limitée et fractionnée.

La mise à disposition de dosages les plus faibles possibles, l'aspect neutre et la mise en place d'un conditionnement sécurisé (*child proof*...) sont les mesures galéniques adaptées pour ce type de risque.

► **Le risque lié au détournement** concerne le mésusage par des voies autres que celles recommandées pour un usage thérapeutique (*injection, sniff*) et ses conséquences, l'extraction des substances à partir de la formulation, l'usage criminel des médicaments, le trafic et la revente.

Dans ce cas, la communication sera uniquement destinée aux professionnels de santé. Les conditions de prescription et de délivrance sont plus restrictives sans pour autant entraver l'accès des patients aux soins. Ainsi la prescription (*toujours sur ordonnance sécurisée, de durée limitée*) pourrait également être initialisée par l'hospital, réservée aux spécialistes ou à un cadre hospitalier. D'autres mesures peuvent aussi participer à la prévention et la réduction de ce risque, notamment l'inscription du nom du pharmacien sur l'ordonnance ou la mise en place des carnets de suivi pour les patients. En cas de constatation d'usage détourné, les patients pourraient être inclus dans des protocoles thérapeutiques tels que prévus par l'**article L. 324-1 ou L-162-4-2 du code de la Sécurité sociale**.

Lorsque le risque d'abus et de détournement associé au médicament est élevé avec des conséquences graves en termes de santé publique, tout le circuit du médicament, depuis la prescription jusqu'à l'administration doit être contrôlé.

Enfin, les mesures galéniques à appliquer aux médicaments présentant ce type de risque concernent l'ajout d'un agent aversif ou d'un antagoniste pour prévenir les détournements de la forme orale vers la voie parentérale, le développement de pro-drogues ou de formulations à libération prolongée permettant de ralentir l'apparition de l'action centrale et, par conséquent, l'ampleur des effets subjectifs.

► **Le risque de soumission chimique** peut être prévenu en permettant à une victime

potentielle le repérage du produit lors de son introduction dans sa boisson, notamment par l'enrobage des comprimés, l'ajout d'un colorant, d'un agent amer, l'augmentation de la turbidité d'un liquide.

Les dosages unitaires faibles, l'aspect neutre, les conditionnements sécurisés restent recommandés pour ce type de risque.

Un outil évolutif

Suite à l'implantation de ces outils de minimisation du risque, des études appropriées sont mises en place pour évaluer leur impact. En effet, si le profil du risque associé à un produit est amené à se modifier tout au long de la vie du produit, en raison de certains facteurs (apparition de nouvelles données post-AMM, exposition à des populations non testées en pré-AMM), les outils adaptés pour réduire le risque sont également amenés à évoluer. Il est ainsi nécessaire d'en évaluer l'efficacité afin que des actions correctrices adéquates soient entreprises.

Ainsi, les plans de gestions du risque semblent être un outil réglementaire prometteur dans la surveillance et la réduction du risque associé aux médicaments, même si certaines limites sont constatées, notamment dans le cadre des PGR européens qui ne sont pas toujours adaptés à la situation française. En effet, en raison d'une offre thérapeutique différente en France par rapport à d'autres pays européens, ainsi que des pratiques médicales différentes, certains PGR européens nécessitent une adaptation au niveau national, avec des études de sécurité et d'utilisation plus spécifiques de la situation nationale et qui impliquent les réseaux nationaux de vigilance (CEIP, CRPV, CAP) et des mesures de minimisation du risque plus ciblées sur la problématique française.

En conclusion, on peut dire que, malgré certaines limites, un plan de gestion du risque apporte un réel bénéfice en termes de maîtrise et de surveillance du risque, et particulièrement concernant la pharmacodépendance et l'abus des médicaments. À la condition qu'existe une coopération effective entre l'industriel, les autorités sanitaires et les réseaux nationaux de vigilance (CRPV, CEIP, CAP).

Les apports de la neurobiologie dans le développement des pharmacothérapies

Broughts of neurobiology in pharmacotherapies development

F. Noble*

Mots-clés : Traitement, Thérapie, Agoniste, Pharmacodynamie, Pharmacocinétique.
Key words: Treatment, Therapy, Agonist, Pharmacodynamy, Pharmacokinetics.

Si pour certains produits, il existe des moyens thérapeutiques relativement efficaces pour aider les anciens usagers à ne pas "replonger", ce n'est malheureusement pas le cas pour la majorité des produits. Les données cliniques semblent indiquer que les traitements qui paraissent les plus efficaces à l'heure actuelle, relèvent de la stratégie agoniste. C'est le cas de la buprénorphine ou de la méthadone, chez les usagers d'opiacés, ou encore des substituts nicotiques ou de la varénicline dans la prise en charge du tabac. Ce n'est pas surprenant. En effet, les avancées de la neurobiologie nous permettent de dire maintenant que de très nombreux systèmes de neurotransmetteurs sont altérés par la présence répétée des drogues dans le cerveau. Il faut donc agir sur l'ensemble de ces systèmes pour une prise en charge efficace. Actuellement, la façon la plus simple de le faire est d'utiliser des molécules qui sont capables de mimer les effets des drogues.

If for certain drugs of abuse there are some efficient treatments to help the users to remain free of drugs, it is unfortunately not the case for the majority of the products. The clinical data seem to indicate that the most effective treatments at the present time, concern the agonist strategy. It is the case of buprenorphine or methadone, regarding the opiate users, or of the nicotinic substitutes or varenicline in the antitobacco programmes. This is not surprising. We know from the neurobiology that very many systems of neurotransmitters are altered by the repeated presence of the drugs in the brain. Thus it is necessary to act on the whole of these systems for an effective treatment. Currently the simplest way to do it, is to use compounds which are able to "mimic" the effects of the drugs.

Il est certain que lorsque l'on parle d'expériences précliniques, toutes ont des limites. Nous tous, neurobiologistes, sommes convaincus qu'il n'existe pas de modèle parfait répliquant point par point la pathologie complexe des addictions (c'est d'ailleurs le cas dans d'autres pathologies qui ne relèvent pas de mutations génétiques singulières). Néanmoins, malgré les limites qui existent, ces vingt dernières années ont vu se développer un ensemble de modèles animaux présentant des analogies claires et pertinentes, révélant des aspects similaires aux processus complexes menant à une addiction. De plus, l'apport des données obtenues par des approches que l'on peut qualifier d'intégrées (c'est-à-dire associant comportement, génétique, génomique, ima-

gerie, neurochimie...), associé aux modèles développés, ont permis un éclairage particulier sur les neuropathologies des addictions, qui peuvent permettre d'aller vers des propositions de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les apports de la recherche préclinique

La recherche fondamentale sur les addictions est, à l'heure actuelle, encore relativement jeune. Elle n'a réellement pris sa vitesse de croisière que depuis une dizaine d'années, avec plusieurs groupes internationaux travaillant dans de multiples directions.

La sortie des études (*Evidence-Based-Medicine*) : l'importance du système dopaminergique, et plus particulièrement de la voie dopaminergique mésocorticolimbique, avec les neurones projetant de l'aire tegmentale ventrale vers le noyau accumbens et le cortex. Mais, malheu-

reusement, nous ne pouvons réduire les addictions à ce système dopaminergique. Si c'était le cas, il suffirait d'utiliser des antagonistes dopaminergiques, comme certains neuroleptiques, pour traiter toutes les addictions. Les progrès de la neurobiologie permettent maintenant de dire que la dépendance aux drogues est une maladie du système nerveux central, et nous commençons seulement à lever le voile sur sa complexité.

Tout d'abord, nous ne devons plus réduire l'addiction uniquement au système mésolimbique. Nous savons maintenant que bien d'autres structures cérébrales sont aussi impliquées dans les processus addictifs : c'est le cas de l'amygdale et de l'hippocampe, par exemple, ou encore de l'hypothalamus ou du pallidum. Toutes ces structures ne sont pas indépendantes. Elles sont toutes en interrelation les unes avec les autres, mettant en jeu différents neurotransmetteurs.

Ils sont multiples (GABA, glutamate, CRF, neuropeptides, sérotonine, noradrénaline...), et nous savons maintenant que l'exposition répétée du cerveau à la drogue entraîne des modifications de l'ensemble de ces neurotransmetteurs. Certains vont augmenter, d'autres diminuer. Mais ce qui compte, est que, lors de l'arrêt, il n'y ait pas seulement un neurotransmetteur qui soit modulé, mais plusieurs, 3, 4, 5, 6... Et peut-être encore plus. Et cela, quelle que soit la drogue consommée. On comprend donc la complexité de la prise en charge des patients d'un point de vue pharmacothérapie. Faut-il jouer sur un, plusieurs, ou sur tous les systèmes en même temps ?

Polythérapies ou stratégie agoniste ?

Il semble donc logique de proposer des polythérapies, permettant d'agir sur la majorité des systèmes de neurotransmission perturbés par les drogues. Mais une autre stratégie est envisageable : c'est celle que l'on peut appeler "agoniste", utilisant une molécule qui peut "mimer" les effets de la drogue. Le but en est d'éviter le déséquilibre neurochimique induit quand cette dernière n'est plus présente, lequel peut expliquer le besoin de poursuivre la consommation de la drogue par l'utilisateur, en dépit de la connaissance de ses effets négatifs. Une molécule capable de prendre directement la place de la drogue. Cette thérapie n'a rien de révolutionnaire. Elle est déjà utilisée, par exemple chez les consommateurs d'opiacés (la buprénorphine haut dosage et la méthadone sont des agonistes des récepteurs opioïdes), ou encore dans le tabac (avec les substituts

* Neurobiologiste, directeur de recherche au CNRS UMR 7157 CNRS ; U 705 INSERM. Université Paris-Descartes, laboratoire de neuropsychopharmacologie des addictions : 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris.

nicotiniques et la varénicline). Il ne s'agit bien évidemment pas de remplacer une drogue par une autre. Les molécules utilisées dans ces stratégies agonistes doivent, bien sûr, avoir des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques particulières qui en font des thérapies à part entière.

Les effets d'un produit dépendent de plusieurs facteurs (1) : de la biodisponibilité, qui sera dépendante de la voie d'administration du produit ; du passage de la barrière hémato-encéphalique (diffusion passive ou passage influencé par la présence de transporteurs) ; de la vitesse d'arrivée à la cible ; de l'efficacité de la réponse intracellulaire, suite à la liaison de la molécule sur sa cible. Cette efficacité dépendra, bien évidemment, de l'affinité et de la nature partielle ou non de l'agoniste...

Exemple de la buprénorphine et de la méthadone

Ces molécules, tout comme la morphine, sont capables de se fixer sur les récepteurs opioïdes de façon plus au moins sélective : la méthadone est un agoniste sélectif des récepteurs μ , alors que la buprénorphine est capable de se lier aux récepteurs μ , δ et κ .

Si on s'intéresse plus spécifiquement à la liaison aux récepteurs μ opioïdes, qui joue un rôle essentiel dans les phénomènes de dépendance, il est intéressant de connaître les caractéristiques de liaison d'un agoniste sur un récepteur spécifique afin d'établir les liens ligand/récepteur. On peut réaliser plusieurs types d'expériences : d'une part, en utilisant des agonistes radio-marqués, on peut directement déterminer les constantes cinétiques d'association et de dissociation ; d'autre part, on peut pré-incuber des cellules exprimant le récepteur avec un ligand et essayer de déplacer sa liaison avec un radio-ligand sélectif du récepteur d'intérêt. L'ensemble de ces approches a permis de démontrer très clairement que la liaison de la morphine et de la méthadone sur les récepteurs opioïdes μ était relativement labile (2, 3). Au contraire, la liaison de la buprénorphine sur ce même récepteur est quasi irréversible. Une fois fixé sur le récepteur opioïde μ , il est très difficile de déloger ce composé. Cela montre une première différence importante entre morphine et méthadone, d'une part, et buprénorphine, d'autre part.

Par ailleurs, on a fait de très nombreux travaux avec pour objectif l'étude du système adénylate cyclase, suite à l'activation des récepteurs opioïdes (système de seconds

messagers directement couplé aux récepteurs opioïdes de type μ). Ainsi, les expériences de mesure de la production de seconds messagers ont clairement indiqué que la buprénorphine et la méthadone sont des agonistes partiels par rapport à la morphine sur un modèle cellulaire HEK 293.

De plus, il est bien connu maintenant qu'un traitement chronique avec un opiacé, suivi d'un arrêt et d'un sevrage avec un antagoniste, conduit à une sensibilisation du système adénylate cyclase. Cela a clairement été identifié après un traitement avec la morphine, alors que ce phénomène n'est pas du tout observé avec la buprénorphine et la méthadone (2, 4). Cela s'explique par les propriétés pharmacodynamiques des produits (agoniste partiel, efficacité de couplage).

Importance de la pharmacocinétique

Des facteurs pharmacocinétiques jouent également un rôle essentiel dans les effets d'un produit, dans la mesure où ils déterminent l'effet de pic. Plus l'action pharmacologique du produit est rapide et aiguë, plus le couplage entre exposition et réponse auto-renforçante est intense. La voie d'administration, la forme galénique, les demi-vies d'absorption et d'élimination et même la vitesse de distribution interviennent dans cet effet de pic.

Ainsi, injecter une dose similaire de cocaïne chez le rat par voie intraveineuse en 5, 25 ou 100 secondes entraîne des effets qui diffèrent par leur intensité tant au niveau de la cinétique de libération de la dopamine que de l'activation de gènes précoces impliqués dans les phénomènes de sensibilisation et plasticité neuronale. Ces variations d'intensité au niveau des signaux neurobiologiques sont, de plus, corrélées à des variations des réponses comportementales, en particulier au niveau de l'activité locomotrice des animaux. Celle-ci est fortement sensibilisée après une injection très rapide (5 s), mais pas après une administration plus lente (25 ou 100 s) (5).

La vitesse d'arrivée des drogues sur leurs cibles cérébrales aurait donc un impact important sur les conséquences observées à long terme. Les multiples circuits neuroaux impliqués dans l'addiction pourraient être sollicités de manière différente selon la vitesse d'arrivée à leur niveau.

L'exemple du cocaéthylène

L'administration répétée de cocaïne dans le sérum physiologique entraîne une sensibilisation comportementale, tout comme le cocaéthylène mis dans du sérum physiologique. En

revanche, le cocaéthylène mis dans une émulsion qui permet une libération lente du produit, n'entraîne pas de sensibilisation comportementale après administration répétée (6). Autre résultat très intéressant : la démonstration que les animaux sensibilisés à la cocaïne ne montrent pas cette sensibilisation lorsque l'on injecte du cocaéthylène. Cela s'explique par le fait que le cocaéthylène est un agoniste partiel comparé à la cocaïne et a un temps de demi-vie beaucoup plus long. D'après l'ensemble de ces résultats, il apparaît donc, en conclusion, que le cocaéthylène, sous une forme galénique permettant une libération lente, pourrait être une approche intéressante dans la prise en charge des usagers de cocaïne. Une étude pilote, réalisée par une équipe américaine, semble aller dans ce sens. En effet, les auteurs montrent que le cocaéthylène est capable de diminuer au moins certains effets de la cocaïne, comme la sensation de rush (7).

Pour conclure, le cerveau a un certain équilibre, mais fragile. L'exposition répétée à une stimulation, incluant la consommation de drogues, va entraîner des déséquilibres répétés, qui vont le conduire, inexorablement à s'adapter pour le rétablir artificiellement (c'est la *neuro-adaptation*). Mais, bien évidemment, lorsque l'on supprime la drogue, apparaît un nouveau déséquilibre. Une pharmacothérapie appropriée doit alors traiter le manque.

L'addiction est une maladie du système nerveux central. Une stratégie agoniste peut être utilisée, avec des molécules qui pourront mimer les effets complexes des drogues sur les différents systèmes de neurotransmetteurs. Avec des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques particulières, faisant de ces molécules des médicaments à part entière.

Références bibliographiques

- Scherrmann JM. Influence de la vitesse d'entrée des drogues dans l'organisme sur leurs réponses pharmacodynamiques. *Courrier des Addictions* 2007;9(1):19-21.
- Blake AD, Bot G, Freeman JC, Reisine T. Differential opioid agonist regulation of the mouse μ opioid receptor. *J Biol Chem* 1997;272:782-90.
- Megarbane B, Marie N, Pirnay S et al. Buprenorphine is protective against the depressive effects of norbuprenorphine on ventilation. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;212:256-67.
- Liu JG, Gong ZH, Qin BY. Effects of opioid receptor agonists on cAMP second messenger system. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1999;20:452-6.
- Samaha AN, Mallet N, Ferguson SM, Gonon F, Robinson TE. The rate of cocaine administration alters gene regulation and behavioral plasticity: implications for addiction. *J Neurosci* 2004;24:6362-70.
- Noble F, Sanchez M, Lowenstein W. Preclinical evidence that cocaethylene may represent an interesting pharmacotherapy in cocaine dependence. *Psychopharmacology* 2007;193(3):415-21.
- Baker J, Jatlow P, Pade P et al. Acute cocaine responses following cocaethylene infusion. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2007;33(4):619-25.

Les médicaments de la dépendance à la cocaïne : aspects relationnels et psychologiques

Drug therapy in cocaine dependence: psychological and inter-personal aspects

J. Lacoste *

Mots-clés : Crack ; Cocaïne ; Traitement médicamenteux ; Psychothérapie ; Craving ; Traitement de substitution.

Key words: Crack ; Cocaine ; Cocaine-related disorders ; Drug therapy ; Psychotherapy ; Craving ; Substitution.

D'un côté, une prise en charge psychosociale ne suffit pas à aider la majorité des patients, abuseurs de cocaïne, à maintenir une abstinence au long cours, gage de réussite de la thérapie. De l'autre, proposer un médicament pendant un ou deux mois ne suffit pas non plus à amorcer une prise en charge psychosociale de qualité. Pourtant, il est primordial de pouvoir recourir à des médicaments d'aide au maintien de l'abstinence.

Deux pistes médicamenteuses sont en cours d'exploration : celle des médicaments "anti-craving" (qui vont réduire l'envie de consommer) et celle des médicaments "de substitution" (qui vont mimer l'action de la cocaïne au niveau cérébral). Sans oublier "le chantier" de la recherche sur le vaccin anti-cocaïne.

Used marginally and occasionally during more than a century, with the diffusion of crack (the smoked form of cocaine) since the middle of 80', initially in French West Indies and Guyana, then in the North-East of Paris, its regular use has been generalized, occurring in a new issue in the psycho-medico-social management of substance abusers. In 1994, this epidemic use led the NIDA to prioritize the search of anti-cocaine drugs for the next years, in complement to the psychotherapeutic approaches. The drug therapy must help patient to initiate its care, minimizing its withdrawal symptoms, facilitating the healthcare in the few first weeks. It also must block the reinforcing and euphoric effects of acute use of cocaine, and/or reduce the persistent craving that can predispose to relapse. It must help the psychosocial therapy, facilitating and furthering it. The current searches haven't yet isolate one medicinal substance in particular, and two possibilities are exploited : one for "anti-craving" medications (to reduce the desire to use), and one for "substitution" medications (to mimic the action of cocaine in the brain), without to forget the anti-cocaine vaccine.

Si de nombreux usagers de cocaïne sont des héroïnomanes sous traitement de substitution (71% des usagers d'héroïne consomment également de la cocaïne, le plus souvent injectée ou fumée) déjà inscrits dans les structures sanitaires et sociales, une grande partie des usagers de cocaïne le sont dans un contexte récréatif, festif, occasionnel, de poly-usage, en association avec l'alcool, le cannabis, le tabac, mais aussi les autres stimulants, voire l'héroïne. La voie

d'administration intranasale est alors souvent privilégiée, parfois associée à la voie fumée.

Quant à l'extension de la consommation de crack aux Antilles et en métropole, surtout dans le nord-est parisien, elle a fait apparaître une nouvelle problématique dans la prise en charge médico-psychosociale des usagers de substances psychoactives (**encadré**). L'usage de cocaïne entraîne, en effet, des complications somatiques, psychiatriques et sociales particulières. Celui de crack provoque des troubles caractériels, violences et marginalisation très importants.

Cocaïne et crack,

la montée d'une épidémie

- ▶ **Depuis la fin des années 1990**, l'usage régulier de cocaïne se généralise en France.
- ▶ **En 1997**, la cocaïne était le produit principal de dépendance motivant un recours au système sanitaire et social dans 2,2% des cas.
- ▶ **En 1999**, le nombre d'usagers d'opiacés ou de cocaïne "à problèmes" était estimé à 150 000 à 180 000 (essentiellement usagers d'opiacés).
- ▶ **En 2005**, le nombre d'expérimentateurs de cocaïne est estimé à 1,1 million (2,8% des 18-64 ans), celui des usagers occasionnels à 250 000 (0,6% des 18-64 ans). Ils étaient respectivement 850 000 et 150 000 en 2002 (OFDT). En population générale, les "sniffeurs" sont plus nombreux que les "fumeurs" et les "injecteurs".
- ▶ Parallèlement, la diffusion du crack (forme fumable de cocaïne), initialement aux Antilles et en Guyane (dès le milieu des années 1980), est apparue depuis quelques années dans le nord-est parisien. Le nombre d'usagers de crack à problèmes est estimé à 6 à 10 000 en France, dont 4 500 à 5 500 aux Antilles et en Guyane.

Aider à recouvrer le niveau de conscience

L'épidémie d'usage de cocaïne et de crack ayant touché les États-Unis avec quelques années d'avance sur la France, dès 1994, le *National Institute on Drug Abuse* américain (NIDA) avait décidé que le développement de médicaments anti-cocaïne devait être la priorité numéro un des prochaines années. Le modèle choisi devait s'inspirer des approches pharmacothérapeutiques qui ont conduit au développement des traitements de la dépendance aux opiacés, par Dole et Nyswander, en 1964, en complément des approches psychothérapeutiques structurées (psychologiques, psychosociales, *counseling*, réhabilitation...). Sans oublier que les conduites addictives sont très complexes et ne sauraient être traitées seulement avec une chimiothérapie. Les traitements médicamenteux de la cocaïnomanie, ont pour objectif de "contenir" et "calmer". En tentant de rétablir, stabiliser et entretenir un système neuronal bouleversé, ne peuvent-ils pas aider le sujet à "remettre en place" son niveau de conscience, en partie "abrasé" par l'utilisation du produit ?

* USSARD, service de psychiatrie et addictologie, CHU de Fort-de-France, Martinique.



Comme le signale **Mario Sanchez** de la clinique Montevideo, "la performance d'un traitement devrait se mesurer à la capacité de restituer au sujet dépendant un socle minimal : pas d'efforts pour empêcher une nouvelle consommation. C'est à partir de là qu'une réflexion du patient sur lui-même peut prendre racine de manière réaliste..." (Cocainomania. In: les Nouvelles Addictions, éditions Scali, 2007).

Sur un plan neurobiologique, en "freinant" la surstimulation du système mésolimbique de récompense, ou en compensant l'hypofrontalité, induite par les prises répétées de cocaïne, les médicaments aident le lobe préfrontal, cerveau "humain" du sujet (doué de raisonnement, de planification...) à reprendre le contrôle sur le système mésolimbique de récompense, cerveau "archaïque", "primitif", instinctuel, qui a été déréglé par l'usage répété du produit.

Les traitements médicamenteux doivent épauler la prise en charge psychologique et sociale, en la facilitant et la favorisant. En atténuant le *craving* pour la cocaïne, ils peuvent aider l'utilisateur à expérimenter une abstinence prolongée, seule à même de l'écarter définitivement de la tentation de reprendre du produit.

Démarrer un traitement et prévenir le craving

L'usage de cocaïne ou de crack est épisodique, mais la tentation d'en reprendre est très grande. Les conséquences de cette consommation sont souvent minimisées. La rechute, après plusieurs mois d'abstinence, est souvent vécue comme un échec cuisant. Elle entraîne honte et culpabilité, décourage l'utilisateur de poursuivre ses soins et l'incite à reprendre une consommation encore plus effrénée. D'où l'intérêt, pour une meilleure prise en charge au long cours, de disposer de médicaments adaptés à la situation de chaque patient.

Ainsi, certains traitements, en atténuant les signes de sevrage et facilitant le maintien en hospitalisation dans les premières semaines du traitement, doivent pouvoir l'aider à bien démarrer une prise en charge. D'autres médicaments doivent bloquer les effets renforçateurs et euphoriques de la prise aiguë de cocaïne, et réduire (voire éliminer) les *craving*, facteurs de risque essentiels de la rechute. Enfin, l'utilisation de traitements médicamenteux est aussi un moyen "d'accrochage" de l'utilisateur aux structures de soins, comme a pu l'être en son temps la substitution opiacée. Dans une addiction réputée incurable (en tout cas pour le crack), pouvoir proposer une réponse thérapeutique à court terme rassure le patient sur ses chances de s'en sortir. Il ne doit cependant pas la percevoir comme la solution miracle de sa dépendance à la cocaïne. Le travail psychothérapeutique n'est-il pas le contrepoids à cette conviction du patient (et parfois aussi à celle de son entourage) ?

Toujours pas de protocole médicamenteux validé

Actuellement, la place des médicaments dans le traitement de la dépendance à la cocaïne et au crack est réduite. Nous ne disposons pas de protocole thérapeutique médicamenteux validé pour la dépendance à la cocaïne ou au crack. Tous les essais cliniques que l'on peut trouver dans la littérature ont porté sur des périodes de 8 à 12 semaines en moyenne. Il n'en va pas de même pour l'alcool, pour lequel les essais thérapeutiques ont montré un intérêt à utiliser certains médicaments pendant trois mois (pour la naltrexone), voire même pendant 12 mois (pour l'acamprosate). Ni pour les opiacés, pour lesquels un traitement au long cours est la règle.

Cependant, la réalité du terrain ne peut se sa-

tisfaire de preuves d'efficacité à court terme. En Martinique, les patients consultent après en moyenne 10 ans de consommation de crack, et la moitié des usagers consomment pratiquement tous les jours. Les conditions socio-économiques défavorables et l'accès très facile au crack n'aident pas au maintien de l'abstinence au long cours.

Il nous semble qu'actuellement, une prise en charge psycho-sociale seule ne suffit pas à aider la majorité de nos patients à maintenir une abstinence au long cours, gage de réussite de la thérapie. Proposer un médicament pendant un ou deux mois ne nous paraît pas suffisant non plus pour amorcer une prise en charge psychosociale de qualité. L'utilisation de médicaments d'aide au maintien de l'abstinence nous semble donc primordiale. Cependant, la recherche sur ces traitements médicamenteux n'a pas encore permis d'isoler de molécule en particulier. Deux pistes médicamenteuses restent en cours d'exploration : celle des médicaments *anti-craving* et celle des médicaments "de substitution". Sans oublier les recherches en cours sur le vaccin anti-cocaïne.

Bibliographie brève

1. Dackis CA. *Current Psychiatry Reports* 2004;6:323-31.
2. Dackis CA. *Drug discovery today. Therapeutic Strategies* 2005;2:79-86.
3. de Lima MS. *Addiction* 2002;97:931-49.
4. Gorelick PB. *Drugs* 2004;64:1547-73.
5. Herman I. *Drug discovery today. Therapeutic Strategies* 2005;2:87-92.
6. Kampman KM. *Addiction* 2005;100,s1:102-10.
7. Karila L. *Intern J Neuropsychopharmacol* 2007;1-14.
8. Lacoste I. *Courrier des Addictions* 2005;8:67-9.
9. O'Leary J. *Current Psychiatry Reports* 2000;2:508-13.
10. Vocci F.J. *Pharmacology & Therapeutics* 2005;108:94-108.



Prochaine journée thématique de la Société d'addictologie francophone sous la présidence du Pr Aimé Charles-Nicolas

Jeuudi 28 mars 2008

Extase, trip et voyage

Regards croisés anthropologiques, pharmacologiques, cliniques et juridiques

Avec la présentation par Régis Airault du film : *Le syndrome des Indes, sur la route de soi*

Salle des Actes de la faculté de pharmacie, 4, avenue de l'Observatoire, 750006 Paris. Métro : Port Royal (RER B).

Inscription et proposition de communication : Léa Nicolas 10, rue de la Liberté, 92220 Bagneux

soc.addictologie.francophone@wanadoo.fr

À propos de la varénicline

About varenicline

I. Berlin*

Mots-clés : Varénicline.

Key words: Varenicline.

La varénicline est un agoniste partiel à haute affinité des récepteurs nicotiniques cholinergiques (RNACH) $\alpha 4\beta 2$ et un agoniste complet des récepteurs nicotiniques $\alpha 7$. Mais son affinité au RNACH $\alpha 7$ est mille fois moindre. Le récepteur $\alpha 4\beta 2$ se situe essentiellement dans le cerveau et il est fortement impliqué dans la dépendance à la nicotine. La présence de la sous-unité β est nécessaire pour l'auto-administration nicotinique chez l'animal. Ces deux RNACH sont aussi impliqués dans les processus cognitifs et de renforcement, dans la régulation de l'humeur.

Affinité aux récepteurs nicotiniques cholinergiques

Une étude récente de tomographie à émission de positrons a montré qu'avec une bouffée de fumée de cigarette (33) et, après avoir fumé une cigarette, 95% des RNACH $\alpha 4\beta 2$ sont occupés par la nicotine. Ce niveau élevé d'occupation de récepteurs apparaît déjà à des concentrations plasmatiques veineuses de nicotine très faible, d'environ 1 ng/ml. La varénicline agit avec une forte sélectivité sur les RNACH $\alpha 4\beta 2$ et elle est sensée les stimuler partiellement et aboutissant à une diminution d'envie de fumer. Par sa forte affinité (occupation) avec les récepteurs, la varénicline peut aussi antagoniser l'effet de la nicotine exogène (cigarettes). Selon les résultats des études randomisées de phase II et phase III de puissance suffisante, la varénicline augmente la probabilité d'arrêt tabagique par environ trois fois comparé au placebo et par deux fois comparé au bupropion. L'effet indésirable le plus fréquent

* Société française de tabacologie, service de pharmacologie, GHU Pitié-Salpêtrière, faculté de médecine Paris-6, INSERM U677.

est la nausée (20 à 40%) suivi par des rêves anormaux, un effet indésirable caractéristique de la stimulation des récepteurs nicotiniques centraux.

Effets aussi sur la consommation d'alcool

Une étude récente chez le rat a testé l'effet de la varénicline sur la consommation de l'alcool. Elle a montré qu'elle diminue, d'une façon dose-dépendante, l'auto-administration de l'alcool sans effet rebond de consommation à l'arrêt de la varénicline (Steenland et al.) [voir encadré]. Il est donc envisageable que la varénicline puisse être utilisée chez les fumeurs et forts consommateurs d'alcool et qu'elle favorise aussi bien l'abstinence tabagique qu'alcoolique. Des études d'efficacité chez l'homme sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Par ailleurs, des études sont en cours ou sont planifiées pour évaluer la varénicline et d'autres agonistes des RNACH $\alpha 4\beta 2$ et $\alpha 7$ dans la dépression et dans diverses pathologies (schizophrénie, maladie d'Alzheimer) dans lesquelles ils pourraient améliorer le déficit cognitif.

Pour soigner aussi l'alcoolisme

On sait que les récepteurs nicotiniques présents dans le cerveau jouent un rôle à la fois dans la dépendance à la nicotine et dans celle à l'alcool. Sans doute est-ce la raison pour laquelle, près de neuf patients alcoolodépendants sur dix sont aussi de gros fumeurs. Dans ces conditions, la varénicline, agoniste partiel des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, pourrait-elle aussi faire coup double ? C'est ce qu'ont voulu expérimenter les chercheurs de l'équipe de Pia Steenland du Ernest Gallo Clinic and Research Center de l'université de Californie à San Francisco chez des rats de laboratoire. Les auteurs ont montré que l'administration aiguë de varénicline, à la posologie utilisée dans le sevrage tabagique, à des rats soumis à un régime alcoolisé pendant au moins deux mois réduisait aussi leur recherche d'alcool. Quant à son administration chronique, elle en diminue aussi la consommation et cela sans effet rebond à l'arrêt du traitement : la reprise de la consommation d'alcool ne se fait pas, en effet, à un niveau supérieur à celui observé avant l'introduction du médicament. "La varénicline pourrait donc être utilisée comme traitement thérapeutique chez les alcooliques pour réduire leur consommation", concluent les auteurs de l'étude. Toutefois, des études chez l'homme devront confirmer ces résultats.

Steenland P et al. *Annales de l'Académie des Sciences, PNAS* 2007;104:12518-23.

Brèves

Tabac, alcool et cancers colorectaux

Les "deux toxiques vedettes" des pathologies cancéreuses augmentent notablement le risque d'adénocarcinomes et de cancers colorectaux, dans les deux sexes. Un résultat attendu pour cette étude réalisée

auprès de 8000 personnes qui ont bénéficié d'une coloscopie à l'issue d'un test Hémocult positif réalisé dans la région de Saint-Étienne, dans le cadre d'un dépistage organisé par l'assurance maladie. Steinmetz J et al. *La Presse Médicale*, sept. 2007.