

UNIVERSITÉ DE NANTES  
UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

---

ANNÉE 2014

N°

**MÉMOIRE**  
***DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE***  
***PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES***  
***COLLECTIVITES***

Soutenu devant le jury interrégional

Le 8 juillet 2014

Par François ETCHEVERRIGARAY

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Délivrance des Traitements de Substitution aux  
Opiacés à l'officine : d'un état des lieux à  
l'amélioration des pratiques**

-----  
Président : Monsieur Le Professeur Alain PINEAU,  
Directeur de thèse : Madame Le Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU  
Membres du jury : Madame Le Professeur Anne ROUSSIN,  
Monsieur Le Docteur Jean BEUCHARD,  
Madame Le Docteur Marie GRALL-BRONNEC,

*« Rappelle-toi que le delirium tremens (qui consiste à voir des trèfles irlandais roses et des cochons irlandais verts courant autour des latrines) découle toujours d'un sevrage trop brutal. [...] Mais je t'en conjure, pas d'imprudence et si tu te mets à voir des perroquets bleus et jaunes assis dans la cheminée et devisant en gaélique, assure-toi qu'ils projettent une ombre. »*

Rudyard Kipling

# Remerciements

## ***A Monsieur le Professeur Alain Pineau.***

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, ancien Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes.

Pour l'honneur que vous me faites de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

## ***A Madame le Docteur Caroline Victorri-Vigneau.***

Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier en Pharmacologie Clinique.

Pour l'intérêt que tu as porté à mon travail, avoir accepté de le diriger, permettre sa réalisation, et la qualité de tes formations, je te présente ma plus grande reconnaissance et toute ma gratitude.

## ***A Madame le Professeur Anne Roussin.***

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier.

Pour les enseignements que vous m'avez dispensés lors de mon cursus étudiant au sein de la Faculté de Pharmacie de Toulouse, et avoir accepté de juger ce travail, c'est un honneur pour moi de vous compter parmi les membres de ce jury. Je vous en remercie chaleureusement.

## ***A Monsieur le Docteur Jean Beuchard.***

Praticien Hospitalier.

Pour le semestre passé dans votre service, votre dynamisme, et tout ce que vous m'avez appris sur la pharmacie hospitalière, je suis vraiment très heureux de vous avoir dans ce jury de thèse. Dr JB, je vous remercie vivement.

## ***A Madame le Docteur Marie Grall-Bronnec.***

Praticien Hospitalier.

Pour ton aide lors de la réalisation de ce travail et de nombreux autres, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et tes leçons de style vestimentaire de dernière minute, je te remercie chaleureusement.

## ***A toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement pour la réalisation de ce travail, et qui l'ont rendu possible.***

Un grand merci à Marylène, Céline, Fanny, et aux organisateurs des formations UTIP.

Je tiens à dédier cette thèse à Amatxi de St Jean Pied-de-Port et Aïtatxi Robert...

***A mes parents, Aïtatxi et Amatxi.***

Pour leur amour et leur soutien sans faille tout au long de mon cursus (même en septembre), et pour avoir méticuleusement relevé les fautes d'orthographe et les approximations de syntaxe que j'avais habilement glissé à leur attention.

Merci à vous d'avoir fait de moi ce que je suis.

***A mes frères, belles-sœurs, neveux et nièce.***

Merci pour votre amour, votre bienveillance à l'égard du « petit dernier », pour tous les moments de joie partagés et vos encouragements. Je vous souhaite à tous beaucoup de bonheur.

***Aux Palois.***

A notre amitié qui dure depuis tant d'années, et ne se terminera probablement jamais.  
Merci La Fine Equipe.

***Aux Toulousains.***

A Agnès, pour ta patience tout au long de ces 10 ans d'études communes, nos engueulades et nos réjouissances, merci beaucoup. A Driss, Bibi, Neilou, Bobby, Bichon, Bastit, les deux Lolos, Chisson, Djo, Manny, Chaddy, Brokol, Tételle, Anna, Les Mousses, et tous les autres...  
Merci pour tout, pour la corpo, et pour les événements qui nous ont toujours rendus plus intelligents que la veille.

***Aux Nantais, d'ici et d'ailleurs.***

A Agnès (décidément...), Tifenn, Nico P, Etienne et Fanny, les Anaïs, Clément, Nico S ; A Franklin, Camille, Alice, Maelle, Elise, et les autres Sablais. On s'est peut-être rendu plus intelligents qu'avec les Toulousains au final (bien qu'il y ait débat sur le jus de fraise)...

***A tous mes co-locataires.***

A Bichon, Dr Tesson, Dr Hays, et Gri-Gri. Merci pour ces moments passés auprès de vous.

***A Mathilde.***

Merci pour ta présence à mes côtés ; pour avant, pour maintenant, et pour longtemps.

# Table des matières

<b><i>Table des figures</i></b>	<b>9</b>
---------------------------------	----------

<b><i>Liste des abréviations</i></b>	<b>10</b>
--------------------------------------	-----------

<b><i>Introduction</i></b>	<b>11</b>
----------------------------	-----------

<b><i>1) Opiacés et prise en charge des dépendances majeures</i></b>	<b>13</b>
--	-----------

<b>1.1 Les opiacés</b>	<b>13</b>
1.1.1 Généralités	13
1.1.1.1 Opiacés et opioïdes	13
1.1.1.2 Classement des opioïdes selon leur origine	14
1.1.1.3 Classement selon leurs actions pharmacologiques vis-à-vis des récepteurs	14
1.1.2 Pharmacologie des opiacés	14
1.1.2.1 Les récepteurs opioïdes	14
1.1.2.2 Les peptides opioïdes endogènes	17
1.1.2.3 Les ligands exogènes opioïdes	19
1.1.2.3.1 Agonistes	19
1.1.2.3.2 Antagonistes	20
1.1.2.3.3 Agonistes-antagonistes	20
1.1.2.4 Effets pharmacologiques des opiacés	21
1.1.2.4.1 Effets sur le système nerveux central (SNC)	21
1.1.2.4.2 Effets sur le tractus gastro-intestinal	22
1.1.2.4.3 Autres effets	23
1.1.2.4.4 Tolérance	24
1.1.2.4.5 Symptômes de sevrage	25
1.1.3 Utilisations des opiacés en thérapeutique	27
1.1.3.1 Utilisations au cours de l'histoire	27
1.1.3.2 Prise en charge de la douleur (Beaulieu et Lambert 2010)	27
1.1.3.3 Autres indications actuelles	29
<b>1.2 La pharmacodépendance</b>	<b>30</b>
1.2.1 Les substances psychoactives	30
1.2.1.1 Dispositions légales	30
1.2.1.2 Classification internationale des médicaments	31
1.2.2 Définitions de la pharmacodépendance	32
1.2.2.1 Evolution des concepts	32
1.2.2.2 Usage simple, abus ou dépendance	32
1.2.2.3 Définitions de la dépendance	34
1.2.3 Neurobiologie de la dépendance	35

1.2.3.1	Le circuit de la récompense	35
1.2.3.2	Action des opiacés sur le circuit de la récompense	36
1.2.4	Evaluation de la dépendance en France : Les CEIP	38
<b>1.3</b>	<b>Prise en charge de la dépendance aux opiacés</b>	<b>41</b>
1.3.1	La prise en charge des patients dépendants aux opiacés	41
1.3.1.1	Objectifs de la prise en charge	41
1.3.1.1.1	Objectifs des personnes dépendantes aux opiacés	41
1.3.1.1.2	Objectifs des professionnels de santé	42
1.3.1.2	Le syndrome de sevrage aux opiacés	42
1.3.1.3	La substitution aux opiacés	45
1.3.1.3.1	Le traitement de substitution « vrai »	46
1.3.1.3.2	Le traitement pharmacologique de l'addiction	47
1.3.1.3.3	Succès d'une thérapeutique de substitution	48
1.3.1.4	La prise en charge psycho-sociale du patient	48
1.3.2	Les structures de soins spécialisées dans la prise en charge des usagers	50
1.3.2.1	Le dispositif général	50
1.3.2.1.1	Structures hospitalières	50
1.3.2.1.2	Les médecins généralistes	51
1.3.2.2	Les réseaux ville-hôpital	54
1.3.2.3	Le dispositif spécialisé	55
1.3.2.3.1	CSAPA	55
1.3.2.4	Le dispositif de réduction des risques	57
1.3.2.4.1	CAARUD	57
1.3.3	Les médicaments de substitution aux opiacés	58
1.3.3.1	En France	58
1.3.3.1.1	La Buprénorphine Haut Dosage	59
1.3.3.1.2	La méthadone	60
1.3.3.1.3	Médicaments génériques et substitution	62
1.3.3.1.4	Les autres molécules utilisées	63
1.3.3.2	A l'étranger	63
1.3.4	Résultats attendus et obtenus des traitements de substitution aux opiacés	65
1.3.4.1	Résultats attendus	65
1.3.4.2	Résultats obtenus des traitements de substitution aux opiacés	66
1.3.5	Cadre réglementaire entourant la substitution aux opiacés	67
1.3.5.1	Histoire réglementaire	67
1.3.5.2	La primo-prescription	69
1.3.5.3	La durée de prescription	70
1.3.5.3.1	Prescription de BHD	70
1.3.5.3.2	Prescription de méthadone	70
1.3.5.4	Le type d'ordonnance	70
1.3.5.5	La délivrance	71
1.3.5.5.1	Délivrance de BHD	72
1.3.5.5.2	Délivrance de méthadone	72
1.3.5.6	Le renouvellement de la prescription et chevauchement d'ordonnance	73
1.3.5.7	Plans de gestion des risques (PGR)	74
1.3.5.7.1	BHD	74
1.3.5.7.2	Méthadone	74

## **2) Etat des lieux des pratiques de délivrance en Pays de la Loire 76**

<b>2.1</b>	<b>Contexte de l'étude</b>	<b>76</b>
2.1.1	La substitution aux opiacés : représentations des usagers	76
2.1.2	Revue de pertinence des pratiques et effets des opinions des médecins sur la prescription de BHD	78
2.1.2.1	La problématique	78
2.1.2.2	Représentations des médecins et qualité de la prescription de BHD	78
<b>2.2</b>	<b>Objectifs du travail</b>	<b>80</b>
<b>2.3</b>	<b>Matériel et méthode</b>	<b>81</b>
2.3.1	Population étudiée et modalités de recueil des données	81
2.3.2	Présentation du questionnaire	82
2.3.2.1	Données sociodémographiques de la pharmacie	82
2.3.2.2	Questions relatives aux pratiques de délivrance des MSO selon 4 axes	82
2.3.2.3	Exploitation des données : l'outil informatique	83
2.3.2.4	Gestion des données : data-management	84
2.3.2.4.1	Numéro d'anonymat	84
2.3.2.4.2	Codage des variables	84
2.3.2.4.3	Contrôle des données obtenues	85
2.3.3	Méthodes statistiques	85
2.3.3.1	Analyse descriptive	85
2.3.3.2	Méthodes d'analyse multidimensionnelles factorielles	85
<b>2.4</b>	<b>Résultats</b>	<b>86</b>
2.4.1	Analyse descriptive des données	86
2.4.1.1	Population de l'étude	87
2.4.1.1.1	Les pharmaciens	87
2.4.1.1.2	Modalités de délivrance des MSO	89
2.4.1.1.3	Les pharmacies	89
2.4.1.2	Opinions, pratiques et connaissances des pharmaciens en matière de TSO	92
2.4.1.2.1	Perception du médicament de substitution	93
2.4.1.2.2	Perception de l'acte de délivrance des MSO	96
2.4.1.2.3	Représentation du patient sous MSO	99
2.4.1.2.4	Perception de leur rôle de pharmacien	102
2.4.2	Analyse multivariée : l'Analyse en Composantes Principales	105
2.4.2.1	Lecture de la base de données	105
2.4.2.2	Résultats de l'ACP	105
<b>2.5</b>	<b>Interprétation de l'analyse</b>	<b>108</b>
<b>2.6</b>	<b>Perspectives de l'étude</b>	<b>110</b>

### **3) Amélioration des pratiques de délivrance des MSO : 112**

<b>3.1</b>	<b>Diffuser une information :</b>	<b>112</b>
3.1.1	Objectif de la diffusion	112
3.1.2	Cibles de la diffusion	112
3.1.3	Communiquer : concevoir un message	113
3.1.4	Les différents supports de l'information :	113
3.1.4.1	Le support papier	113
3.1.4.2	Le support électronique	114
3.1.4.3	Les moyens humains	114
3.1.4.4	Autres supports	115
3.1.5	La collaboration	115
<b>3.2</b>	<b>Restitution et diffusion de l'étude</b>	<b>115</b>
3.2.1	Le retour papier	116
3.2.1.1	Le retour aux pharmaciens	116
3.2.1.2	La communication affichée	117
3.2.1.3	La publication des résultats	117
3.2.2	Les formations continues pharmaceutiques	118
<b>3.3</b>	<b>Evaluation de la formation</b>	<b>121</b>

### **Conclusion 123**

### **Annexes : 125**

### **Bibliographie 133**

## **Table des figures :**

**Figure 1** : Sélectivité des peptides opioïdes endogènes pour leurs récepteurs

**Figure 2** : Effets fonctionnels associés aux différents récepteurs opioïdes

**Figure 3** : Description des variables relatives aux pharmaciens

**Figure 4** : Description des variables relatives aux pharmacies

**Figure 5** : Histogramme des réponses concernant le médicament de substitution

**Figure 6** : Histogramme des réponses concernant l'acte de délivrance des MSO

**Figure 7** : Histogramme des réponses concernant le patient sous MSO

**Figure 8** : Histogramme des réponses concernant le rôle de pharmacien

**Figure 9** : Représentation graphique de l'ACP caractérisant les populations de pharmaciens

**Figure 10** : Résultats de l'enquête de satisfaction de la formation auprès de 60 pharmaciens officinaux.

## **Liste des abréviations**

**ADH** : Hormone Anti-Diurétique

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**ATV** : Aire Tegmentale Ventrale

**BHD** : Buprénorphine Haut Dosage

**CEIP-A** : Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances -  
Addictovigilance

**CSP** : Code de la Santé Publique

**FSH** : Hormone Folliculo-Stimulante

**GH** : Hormone de croissance (Growth Hormone)

**GnRH** : Gonadolibérine

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HDJ** : Hôpital De Jour

**IGF** : Insulin-like Growth Factor

**InVS** : Institut de Veille Sanitaire

**LH** : Hormone Lutéinisante

**MSO** : Médicament de Substitution aux Opiacés

**NA** : Noyau Accumbens

**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie

**ORL1** : Opioid Receptor-Like 1

**POMC** : Pro-OpioMélanoCortine

**TSH** : Thyréostimuline (Thyroid Stimulating Hormone)

**TSO** : Traitements de Substitution aux Opiacés

**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **Introduction**

La pharmacodépendance aux opiacés est un problème de santé publique. Dans une politique de réduction des risques associés à ces consommations, la mise sur le marché des médicaments de substitution a doté les professionnels de santé d'un nouvel outil thérapeutique faisant d'eux des acteurs de première ligne dans la lutte contre la toxicomanie.

Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) bénéficient d'un cadre réglementaire strict. Les agences de santé ont par ailleurs élaboré des objectifs et des recommandations de prise en charge du patient tout au long du parcours du soin, présentés lors de la conférence de consensus des 23 et 24 juin 2004.

Ces recommandations ont permis de mettre en avant le rôle du pharmacien officinal dans la prise en charge pluridisciplinaire de cette pathologie. En effet, ils se situent à l'interface entre le patient et le médecin prescripteur : ils ont un rôle de garant dans le bon déroulement du suivi et du soin, ainsi que dans le conseil associé aux différentes stratégies de réduction des risques liés aux différents modes de consommation.

Cependant, la délivrance de ces traitements à l'officine est perçue de manière variable par les pharmaciens. Il en résulte une importante hétérogénéité des pratiques, notamment pour les pharmaciens ayant obtenu leur diplôme avant la date de mise sur le marché de ces molécules et n'ayant donc pas bénéficié de formation initiale sur le sujet.

Les pratiques de délivrance des traitements de substitution aux opiacés à l'officine sont-elles conformes aux recommandations établies par la Haute Autorité de Santé ? La façon de recevoir le patient et les conseils qui lui sont prodigués sont-ils fonction des différentes représentations qu'en ont les pharmaciens ? Est-il possible d'harmoniser les pratiques de délivrance avec les recommandations établies ?

Pour tenter de répondre à ces questions, nous avons tout d'abord précisé les modalités de prise en charge des dépendances majeures aux opiacés. Dans un second temps, nous avons réalisé un état des lieux des pratiques de délivrance des TSO en Pays-de-la-Loire. Les résultats obtenus nous ont permis d'identifier les différentes problématiques de délivrance de ces traitements et proposer des actions à mener dans le but d'améliorer ces pratiques pour permettre une meilleure prise en charge globale du patient en ambulatoire.

# 1) Opiacés et prise en charge des dépendances majeures

## 1.1 Les opiacés

### 1.1.1 Généralités

#### 1.1.1.1 Opiacés et opioïdes

On désigne par opiacés toutes les substances dérivées de l'opium, c'est-à-dire extraites du latex de la capsule de pavot (*papaver somniferum*). Les opiacés naturels sont connus depuis des millénaires. Le latex, sorti des scarifications réalisées sur la capsule sous forme de gouttelettes blanches, va brunir rapidement à l'air en se solidifiant pour former de l'opium brut.

On désigne par le terme d'opioïdes tous les agonistes morphiniques qui se lient aux récepteurs opioïdes et qui ont une activité intrinsèque (Seidenberg et Honegger 2001).

Il faut noter que tous les alcaloïdes de l'opium ne possèdent pas d'effet agoniste morphinique et ne se lient pas forcément aux récepteurs endogènes (cas de la papavérine). De plus, tous les opioïdes ne sont pas des opiacés et peuvent être classés en fonction de leur structure chimique (dérivés phénantréniques ou quinoléiques), de leurs origines (composés naturels, synthétiques ou semi-synthétiques), ou de leurs actions pharmacologiques sur les différents types de récepteurs (Beaulieu et Lambert 2010).

### 1.1.1.2 Classement des opioïdes selon leur origine

Parmi les composés naturels (présents dans l'opium), on retrouve la morphine, la codéine, la thébaine, la papavérine et la noscapine.

Les composés semi-synthétiques sont représentés, par exemple, par l'héroïne, l'hydromorphone, la nicomorphine, la dihydrocodéine, l'hydrocodone, l'oxycodone et la buprénorphine.

Les composés synthétiques regroupent entre autres la méthadone, le dextromoramide, la tilidine, la péthidine, et la pentazocine.

### 1.1.1.3 Classement selon leurs actions pharmacologiques vis-à-vis des récepteurs

Il existe différents modes d'actions pharmacologiques possibles au sein de la famille des opioïdes. Les molécules qui possèdent des propriétés d'agonistes purs aux récepteurs opioïdes sont : la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone, la méthadone, la codéine, et le dextropropoxyphène. La buprénorphine est un agoniste partiel. La pentazocine et la nalbuphine sont des agonistes-antagonistes d'activité intermédiaire. Enfin, la péthidine et le tramadol possèdent des propriétés mixtes vis-à-vis des récepteurs opioïdes et d'autres familles de récepteurs (respectivement muscariniques et aminergiques). (Beaulieu et Lambert 2010)

## 1.1.2 Pharmacologie des opiacés

### 1.1.2.1 Les récepteurs opioïdes

Peu après la découverte des neuropeptides opioïdes endogènes, Snyder et ses collègues ont mis en évidence et identifié des sites de liaisons spécifiques des neuropeptides opioïdes au niveau du cerveau. L'existence de ces récepteurs a été révélée par les propriétés qu'avaient certaines substances à s'opposer aux effets de la morphine.

Les travaux menés avec les premières molécules synthétiques ont permis de distinguer les récepteurs  $\mu$  (pour morphine),  $\kappa$  (pour ketocyclazocine), et  $\sigma$  (pour SKF10,047 ou N-allylnormetazocine) (Martin et al. 1976). Un an plus tard, le récepteur  $\delta$  (pour *vas deferens*) a été décrit (Lord et al. 1977). D'autres recherches montrèrent par la suite que les récepteurs  $\sigma$  n'étaient pas des récepteurs opioïdes. Dhawan proposa donc un classement des différents récepteurs en trois types, nommés  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ .

Pasternak postula ensuite qu'il existait deux sous-types de récepteurs  $\mu$ , appelés  $\mu_1$  et  $\mu_2$ . Ces sous-types pourraient correspondre à différents états d'un même récepteur, dépendant de son couplage avec les protéines G associées. Ainsi, le sous-type  $\mu_1$  aurait une forte affinité pour la morphine et semblerait induire ses effets analgésiques, tandis que le sous-type  $\mu_2$  possédant une plus faible affinité pour la morphine, semblerait être responsable de la dépression respiratoire induite par celle-ci (Pasternak 1993).

Ces récepteurs sont tous des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés à des protéines G induisant une inhibition de l'adénylate-cyclase (Dhawan et al. 1996).

Leur activation facilite l'ouverture de canaux potassiques (provoquant une hyperpolarisation du neurone post-synaptique) ainsi qu'une inhibition de l'ouverture de canaux calciques pré-synaptiques (inhibant la libération de messagers

secondaires). L'effet cellulaire global qui en résulte est une inhibition cellulaire par diminution de l'excitabilité neuronale et l'inhibition de la transmission du signal (on assiste alors à une diminution de la libération de substance P, expliquant ainsi l'effet analgésique).

La localisation des récepteurs opioïdes au niveau central a pu être déterminée grâce à la biologie moléculaire et aux techniques d'autoradiographie (Mansour et al. 1994)(Mansour et al. 1995). Ainsi, on retrouve d'importantes concentrations de récepteurs opioïdes dans certaines zones anatomiques : aire tegmentale ventrale (ATV) et noyau accumbens (NA) (système de la récompense), moelle épinière et ganglions dorsaux (système de la transmission de la douleur), voies nigro-striatales, amygdale, hypothalamus, et hippocampe.

Les récepteurs  $\mu$  sont particulièrement nombreux à la surface des cellules situées autour du système limbique au niveau central, mais également au niveau de la corne postérieure de la moelle épinière, et dans les ramifications nerveuses de la musculature lisse du tube digestif au niveau périphérique. Les récepteurs  $\delta$  se situent au niveau spinal et supraspinal. Ils sont localisés sur les interneurons comme ceux du noyau accumbens, et sur les neurones de projection du néocortex. Enfin, les récepteurs  $\kappa$  se concentrent principalement au niveau spinal, mais sont également retrouvés au niveau du système nerveux central (Seidenberg et Honegger 2001).

Les effets résultant de la fixation de ces molécules sur leurs récepteurs sont variés. Par exemple, les récepteurs  $\mu$  sont principalement impliqués dans les processus d'analgésie (en cas de liaison avec un agoniste), mais également dans la survenue d'effets latéraux (dépression respiratoire, euphorie, sédation et dépendance). Les récepteurs  $\delta$  sont impliqués au niveau d'effets périphériques mais aussi dans le contrôle de la douleur. Enfin, les récepteurs  $\kappa$  contribuent à l'analgésie

induite par les opioïdes au niveau spinal, mais produisent peu d'effets latéraux ou de dépendance (Rang et al. 2007).

#### 1.1.2.2 Les peptides opioïdes endogènes

La découverte des peptides endogènes opioïdes par Hugues et Kosterlitz remonte à 1972. Depuis, différentes classes de peptides opioïdes endogènes ont été caractérisées : les pentapeptides, la méthionine-enképhaline (met-enképhaline) et la leucine-enképhaline (leu-enképhaline). Ces deux dernières ont une affinité pour le récepteur opioïde  $\delta$  légèrement plus importante que pour le récepteur  $\mu$ .

Ces peptides opioïdes endogènes sont dérivés de trois protéines précurseurs : la pro-opiomélanocortine (POMC), la préproenképhaline (proenképhaline A) et la préprodynorphine (proenképhaline B) :

- La POMC contient la séquence met-enképhaline,  $\beta$ -endorphine, et plusieurs peptides non-opioïdes (corticotrophine,  $\beta$ -lipotropine...).
- La préproenképhaline contient six-séquences de met-enképhaline et une séquence de leu-enképhaline.
- La préprodynorphine contient plusieurs peptides opioïdes actifs possédant la séquence de la leu-enképhaline : il s'agit de la dynorphine A, la dynorphine B et les néo-endorphines  $\alpha$  et  $\beta$ .

Il a été montré récemment que ces peptides endogènes possédaient de nombreuses propriétés opioïdes, en particulier une capacité à induire une analgésie ainsi qu'une forte affinité de fixation pour les récepteurs  $\mu$ . La recherche actuelle est

focalisée sur le fait de savoir dans quelle mesure les endorphines activent sélectivement les sous-types de récepteurs  $\mu$  (Katzung et Lagier 2004).

La dynorphine est retrouvée dans la corne dorsale de la moelle épinière où elle joue un rôle critique dans la sensibilisation de la neuromédiation nociceptive. Une lésion ou une inflammation tissulaire peuvent engendrer une élévation des concentrations en dynorphine dans la corne dorsale. Cet effet pro-nociceptif de la dynorphine dans la moelle épinière semble indépendant du système des récepteurs opioïdes. La dynorphine A se fixerait et activerait plutôt le complexe N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). Ainsi, contrairement à l'analgésie induite par la leu- et la met-enképhaline, une analgésie induite par la fixation de la dynorphine A sur les récepteurs  $\kappa$  reste à préciser (Leal et al. 2010)(Schwarzer 2009).

Un autre système ligand-récepteur homologue des peptides opioïdes a récemment été découvert. Le principal récepteur de ce système, couplé à une protéine G, est l'orphanine, semblable au sous-type 1 du récepteur opioïde (ORL1). Son ligand endogène est actuellement appelé « nociceptine » ou encore « orphanine FQ ». Celle-ci possède une structure similaire à la dynorphine mais n'agit que sur le récepteur ORL1. Bien que très exprimé dans le système nerveux, cet ensemble possède une pharmacologie diverse, pouvant s'opposer à l'analgésie médiée par le récepteur  $\mu$  (Meunier 1997) et moduler la récompense aux drogues et médicaments, le renforcement, l'apprentissage et les processus de mémoire (X. Xie et al. 2008) (Sandin et al. 1997).

Les affinités des différents neuropeptides endogènes pour les récepteurs opioïdes sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$	ORL1
$\beta$ -endorphine	+++	+++	+++	-
Leu-enképhaline	+	+++	-	-
Met-enképhaline	++	+++	-	-
Dynorphine A et B	++	+	+++	-
Orphanine FQ/nociceptine	-	-	-	+++

**Figure 1 (Rang et al. 2007)** : Sélectivité des peptides opioïdes endogènes pour leurs récepteurs.

### 1.1.2.3 Les ligands exogènes opioïdes

#### 1.1.2.3.1 Agonistes

Un agoniste est une substance qui, suite à sa fixation sur un récepteur, va l'activer en modifiant sa structure moléculaire. Cette réponse moléculaire (avec parfois cascade de réactions) permet d'initier un signal au travers de la membrane cellulaire, aboutissant *in-fine* à une réponse cellulaire. Cette réponse peut être de

même intensité que la substance endogène ligand dudit récepteur, on parlera alors d'agoniste pur. Mais cette intensité peut également être sub-maximale, on parlera alors d'agoniste partiel. Parmi les agonistes purs aux récepteurs opioïdes, on retrouve la morphine, le fentanyl, l'hydromorphone, l'héroïne, la méthadone... La buprénorphine et la pentazocine sont des agonistes partiels : ils ne vont stimuler que partiellement leur récepteur, et rentrer en compétition avec les agonistes vrais, pouvant empêcher ces derniers d'exercer leur action. Ainsi, en présence d'agonistes, ils se comportent comme des antagonistes, et en absence d'agoniste ils sont dépourvus d'activité agoniste complète (Seidenberg et Honegger 2001)(Beaulieu et Lambert 2010).

#### 1.1.2.3.2 Antagonistes

Les antagonistes compétitifs se fixent sur le même site que les agonistes, mais ne provoquent pas de signal. Ils peuvent empêcher l'accès des agonistes aux récepteurs, ou les en chasser par compétition. La naloxone et la naltrexone sont deux antagonistes des récepteurs opioïdes. Ils sont utilisés en cas de surdose aux opiacés en permettant de déplacer l'agoniste du récepteur. De plus, ils peuvent provoquer un syndrome de sevrage chez un sujet recevant un agoniste.

#### 1.1.2.3.3 Agonistes-antagonistes

Les agonistes-antagonistes agissent à la fois comme agonistes sur un type de récepteurs, et comme antagonistes sur d'autres. Ils peuvent avoir des effets très différents en fonction de leur concentration, de leur affinité pour le récepteur, et de leur action (agoniste ou antagoniste) sur ce même récepteur. Ainsi, la nalbuphine est un antagoniste des récepteurs  $\mu$ , mais également un agoniste partiel des récepteurs  $\delta$

et  $\kappa$ . La buprénorphine est quant à elle un agoniste partiel des récepteurs  $\mu$ , et un antagoniste des récepteurs  $\kappa$  (Seidenberg et Honegger 2001).

#### 1.1.2.4 Effets pharmacologiques des opiacés

##### 1.1.2.4.1 Effets sur le système nerveux central (SNC)

Les opioïdes ont une double action inhibitrice et excitatrice sur le SNC. Ainsi, une dépression du SNC engendre l'analgésie, une dépression respiratoire, une somnolence et de certaines modifications électro-encéphalographiques. Les actions excitatrices du SNC se manifestent quant à elles par un myosis et la possibilité d'activation du système limbique pouvant entraîner euphorie, anxiété, crainte ou émotions négatives (Beaulieu et Lambert 2010).

La morphine est active dans la majorité des douleurs nociceptives aiguës et chroniques. Les opioïdes sont généralement peu actifs dans la prise en charge des douleurs neuropathiques (Manchikanti et al. 2012a)(Manchikanti et al. 2012b).

La morphine réduit également la composante affective de la douleur, par son action au niveau limbique. Cette action est liée à l'effet euphorique produit lors de son administration : elle provoque un état de contentement et de bien-être, et permet de réduire la sensation douloureuse en réduisant l'agitation et l'anxiété associées à la douleur. Si la morphine (ou l'héroïne) est administrée par voie intraveineuse, il en résulte un effet de « shoot » comparable à un « orgasme abdominal ». L'euphorie induite par les opioïdes dépend des circonstances : chez les patients relâchés, celle-ci est prononcée, tandis que chez les patients douloureux et accoutumés à la morphine, elle ne sera que faible voire inexistante (Rang et al. 2007). L'euphorie semble médiée par l'activation des récepteurs  $\mu$  et est contrebalancée par la dysphorie liée à l'activation des récepteurs  $\kappa$ . Elle apparaîtra donc en fonction de

la sélectivité de l'opioïde pour les récepteurs, mais également en fonction de la dose administrée.

Les opioïdes diminuent de façon dose-dépendante la réponse des centres respiratoires bulbaires aux stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Ils dépriment également les centres bulbaires impliqués dans la régulation de la fréquence respiratoire, avec bradypnée, prolongation de l'expiration et respiration périodique de type Cheyne-Stokes. Au-delà d'une certaine dose, une apnée apparaît. A la bradypnée s'associe une augmentation compensatrice du volume courant, toutefois insuffisante pour éviter l'hypercapnie. A cela s'ajoute une broncho-constriction réactionnelle à l'action des opioïdes sur le muscle lisse bronchique, avec pour certains d'entre eux une histaminolibération. Les opioïdes dépriment également les centres de la toux, et ce dès l'utilisation de faibles doses (Beaulieu et Lambert 2010). D'un point de vue moléculaire, les substitutions sur un groupement hydroxy-phénolique de la morphine augmentent l'effet antitussif en regard de l'activité analgésique de la molécule (Rang et al. 2007).

#### 1.1.2.4.2 Effets sur le tractus gastro-intestinal

Nausées et vomissements sont des effets indésirables fréquemment observés au cours d'un traitement opioïde (20 à 60% des cas). Cette incidence est identique pour toutes les voies d'administration. Néanmoins, tous les opioïdes n'ont pas la même propension à produire des nausées et des vomissements chez un individu donné. Il est donc logique de changer d'opioïde à dose équianalgésique quand un patient développe ces troubles.

Les mécanismes expliquant ces effets sont centraux et périphériques. L'action centrale principale est la stimulation de la zone chémoréceptrice de l'*area postrema*,

tandis que l'action périphérique est un retard de vidange gastrique produite par une atonie des fibres longitudinales gastriques et une hypertonie du pylore. La présence d'un grand nombre de récepteurs opioïdes au niveau gastro-intestinal (notamment au niveau de l'antrum gastrique), ainsi que la production de 5-hydroxytryptamine (i.e sérotonine) dans le tissu gastro-intestinal par la morphine sont en faveur d'un mécanisme périphérique (Beaulieu et Lambert 2010) (Rang et al. 2007).

L'atonie des fibres longitudinales et l'hypertonie des fibres circulaires et des sphincters sur le reste du tube digestif expliquent la stase gastrique, la constipation, et l'hyperpression dans les voies biliaires (Beaulieu et Lambert 2010) (Lewis 1999).

#### 1.1.2.4.3 Autres effets

Les opioïdes créent habituellement une bradycardie sinusale par stimulation du noyau du nerf vague au niveau du plancher du 4<sup>ème</sup> ventricule. Cette bradycardie répond très bien à l'atropine.

Par ailleurs, ils augmentent le tonus des fibres circulaires du sphincter vésical, et diminuent la tonicité et l'activité des fibres longitudinales (par voie médullaire), favorisant ainsi la rétention urinaire (Beaulieu et Lambert 2010).

De plus, ils exercent un effet myotique sur l'œil par activation des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$  au niveau central (noyau parasymphatique d'Edinger-Westphal du nerf oculomoteur commun). A fortes doses, les pupilles deviennent punctiformes. Cette manifestation tient un rôle majeur dans le diagnostic différentiel des comas et détresses respiratoires. En effet, elle est retrouvée lors d'intoxication aux opioïdes à l'inverse d'une majorité des autres étiologies. A noter que la pethidine ne provoque pas de myosis car celle-ci inhibe les récepteurs muscariniques (Rang et al. 2007).

L'administration d'opioïdes engendre des répercussions importantes sur l'axe hypothalamo-hypophysaire en modifiant la libération des hormones. Ils augmentent ainsi les taux de prolactine, d'hormone de croissance (GH), d'insulin-like growth factor-I (IGF) (Hashiguchi et al. 1996), de pro-opiomélanocortine (POMC), d'hormone corticotrope (ACTH) (Pfeiffer et al. 1985), d'ocytocine et d'hormone anti-diurétique (ADH) (Slizgi et Ludens 1982). A l'inverse, les taux de gonadotropine releasing hormone (GnRH), d'hormone lutéinisante (LH) (Carter et al. 1984)(Leadem et Yagenova 1987), d'hormone folliculostimulante (FSH), ainsi que d'hormone thyroïdienne (TSH) sont diminués (Pfeiffer et Herz 1984)(Villez 2006).

Enfin, certaines cellules du système immunitaire possèdent des récepteurs  $\delta$  et  $\kappa$ . Il a été montré que les opioïdes influencent l'immunité par activation des lymphocytes tueurs (par phagocytose), la prolifération lymphocytaire, la production d'anticorps, les réactions histaminiques et l'activation des corticosurrénales (Villez 2006).

#### 1.1.2.4.4 Tolérance

La tolérance se définit par le besoin d'augmenter les doses de produit pour obtenir le même effet (Guelfi 2003). Celle-ci ne se manifeste pas uniquement en cas de consommation chronique. En effet, elle a également été rapportée lors d'administration aiguë d'opioïdes (Chang, Chen, et Mao 2007)(Crawford et al. 2006). Les mécanismes neurobiologiques de la tolérance font l'objet de nombreuses recherches et incluent la diminution du nombre de récepteurs et/ou leur désensibilisation. Ainsi, l'administration prolongée des opioïdes modifie l'expression de différentes protéines impliquées dans la désensibilisation des récepteurs  $\mu$ , en augmentant en particulier l'expression des kinases des récepteurs couplés aux protéines G. L'activation de ces kinases et l'augmentation de leur expression

constituent des mécanismes moléculaires de tolérance aux opioïdes. De plus, ce phénomène de tolérance implique également l'expression génétique et la synthèse de  $\beta$ -arrestine induite par l'administration prolongée d'opioïdes, favorisant ainsi le découplage du récepteur opioïde des protéines G et leur internalisation. (Beaulieu et Lambert 2010). Enfin, l'augmentation de l'expression des régulateurs de la signalisation des protéines G (comme la protéine RGS9-2 régulant l'état d'activation des protéines G) est un élément favorisant la tolérance lors d'administration chronique d'opioïdes (G. Xie et Palmer 2005).

#### 1.1.2.4.5 Symptômes de sevrage

Lors d'un arrêt de la consommation d'opioïdes, des signes de sevrage apparaissent (Guelfi 2003). Un arrêt brusque de morphine provoque une douleur musculaire, une irritabilité, une rhinorrhée, des comportements anormaux (tremblements, frissons), des signes d'agressivité... Ces réactions auront tendance à diminuer après quelques jours, mais l'irritabilité et le comportement agressif peuvent perdurer pendant quelques semaines. De nombreux changements physiologiques sont observés lors d'un syndrome de manque : par exemple, les voies noradrénergiques émanant du *locus caeruleus* pourraient jouer un rôle dans ce syndrome (comme en témoigne l'efficacité de la clonidine lors de son administration chez un patient en état de manque). Une amélioration de cet état de manque est également observée lors d'une administration d'antagonistes des récepteurs NMDA (kétamine). D'autres changements physiologiques sont également observés au niveau des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale se projetant sur le noyau accumbens. Ainsi, ces cellules reçoivent des projections de neurones porteurs de récepteurs opioïdes, stimulant le système de récompense lors de la prise d'opioïdes (Rang et al. 2007).

Le tableau ci-dessous présente l'implication des différents récepteurs opioïdes dans les différents symptômes évoqués dans cette partie :

	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
Analgésie supraspinale	+++	-	-
Analgésie spinale	++	++	+
Analgésie périphérique	++	-	++
Dépression respiratoire	+++	++	-
Myosis	++	-	+
Réduction de la motilité intestinale	++	++	+
Euphorie	+++	-	-
Dysphorie	-	-	+++
Sédation	++	-	++
Symptômes de sevrage	+++	-	+

**Figure 2 (Rang et al. 2007) :** Effets fonctionnels associés aux différents récepteurs opioïdes.

### 1.1.3 Utilisations des opiacés en thérapeutique

#### 1.1.3.1 Utilisations au cours de l'histoire

Des archéologues ont découvert sur les bords du lac de Zurich, des grains de pavot datant d'environ 6000 ans. La culture du pavot date de près de trois millénaires. Il est possible qu'au début, on ait utilisé les grains de pavot uniquement pour l'alimentation, ceux-ci étant très énergétiques (597 kCal pour 100g de graines (Gouvernement du Canada 2010)). En revanche, on ignore depuis quand l'homme utilise l'opium.

Les opiacés purs sont connus depuis le début du XIXème siècle. En 1803, Desrone découvrit le « sel d'opium » qui est un mélange de morphine et de narcotine. En 1804, Séguin arrive à extraire des cristaux de morphine. En 1806, le pharmacien Allemand Stertürner publie ses travaux sur la morphine, et c'est classiquement à lui qu'on en attribue la découverte. Après plusieurs réactions chimiques, on obtient un opiacé semi-synthétique. Les opioïdes synthétiques sont fabriqués depuis plus de 50 ans, et leur structure chimique est peu comparable à celle des opiacés naturels ou semi-synthétiques, mais leur action reste identique : ils agissent de la même manière que les peptides opioïdes endogènes (endorphines) découverts par Hughes dans les années 1970 (Seidenberg et Honegger 2001).

#### 1.1.3.2 Prise en charge de la douleur (Beaulieu et Lambert 2010)

Les récepteurs opioïdes sont localisés à des endroits stratégiques pour effectuer un contrôle central et périphérique des voies de la douleur. Ainsi, les

opioïdes peuvent produire une analgésie en agissant sur trois niveaux différents des voies de la douleur :

- Au niveau central : les récepteurs opioïdes se retrouvent principalement au niveau de régions impliquées dans la transmission et la modulation du message nociceptif, en particulier sur les voies descendantes inhibitrices, mais aussi sur les voies ascendantes.
- Au niveau spinal : on retrouve les récepteurs opioïdes en grande concentration au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, mais également au niveau du ganglion rachidien (avec possibilité de migration vers les terminaisons périphériques et centrales des neurones afférents primaires). La présence de ces récepteurs à des endroits stratégiques de la modulation de la douleur permet l'inhibition de la transmission des impulsions nociceptives à travers la moelle épinière par un mécanisme présynaptique mais aussi postsynaptique.
- Au niveau périphérique : les récepteurs opioïdes sont retrouvés sur les terminaisons périphériques des neurones afférents primaires. Les opioïdes peuvent ainsi inhiber la libération calcium-dépendante de composés pro-nociceptifs et pro-inflammatoires (comme la substance P) à partir des terminaisons sensibles des neurones périphériques.

Les effets analgésiques périphériques des opioïdes ont été observés surtout lors de conditions pathologiques, comme l'inflammation. Ainsi, pendant le processus inflammatoire, on observe une augmentation du transport axonal des récepteurs opioïdes et une expression à la hausse de ces mêmes récepteurs au niveau des terminaisons nerveuses périphériques des neurones afférents primaires (Zaringhalam et al. 2013).

A noter que les ligands opioïdes endogènes sont présents au niveau des cellules immunitaires du tissu inflammatoire local. Dans des conditions de stress ou lors de la libération de cytokines, les peptides opioïdes endogènes peuvent être libérés localement et être analgésiques (Merighi et al. 2013). Les récepteurs opioïdes situés sur les cellules immunitaires peuvent supprimer l'activité des lymphocytes et également inhiber la synthèse ou la libération de cytokines (Boué et al. 2011).

Ainsi, les opiacés pouvant être utilisés à des fins antalgiques sont la morphine (SKENAN®...), la codéine (associée à un antalgique de palier I : KLIPAL®...), l'oxycodone (OXYNORM®...), l'hydromorphone (SOPHIDONE®...), le tramadol (CONTRAMAL®...), la buprénorphine (TEMGESIC®), le fentanyl (ACTIQ®...), et plus récemment la méthadone en utilisation hors AMM (Beaulieu et Lambert 2010).

### 1.1.3.3 Autres indications actuelles

Les opiacés, outre leur propriété analgésiante et leur utilisation substitutive lors de dépendances aux opiacés, possèdent d'autres indications thérapeutiques. Ainsi, les antitussifs peuvent contenir de la codéine (NEO-CODION®...), du dextrométhorphan (PULMODEXANE®...), de l'éthylmorphine (SIROP PETER'S®...), de la noscapine (TUSSISEDAL®), ou de la pholcodine (BIOCALYPTOL®...). Dans certains sirops antitussifs, on peut retrouver une association d'opiacés, c'est par exemple le cas du CLARIX® (dextrométhorphan, éthylmorphine et pholcodine). De plus, des antagonistes des récepteurs opioïdes sont utilisés en traitement d'une surdose d'opiacés illicites : c'est le cas de la naloxone utilisée en traitement de la dépression respiratoire induite par une overdose d'opiacés, notamment d'héroïne. Par ailleurs, les antagonistes aux récepteurs opioïdes peuvent également être utilisés dans le maintien de l'abstinence à l'alcool, c'est le cas de la naltrexone et du nalméfène.

A noter que le lopéramide fait également partie de la famille des opiacés et est utilisé en tant qu'anti-diarrhéique. Bien qu'il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, le lopéramide possède lui aussi un potentiel addictif bien que très modéré (Jaffe, Kanzler, et Green 1980).

## 1.2 La pharmacodépendance

### 1.2.1 Les substances psychoactives

#### 1.2.1.1 Dispositions légales

Selon la loi internationale, les produits pouvant induire des pharmacodépendances sont classés en deux groupes :

- Les stupéfiants parmi lesquels on retrouve les morphiniques naturels (opium, morphine, codéine, thébaïne), hémisynthétiques (héroïne), et synthétiques (péthidine, dextromoramide, méthadone...), mais aussi d'autres substances telles que la coca et la cocaïne, ainsi que le chanvre indien. Pour les médicaments : la détention, l'usage et le commerce sont interdits hors du cadre de la prescription. Leur fabrication, prescription et délivrance sont strictement réglementées ou interdites (*Arrêté du 22 février 1990* 1990) (Ministère de la santé publique et de l'assurance maladie 1995). Les substances ainsi classées au niveau juridique sont issues de la classification déterminée par la convention unique sur les stupéfiants de 1961, amendée par le Protocole de 1972 (OMS 2005).
- Les psychotropes correspondent aux substances listées par la convention de 1971, mais ne sont pas listés comme stupéfiants. Cette catégorie

concerne surtout les médicaments, tels les barbituriques et les benzodiazépines (OMS 2005)...

#### 1.2.1.2 Classification internationale des médicaments

Une classification des médicaments a été élaborée en tenant compte des textes européens et internationaux. Les médicaments sont répartis en « listes » permettant de distinguer (Angel, Richard, et Valleur 2000) :

- La liste I : ce sont des substances toxiques (symbolisées par un cadre rouge sur le conditionnement externe) et dangereuses en cas de surdosage. Les antibiotiques appartiennent à cette liste, comme la Buprénorphine Haut Dosage (BHD), bien qu'elle soit soumise en partie à la réglementation des stupéfiants.
- La liste II : ce sont des substances dangereuses (symbolisées par un cadre vert sur le conditionnement externe). Elles ne peuvent être délivrées que sur ordonnance afin d'éviter les abus.
- Les stupéfiants : ce sont des substances à risque toxicomanogène (symbolisées par un double cadre rouge sur le conditionnement externe) agissant sur le système nerveux central et ayant une action sédatrice, narcotique et euphorisante. Leur utilisation répétée peut générer une dépendance, et en cas d'arrêt, un syndrome de sevrage. Cette dernière « liste » est essentiellement représentée par les morphiniques et les morphinomimétiques.

## 1.2.2 Définitions de la pharmacodépendance

### 1.2.2.1 Evolution des concepts

Avant les années 1960, le classement des substances psychoactives se faisait en fonction des effets produits. Ainsi, l'OMS parlait alors de toxicomanie comme « un invincible désir ou besoin de consommer une substance psychoactive et de se la procurer par tous les moyens, une tendance à augmenter les doses ou une difficulté à en contrôler les prises, une dépendance psychique et physique et des effets nuisibles à l'individu et à la société. » (OMS 2003).

Depuis, on s'intéresse davantage aux modes de consommation plutôt qu'aux produits. En effet, l'approche basée exclusivement sur les produits les rendait seuls responsables des conduites addictives. On affirmait donc implicitement que l'arrêt de la consommation dans le cadre de la « cure de sevrage », et le maintien de l'abstinence suffisait pour réinscrire les personnes dans la démarche du soin. Ainsi, la prévention ne se donnait comme objectif que la non-consommation. Cependant, la spécificité de chaque produit permet d'établir des dispositifs de soin et des statuts : réglementation ou interdiction. Cette approche fragmentaire a conduit à une impasse (Reynaud 2002)(Karila et al. 2004).

### 1.2.2.2 Usage simple, abus ou dépendance

Au-delà de la diversité des mécanismes pharmacologiques qu'elles impliquent, toutes les substances addictogènes ont en commun une action sur le système de la récompense (via la dopamine), provoquant une expérience de plaisir, pouvant

amener à la répétition de la consommation et *in fine* conduire à une dépendance (OMS 2003)(Karila et al. 2004).

Lorsque la conduite de dépendance est installée, elle est identique dans son infrastructure neurobiologique et dans son expression comportementale, quelles que soient les substances qui l'ont induite. Ainsi, lorsqu'un consommateur dépendant n'a plus la possibilité de consommer par manque de substance, celui-ci sera enclin à calmer les effets du sevrage en utilisant d'autres molécules. Ce mécanisme spontané de substitution plaide en faveur d'une approche prenant en compte l'ensemble des substances psychoactives (OMS 2003)(Karila et al. 2004)(Reynaud 2002).

L'usage simple n'entraîne pas de dommage, et n'est donc pas considéré comme pathologique.

L'OMS définit l'abus comme un « usage excessif, persistant ou sporadique, incompatible ou sans rapport avec un emploi médicalement acceptable ». Le tableau clinique de l'abus est moins important que celui de la dépendance, mais les perturbations professionnelles, physiques, médico-légales et relationnelles qu'une telle consommation peut entraîner justifient que l'on parle de troubles liés à cette consommation (OMS 2003)(Karila et al. 2004)(Reynaud 2002).

La dépendance doit être différenciée de la « toxicomanie ». Dans les années 1960, l'OMS a abandonné le terme de « toxicomanie » au profit de la « dépendance », et l'a alors défini comme un « état qui résulte de l'absorption périodiquement ou continuellement répétée d'une certaine drogue. Ses caractéristiques varient selon les drogues : on parle de dépendance type morphinique, cocaïnique, cannabinique, amphétaminique, barbiturique... ». Ainsi, à la différence de la toxicomanie, la dépendance ne comporte pas de connotation indiquant le degré du risque pour la santé publique (OMS 2003).

### 1.2.2.3 Définitions de la dépendance

La pharmacodépendance a été définie par les experts de l'OMS comme un « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire. Les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et consommer la substance en cause avec sa recherche permanente. Les facteurs déterminants de la pharmacodépendance et les problèmes qui en découlent peuvent être biologiques, psychologiques ou sociaux» (OMS 2003). Le point essentiel de cette définition est la notion de désir puissant ou compulsif de prendre la drogue. Cependant, depuis 1973, l'OMS ne distingue plus « drogue » et « médicament », mais parle de « substances entraînant une dépendance ».

La classification internationale des maladies de l'OMS (ou CIM-10 (OMS 2009)) ainsi que le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie ou DSM-IV (pour Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders, remplacé en 2013 par une version plus actualisée : le DSM-V) (Guelfi 2003) clarifient le terme de dépendance en le classant parmi les maladies mentales et fournissent des critères diagnostiques des troubles liés aux substances psychoactives (Reynaud 2002).

Ainsi, la classification du DSM-IV donne sept critères cliniques pour permettre le diagnostic de la dépendance d'un patient à une substance (Annexe 1). Ces critères concernent des données de tolérance, la présence de signes de sevrage, une quantité élevée ou une durée anormalement longue de la consommation, la notion d'arrêt de la consommation, le temps passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance ou utiliser le produit ou à récupérer des effets, la répercussion sur les

activités sociales ou professionnelles, et la poursuite de la consommation malgré des problèmes de santé causés par celle-ci (Reynaud 2002). Le diagnostic de dépendance à une substance peut être posé dès lors que trois des sept items sont présents.

Le DSM-5 apporte une révision majeure sur l'évaluation de la dépendance à une substance. On y retrouve les éléments diagnostiques de l'abus et de la dépendance à une substance présents dans le DSM-IV. Ces éléments sont combinés à d'autres critères tels que l'évaluation du craving, avec la suppression des problèmes juridiques liés à la consommation de l'évaluation. Ce nouveau manuel permet une évaluation basée sur 3 niveaux de gravité distincts selon le nombre de critères remplis.

Aujourd'hui, l'OMS reconnaît que « la dépendance aux substances psychoactives n'est pas une défaillance de la volonté ni un signe de faiblesse de caractère, mais une perturbation d'ordre médical susceptible de toucher n'importe quel être humain. La dépendance est une affection chronique et récurrente, souvent présente en même temps que d'autres affections physiques ou mentales » (OMS 2004).

### 1.2.3 Neurobiologie de la dépendance

#### 1.2.3.1 Le circuit de la récompense

On pense que la voie finale commune des phénomènes de renforcement et de récompense du cerveau est la voie dopaminergique mésolimbique au niveau thalamique, partant de l'ATV vers le NA. De nombreuses actions permettent de stimuler ces neurones et libérer de la dopamine : les succès intellectuels, les performances sportives, écouter de la musique, avoir un orgasme... (Stahl 2010)

La régulation de cette voie mésolimbique se fait via des neurotransmetteurs présents au sein de l'organisme, comme les endorphines (« morphine endogène ») ou l'anandamide (« cannabinoïde endogène »)...

Ainsi, les nombreuses substances psychotropes donnant lieu à des abus ont une voie finale commune, la voie mésolimbique permettant la libération de dopamine de façon plus explosive et agréable que les substances endogènes. Ces drogues vont agir sur les récepteurs des molécules endogènes, entraînant une libération de dopamine (Stahl 2010).

La récompense induite par une drogue entraîne une décharge non physiologique et intense de dopamine sur les neurones dopaminergiques limbiques post-synaptiques pouvant expliquer, dès que l'effet cesse, la préoccupation de trouver la drogue et la répétition des prises de produit (Stahl 2010).

Ces libérations importantes de dopamine sont liées à des associations mnésiques anormales avec l'environnement. Au fur et à mesure, ce n'est plus la consommation du produit mais les signes annonciateurs d'un effet hédoniste qui suffisent à entraîner une libération de dopamine. Le système de récompense a appris à anticiper la récompense, et cette anticipation est elle-même agréable. L'amygdale envoie un signal d'anticipation au neurone dopaminergique dans l'ATV, et cette anticipation va permettre une libération de dopamine dans le NA, permettant de transformer cette pulsion en action, c'est à dire rechercher de la drogue et rendre cette expérience concrète. Malgré cela, c'est au moment de la consommation de la drogue que le soulagement du craving se manifeste vraiment par une très grande libération de dopamine dans le système de la récompense (Stahl 2010).

#### 1.2.3.2 Action des opiacés sur le circuit de la récompense

Des opiacés endogènes (les enképhalines) agissent comme neurotransmetteurs, en étant libérés par des neurones qui naissent dans le noyau arqué de l'hypothalamus et se projettent à la fois vers l'ATV et le NA. Ces opiacés endogènes agissent sur les différents types de récepteurs opiacés :  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ . Ils expriment alors un renforcement positif et le plaisir dans le circuit de la récompense (Stahl 2010).

Les opiacés exogènes agissent comme des agonistes des mêmes récepteurs. Pour des doses analgésiques et supra-analgésiques, les opiacés induisent une euphorie qui est leur principale propriété renforçante. Ils peuvent aussi créer une euphorie brève mais très intense, parfois appelée « rush », à laquelle succède un sentiment de tranquillité pouvant durer quelques heures, puis une somnolence, des fluctuations de l'humeur, une obnubilation mentale, une apathie et un ralentissement moteur. En cas de surdose, ils peuvent provoquer un effet dépressur sur la respiration centrale et entraîner un coma (Stahl 2010)(Vidal : le dictionnaire. 2013).

En administration chronique, les opiacés entraînent facilement le développement d'une tolérance et d'une dépendance. Un des signes de la dépendance est l'apparition d'un syndrome de sevrage quand l'effet des opiacés administrés chroniquement se dissipe. Ceci s'explique par le fait que les récepteurs aux opiacés se sont adaptés en diminuant leur sensibilité à l'effet des agonistes. Ce syndrome est caractérisé par un sentiment de dysphorie, un craving, une irritabilité, et des signes d'hyperactivité du système nerveux autonome (tachycardie, tremblements, sueurs...). La pénibilité de ces symptômes incite à la re-consommation. A ce stade, le sujet ressentira surtout une alternance d'absence et de présence de signes de sevrage, et parfois seulement peu d'euphorie (Stahl 2010).

#### 1.2.4 Evaluation de la dépendance en France : Les CEIP

Comme nous l'avons vu, les opiacés sont des substances possédant un fort potentiel d'abus et de dépendance. En dépit des mesures réglementaires strictes, un certain nombre de détournements sont encore constatés (nomadisme médical ou pharmaceutique, falsification d'ordonnances...) mais restent le fait d'une fraction limitée d'usagers.

Le dispositif de surveillance mis en place en France sous la responsabilité de différentes institutions pour assurer la surveillance et le suivi des consommations, de l'abus et de la dépendance aux substances et médicaments psychotropes est reconnu comme efficace et original. Celui-ci est constitué par des Centres d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances-Addictovigilance : les CEIP-A.

Ce réseau des CEIP constitue une aide à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. Ce système français existe depuis les années 1990 et ses objectifs sont définis dans le code de la santé publique depuis 1999 par les articles R.5132-97 à R.5137-117 (AFSSAPS 2004) :

- Recueil des cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives ;
- Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives ;
- Travaux de recherche ;
- Missions d'expertise et de conseil auprès du Ministre de la Santé et de la Protection Sociale ;

- Information des risques pour la santé publique (usage détourné de médicaments, abus de drogues, modes de consommation dangereux) ;
- Prévention (alerte sanitaire, classement de nouvelles substances, réglementation des conditions de prescription et de délivrance des médicaments contenant une substance psychoactive).

Au niveau national, il existe 13 CEIP implantés au sein des centres hospitalo-universitaires, coordonnés par l'ANSM et en relation avec les professionnels de santé.

Les CEIP recueillent les informations utiles à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. Ces informations leur permettent de constituer plusieurs bases de données (AFSSAPS 2004) :

- NotS (Notifications Spontanées) : recueil des notifications spontanées de pharmacodépendance ou d'abus qui doivent être transmises à l'ANSM. Elles permettent aux autorités sanitaires d'être alertées sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration.
- OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible) : ce système permet aux CEIP, avec la collaboration de pharmaciens sentinelles, d'identifier les médicaments détournés, de déterminer le palmarès des médicaments les plus détournés au niveau régional et national, et de surveiller l'évolution de ces détournements.
- OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) : système de recueil anonyme auprès des patients hospitalisés ou en ambulatoire, sous traitement de substitution ou pharmacodépendants. Il permet de surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes et d'alerter les autorités sanitaires sur

l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration ainsi que les associations potentiellement dangereuses.

- SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) dépendant de l'OFDT et est en relation avec les acteurs socio-sanitaires dans les milieux festifs et les services de répression (par les saisies effectuées). Cette base de données permet de surveiller et d'identifier les drogues de synthèse que l'on trouve sur le territoire.
- DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances). Recueil des décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives. Il permet en outre d'évaluer la dangerosité d'un produit.

Ces bases de données constituent un système d'alerte et de prévention efficace. Par ailleurs, ces centres sont en lien permanent avec les différents réseaux de soins spécialisés dans la prise en charge des personnes dépendantes (notamment aux opiacés), des CSAPA aux services d'addictologie hospitaliers en passant par les professionnels de la santé exerçant en ville.

Nous avons abordé jusqu'ici les concepts de pharmacodépendance aux opiacés. Nous allons nous intéresser à présent à la prise en charge de cette pathologie, en abordant successivement ses différentes composantes : les objectifs, les différentes structures, les traitements disponibles et les résultats attendus, et enfin le cadre réglementaire auquel sont soumis les différents acteurs du soin.

### 1.3 Prise en charge de la dépendance aux opiacés

#### 1.3.1 La prise en charge des patients dépendants aux opiacés

##### 1.3.1.1 Objectifs de la prise en charge

###### 1.3.1.1.1 Objectifs des personnes dépendantes aux opiacés

Les objectifs des personnes dépendantes aux opiacés sont multiples et varient selon la nature de leur parcours et de leurs projets personnels. Il s'agit de soulager un état de manque douloureux, d'assurer une gestion personnelle de la dépendance, de diminuer voire de cesser la consommation d'opiacés illicites, de parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de tout médicament de substitution aux opiacés (MSO), ainsi qu'à la résolution complète des problématiques de mésusage de substances psychoactives (ANAES 2004a).

Ces objectifs demanderont une évolution personnelle, du temps, et un accompagnement du patient. Les objectifs s'appuieront sur les différentes motivations, personnelles (soulager la souffrance physique et morale...), stratégiques (gérer ses consommations...), médicales (faciliter le traitement de pathologies associées...), ou socio-économiques (accéder à une couverture sociale...).

#### 1.3.1.1.2 Objectifs des professionnels de santé

Face à un patient dépendant aux opiacés, les professionnels doivent répondre aux différentes problématiques. En effet, ils devront répondre à la souffrance physique et morale du patient sur le court terme (voire parfois dans l'urgence en cas de syndrome de manque), prendre en charge la dépendance du patient (diminuer voire cesser la consommation d'opiacés illicites, pour aboutir *in fine* à une abstinence de toute consommation de substance psychoactive illicite et de MSO), permettre l'accès aux soins médicaux des comorbidités (dépistage et traitement des pathologies associées...), gérer les situations particulières (femme enceinte, patient en milieu carcéral...), et enfin favoriser et maintenir la réinsertion sociale et professionnelle (ANAES 2004a).

#### 1.3.1.2 Le syndrome de sevrage aux opiacés

Le syndrome de sevrage aux opiacés (DSM-IV en annexe) se caractérise par l'apparition des symptômes typiques du sevrage suite à l'arrêt ou à la réduction de fortes doses d'opiacés (critère A1). Il peut également être déclenché par l'administration d'antagonistes purs des récepteurs opiacés (comme la naltrexone) après utilisation massive d'opiacés (critère A2). Selon le DSM-IV, au moins trois des signes suivants doivent être présents pour poser le diagnostic de sevrage aux opiacés : humeur dysphorique, nausées ou vomissements, douleurs musculaires, larmoiement ou rhinorrhée, dilatation pupillaire, piloérection, ou hypersudation, diarrhée, bâillement, fièvre, et insomnie (critère B). Ces symptômes doivent causer une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social,

professionnel, ou dans d'autres domaines importants (critères C), et ne doivent pas être dus à une affection médicale générale ou un autre trouble mental (critère D).

D'après les critères du DSM-IV, la caractéristique principale du sevrage à une substance est le développement d'une modification comportementale inadaptée spécifique d'une substance, avec apparition de manifestations physiologiques et cognitives dues à l'arrêt ou à la réduction de l'utilisation massive et prolongée de cette substance. Ce syndrome spécifique de la substance consommée provoque une réelle souffrance observable par des signes cliniques, ou par une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants de la vie du patient. L'ensemble de ces symptômes n'est pas dû à une affection médicale générale ni un autre trouble mental (Guelfi 2003). Les signes et les symptômes du sevrage varient d'une substance à l'autre, mais sont d'une manière générale opposés à ceux observés lors d'une intoxication avec cette même substance. Ils varient également en fonction de la dose et la durée d'utilisation de la substance, ainsi que d'autres facteurs tels que la présence ou l'absence d'autres maladies (Guelfi 2003).

Plusieurs facteurs influent sur le délai d'apparition et la durée du syndrome de sevrage. Par exemple, plus la demi-vie de la substance est longue, plus le délai d'apparition du syndrome de sevrage sera long et plus le sevrage est susceptible de durer (Guelfi 2003).

Le syndrome de sevrage à une substance apparaît lorsque ses concentrations dans le système nerveux central diminuent. Les symptômes précoces se développent généralement quelques heures après la dernière prise pour les substances à demi-vie courte (comme l'héroïne par exemple), bien que des convulsions de sevrage puissent se développer plusieurs semaines après l'arrêt de fortes doses d'anxiolytiques à demi-vie longue. Les signes de sevrage cessent en général quelques jours à quelques semaines après l'interruption de la consommation.

Ces signes apparaissent chez la plupart des patients dépendants en 6 à 12 heures après la dernière prise pour les produits à demi-vie courte (comme l'héroïne), mais peuvent survenir après 2 à 4 jours dans les cas de demi-vie plus longue (cas de la méthadone). Pour un opiacé à courte durée d'action, le pic des symptômes survient après une période de 1 à 3 jours, puis ceux-ci disparaissent en 5 à 7 jours (Guelfi 2003). A noter que des symptômes moins aigus peuvent durer des semaines ou des mois, comme l'anxiété, la dysphorie, les insomnies...

La prise en charge du sevrage aux opiacés vise à améliorer les régulations biologiques, principalement endorphiniques et noradrénergiques, pour diminuer les douleurs, l'anxiété et la dépression du patient. Lors de la réalisation d'un *sevrage immédiat*, on accompagne un arrêt brutal d'un traitement morphinique par un traitement symptomatique à poursuivre jusqu'à disparition des symptômes (Morel, Hervé, et Fontaine 2003) :

- Des antalgiques agissant sur la douleur.
- Des antihypertenseurs alpha-stimulants (comme le Catapressan®) diminuant l'ensemble de la symptomatologie du manque.
- Eventuellement des sédatifs anxiolytiques ou des neuroleptiques (hors AMM).

D'autres techniques de sevrage ont été explorées et seraient plus ou moins efficaces, comme des herbes médicinales chinoises (*Radix Ginseng, Rhizoma Corydalis...*)(Liu et al. 2009), la teinture d'opium (Jittiwutikarn et al. 2004), des séances pluriquotidiennes d'acupuncture (Poueyto 1994)...

Lors de la réalisation d'une cure de sevrage aux opiacés, deux complications surviennent fréquemment, favorisant la rechute ou la surconsommation de

médicaments : l'insomnie rebelle (pouvant durer des semaines) et le syndrome dépressif (Morel, Hervé, et Fontaine 2003)(Kosten, Markou, et Koob 1998). Cette phase doit faire l'objet d'une prise en charge et d'un suivi adapté, en structure de post-cure ou en ambulatoire, ces complications pouvant être source d'une rechute de la consommation.

Les contre-indications à la réalisation d'un sevrage sont essentiellement la grossesse (en raison des risques encourus par le fœtus), et le risque de décompensation grave du patient. Il faudra donc insister lors de la phase de préparation du patient et bien l'informer des conditions de la réalisation de son sevrage (Morel, Hervé, et Fontaine 2003).

#### 1.3.1.3 La substitution aux opiacés

Les traitements de substitution aux opiacés ont connu une expansion importante durant ces dernières années. Ces avancées en matière de soins ont été motivées par la propagation du VIH parmi les usagers de drogues par voie intraveineuse et par le développement général de l'offre de soins pour les personnes dépendantes (Groupe Pompidou 2002). Ainsi, les traitements de substitution ont été initialement mis en place dans des centres de soins spécialisés utilisant la méthadone, puis se sont développés grâce à la mise sur le marché de la buprénorphine tout en permettant aux médecins généralistes d'en assurer la prescription. Dès lors, les traitements de substitution aux opiacés devinrent plus acceptables et efficaces pour le patient (Mattick, Kimber, et al. 2002)(Mattick, Breen, et al. 2002).

Ainsi, depuis la mise sur le marché de ces traitements (en 1995), on a observé une augmentation considérable de patients sous traitement, corrélée à une réduction de la mortalité par overdose d'héroïne entre 1994 et 1998 (Lepère et al. 2001).

Cependant, les représentations de ces traitements sont variables chez les professionnels de la santé comme chez les patients et leur entourage, créant certaines confusions lors de leur instauration. On regroupe ainsi sous le terme de « traitement de substitution » deux interventions sur la consommation du patient (Auriacombe et Fatséas 2006) :

- Les substitutions vraies, représentant les interventions sur les dommages liés à la consommation (appelées également « réduction des risques »)
- Les traitements de substitution comme moyen pharmacologique du maintien de l'abstinence.

La confusion vient du fait que la même molécule, sous deux formes galéniques différentes, peut être utilisée dans l'une ou l'autre des modalités du soin.

En parallèle, les autorités de santé (HAS –ex ANAES- et ANSM –ex Afssaps-) se sont progressivement penchées sur la problématique de la substitution aux opiacés en éditant différentes recommandations. Les dernières en vigueur sont issues de la conférence de consensus de l'ANAES en 2004.

#### 1.3.1.3.1 Le traitement de substitution « vrai »

Dans ce cas, le traitement n'est pas un traitement de la dépendance mais des conséquences de celle-ci. La substance prescrite doit donc se substituer à la substance consommée, et doit reproduire des effets similaires en intensité et en

rapidité. L'intérêt présenté ici est la réduction des risques associés à l'usage. Pour que cette substitution soit acceptée par le patient, il faut qu'il ressente très rapidement les effets de la substance dont il est dépendant (Auriacombe et Fatséas 2006). Ainsi, en conservant cet effet « flash », la substitution vraie agit comme un agent favorisant la répétition du comportement en activant les systèmes de récompense du patient (Koob et Bloom 1988).

Le principal problème rencontré est que le comportement addictif reste inchangé. Ainsi, la prise du produit s'associe souvent à une perte du contrôle de l'usage. Les sujets pour lesquels ces interventions ont été introduites ont un bénéfice sur leur santé et leur intégration sociale, mais restent handicapés par la persistance de la dépendance au produit, et la nécessité obsédante d'en consommer (Auriacombe et Fatséas 2006).

#### 1.3.1.3.2 Le traitement pharmacologique de l'addiction

Cette notion, apparue lors de la découverte de la méthadone en 1965 par Dole et Nyswander pour le traitement de la dépendance aux opiacés, a permis d'avoir pour objectif de soulager le besoin compulsif et irrésistible de consommer la substance source de la dépendance. Dans ce cas, le profil pharmacologique des molécules d'intérêt doit être différent de celui qui caractérise la molécule de substitution vraie. Ainsi, l'effet ressenti par le patient doit être minime et d'apparition retardée. Cette absence d'effet significatif permettra de ne pas associer la prise de la molécule de substitution à une perception rapide d'un effet agréable à la base du développement d'une addiction (Auriacombe et Fatséas 2006). Sa durée d'action doit être relativement longue pour permettre une prise unique quotidienne et une concentration plasmatique suffisante toute la journée, les sensations de « pics » et de « manques » alimentant les comportements addictifs.

A noter que l'objectif n'est pas ici de compenser ou de masquer les signes de sevrage, car les doses utilisées pour les réduire sont bien inférieures à celles réduisant la sensation de manque (Auriacombe et Fatséas 2006).

#### 1.3.1.3.3 Succès d'une thérapeutique de substitution

Le but d'une substitution réussie est de faire accepter, par le patient, le traitement pharmacologique du maintien de l'abstinence. Cependant, certains patients ont besoin de temps. C'est durant cette période que le traitement de substitution vraie trouve sa place dans la prise en charge.

Une fois le contrat de soins passé, l'important va être d'adapter la prescription, la molécule utilisée et le dosage à chaque patient. Par exemple, un dosage trop faible va provoquer chez le patient un besoin de consommer pouvant aboutir à une rechute de sa consommation ou une augmentation de la consommation d'autres substances psychoactives (alcool...). De plus, la prise en charge sociale et les habitudes comportementales du patient nécessitent et justifient une longue durée de prise en charge. De fait, la durée de traitement de maintenance est de l'ordre de 2 à 10 ans, mais parfois plus (McLellan et al. 2000).

#### 1.3.1.4 La prise en charge psycho-sociale du patient

Afin de réaliser sur le long terme une prise en charge globale des patients, il faut que l'action menée par les professionnels de santé et travailleurs sociaux soit conjointe. Ainsi, la compréhension globale de la personnalité du patient permettra d'identifier des obstacles à la prise en charge auxquels celui-ci se heurte au quotidien. On peut définir ainsi en plus de la prise en charge médicale trois axes constitutifs

dans cette approche : un axe social, un axe psychologique, un axe éducatif. (Vilhez 2006). Cette approche du patient peut s'effectuer en CSAPA, ayant pour missions d'assurer une information et une évaluation aux premiers stades de la consommation (OFDT 2013).

Les aides psychologiques peuvent aller d'un soutien ponctuel à une psychothérapie. Elles peuvent permettre d'identifier les difficultés ou encore les éventuels traumatismes précédant le développement de la conduite addictive. Le patient pourra définir des objectifs, que ce soit en groupe de parole ou lors d'entretiens individuels. Cette approche permettra au patient de lui redonner confiance et de le motiver tout au long de sa prise en charge.

De plus, il est nécessaire de réaliser un soutien social du patient. Les processus de réinsertion sociaux-professionnels mettront en avant des difficultés pour obtenir une régularisation des droits sociaux, nécessaires pour le maintien de l'abstinence dans le temps. Les obstacles rencontrés pour conserver un statut de citoyen, une couverture sociale, avoir un travail, un logement, une identité ou autre sont nombreux. Ainsi, l'accompagnement du patient doit s'effectuer au cas par cas, si besoin avec l'aide d'un éducateur. Cet accompagnement peut s'effectuer par paliers de réinsertion, en fonction des objectifs et difficultés rencontrés (Vilhez 2006).

L'axe éducatif de la prise en charge vise à développer les compétences sociales et relationnelles du patient, afin de favoriser sa réinsertion. Il consiste à réaliser des travaux en groupe le confrontant à différentes situations potentiellement rencontrées au quotidien : négociation, médiation... Ces activités peuvent également être réalisées en individuel, via un support ludique (jeux, activités sportives...).

## 1.3.2 Les structures de soins spécialisées dans la prise en charge des usagers

### 1.3.2.1 Le dispositif général

#### 1.3.2.1.1 Structures hospitalières

La prise en charge des patients dépendants aux opiacés à l'hôpital est abordée de deux manières différentes selon la complexité du sevrage à réaliser. Ainsi, on parlera de niveau I lors de la réalisation d'un sevrage simple (en pôle de médecine) ou de niveau II en cas de sevrage complexe (à réaliser au sein d'un pôle de psychiatrie).

Dans le cas d'un sevrage de niveau I, la durée prévisible du sevrage varie de 0 à 8 jours. Celui-ci est réalisé dans un service de médecine permettant d'obtenir une réponse de proximité envers l'utilisateur et un sevrage du patient en toute sécurité. Il sera réalisé par une équipe de liaison en Addictologie sur demande de l'équipe soignante. Au CHU de Nantes, cette équipe a pour objectif de prévenir les risques liés aux conduites addictives en développant notamment les réseaux intra et extrahospitaliers, et en conseillant sur la prise en charge thérapeutique adaptée au patient. Elle a également pour objectif d'évaluer les conduites addictives du patient, de faciliter sa prise de conscience du comportement à risque, en susciter le questionnement et d'évaluer la motivation du patient face aux soins. Elle a également pour objectif d'orienter le patient vers le service d'Addictologie pour une prise en charge globale de sa pathologie addictive, ou vers une autre structure du réseau de soins.

Dans le cadre d'un sevrage plus complexe, l'unité d'addictologie peut être sollicitée. Le séjour peut se faire en hospitalisation à temps plein ou en hospitalisation de jour (HDJ), pour une durée plus longue (entre 8 et 28 jours en

moyenne) et fera appel à une équipe pluridisciplinaire. Cette équipe est composée de médecins addictologues, de psychiatres, médecins somaticiens, équipe infirmière et aide médico-psychologique (AMP), de psychologues et d'assistants sociaux. Ce sevrage s'adresse aux patients fragiles présentant une dépendance majeure en situation d'échec après une ou plusieurs tentatives d'abstinence, à ceux nécessitant une rupture avec leur milieu de vie habituel en situation d'isolement affectif ou social, ou de précarité socio-professionnelle, aux échecs de prise en charge ambulatoire ou ceux nécessitant une hospitalisation prolongée et un programme thérapeutique intensif dû aux problèmes rencontrés lors de l'abstinence au produit. Ce sevrage doit permettre une évaluation poussée et un bilan addictologique, somatique, psychiatrique et social approfondi pour pouvoir établir une stratégie de prise en charge sur le long terme. Les missions inhérentes à un tel service de soins sont variées : consultations médicales, entretiens et soutiens psychothérapeutiques individuels, thérapies de groupe (groupe de parole, diététique et hygiène de vie...), thérapies corporelles (sophrologie, relaxation...), consultations sociales, temps de rencontre avec la famille et l'entourage et organisation du suivi médicopsychosocial à la sortie du patient (en CSAPA).

#### 1.3.2.1.2 Les médecins généralistes

La sensibilisation des médecins généralistes au problème de la toxicomanie n'a cessé de progresser depuis 1995, date de mise sur le marché des traitements de substitution. Ainsi, en 2001, 60% des médecins déclaraient avoir reçu en consultation un patient usager au cours des 12 derniers mois. Ce nombre sera d'autant plus important que le médecin exercera en milieu urbain, qu'il connaîtra l'existence des réseaux et qu'il s'estimera formé à la toxicomanie (OFDT 2002).

Le médecin généraliste exerçant en ville, occupe une place primordiale dans l'organisation et le déroulement du soin pour les patients dépendants aux opiacés. Il intervient à tous les niveaux de la prise en charge, du diagnostic de la pathologie jusqu'à l'orientation du patient vers les structures plus spécialisées si la prise en charge le nécessite.

Pour établir un diagnostic de dépendance aux opiacés, le dialogue entre le médecin et le patient est primordial, notamment lors de la première consultation. Avant la mise en route du traitement, le médecin doit établir un diagnostic de dépendance aux opiacés en se référant si besoin aux critères diagnostics du DSM-IV (Annexe 1). Il réalise également l'anamnèse de toutes les substances consommées par le patient (illicites ou non) et en évalue les dépendances possibles. En fonction des composantes sociales et somatiques du patient, il décidera de mettre en route le traitement de substitution ou non (ANAES 2004a).

Lors de l'instauration du traitement, le médecin prescripteur a l'obligation préalable d'informer le patient et doit s'assurer de la mise en place de sa prise en charge globale en coordination avec les autres acteurs de santé si besoin : il lui décrit les différents cadres de prise en charge possibles, les différentes molécules disponibles et leurs spécificités (réglementaires...), ainsi que les dispositifs médico-sociaux et les réseaux existants. Il déterminera ensuite avec le patient la prise en charge qui lui sera la plus adaptée (ANAES 2004a).

Au cours du traitement, le médecin adaptera le rythme des consultations en tenant compte des modalités de dispensation du TSO prévues avec le pharmacien, mais aussi en fonction de l'évolution du soin du patient. Durant ce suivi, il pourra être amené à proposer une prise en charge conjointe avec une structure spécialisée, voire à passer le relais temporairement ou définitivement (ANAES 2004a).

De plus, le médecin devra rester en lien permanent avec le pharmacien d'officine qui doit assurer la délivrance du MSO, garantissant une grande réactivité des professionnels de santé face à l'émergence d'un risque pour le patient. Ce risque peut être lié au mésusage du traitement, aux comorbidités associées à la pathologie, ou à un échappement du patient au contrat de soins établi lors de l'instauration du traitement.

Une autre mission importante du médecin généraliste concerne l'information du patient. Cette mission doit être menée tout au long de la prise en charge. Elle permet, lorsqu'elle est bien réalisée, de maintenir un lien étroit avec le patient, et améliore les chances de succès de la prise en charge. L'information, la réévaluation régulière des attentes, des besoins et difficultés rencontrées par le patient sont des éléments clés de la prise en charge. Cette information est une obligation légale, devant être réalisée tout au long du suivi et de l'actualisée (ANAES 2004a). Elle peut se faire à trois niveaux :

- Pour tous les patients consultant pour obtenir le TSO : elle porte sur les effets, objectifs, conditions d'efficacité, modalités d'utilisation, effets indésirables des MSO et les précautions à prendre vis-à-vis de l'entourage. L'organisation du traitement en cas de voyage ou autre peut également être abordée.
- Pour une population plus à risque de mésusages des MSO (par exemple, les polytoxicomanes continuant à s'injecter des drogues par voie IV, etc.) : l'information porte alors sur les risques liés à de mauvaises utilisations des molécules de substitution et leurs conséquences. Cette information peut être relayée par les associations d'usagers.

- Pour l'ensemble des usagers d'opiacés illicites : l'information vise à changer la mauvaise représentation que ceux-ci peuvent avoir des MSO.

#### 1.3.2.2 Les réseaux ville-hôpital

Les réseaux, promus par les autorités sanitaires, sont des dispositifs créés pour améliorer la coordination et la qualité d'une prestation médicale pour une population particulière ou pour une pathologie spécifique (type VIH...). Leur création a été recommandée par la loi de 1996 portant sur la réforme hospitalière, et ils ont été présentés comme un moyen de régulation de l'offre et de la demande en matière de soins, en promouvant une gestion centrée sur le patient (HCSP 1998). Il s'agit au minimum d'une association liant un établissement hospitalier et un groupement de médecins généralistes, et au mieux une structure fédérant un réseau ville-hôpital et diverses associations ou institutions impliquées dans la prise en charge sanitaire et sociale des usagers. Ils doivent théoriquement impliquer tous les professionnels de santé concernés par le suivi des patients.

Les réseaux diffèrent dans leur organisation (valence hospitalière plus ou moins importante...), par leurs activités (soutien aux professionnels de santé ou prise en charge des patients), et par le caractère normatif qui leur est associé (OFDT 2003).

Ils entretiennent ainsi différents rapports avec la profession médicale (élaboration de bonnes pratiques, promotion de nouveaux concepts...).

Ces réseaux ont été développés pour proposer une offre de soins et de formation pluridisciplinaire et spécifique pour chaque corps de santé, dans le but d'améliorer la prise en charge globale des patients toxicomanes en leur proposant une offre de soins la plus précoce possible. Cette démarche permet donc de prendre

en compte tous les aspects de la prise en charge du patient tout en apportant une formation et un espace de réflexion et de rencontre aux différents professionnels de santé impliqués dans le soin (OFDT 2003). Ce travail en réseau est considéré comme la condition première de l'efficacité d'un traitement de substitution, notamment pour la buprénorphine prescrite en première intention en médecine de ville (OFDT 2003).

### 1.3.2.3 Le dispositif spécialisé

#### 1.3.2.3.1 CSAPA

Les CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ont été créés en 2002. Cependant, entre 2002 et 2007, ils n'ont pu être mis en place car aucun texte ne prévoyait leur financement et leurs missions. La loi de financement de la sécurité sociale pour 2007 prévoit que ceux-ci soient financés par l'Assurance Maladie, et les décrets du 14 mai 2007 et du 24 janvier 2008 en fixent les missions.

Ces centres s'adressent aux personnes en difficulté de part leur consommation de substances psychoactives (qu'elles soient licites ou illicites), mais également aux personnes sujettes aux addictions sans substance (jeu pathologique...). Ils remplacent les Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST) et les Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA) en les rassemblant sous un statut juridique commun, bien qu'ils puissent conserver une spécialisation. De plus, les CSAPA sont caractérisés par leur proximité avec l'utilisateur en difficulté, soit par la création d'antennes, soit par des interventions en dehors des locaux sous la forme de consultations. Ainsi, ils sont composés d'équipes pluridisciplinaires (professionnels de santé et travailleurs sociaux) en vue d'une prise en charge globale du sujet, et

assurant un suivi du patient et de son entourage tout au long de son parcours de soins (*CIRCULAIRE N°DGS/MC2/2008/79, 2008*).

Leurs missions obligatoires ont été décrites dans le décret du 14 mai 2007. Elles consistent en l'accueil du patient, qu'il se présente spontanément au centre ou en le contactant lui-même (ou son entourage). Pour que cet accueil soit réussi, il faut que celui-ci puisse être d'accès facile (de part son implantation géographique et des horaires adaptées aux contraintes des différents publics accueillis), avoir des locaux adaptés à l'accueil des personnes handicapées, avec également obligation de respecter l'anonymat pour les consommateurs qui le demandent, la simplification des formalités d'accueil, et présence d'un espace permettant la confidentialité de l'entretien réalisé. De plus, ils ont pour mission obligatoire d'informer le patient et son entourage, tant au niveau de ses droits que sur les modalités de prise en charge. Cette information doit être réalisée dans le respect des règles de déontologie et de confidentialité. Les CSAPA doivent également permettre une évaluation médicale, psychologique et sociale de la demande et des besoins du patient et de son entourage, notamment en ce qui concerne les conséquences des pratiques addictives du sujet dépendant. Enfin, ces centres doivent faire bénéficier toute personne accueillie d'une proposition d'organisation de prise en charge par le centre lui-même, ou d'une orientation vers une structure plus adaptée à ses besoins. Ces structures s'inscrivent donc dans un partenariat avec les autres structures de prise en charge en addictologie. Bien que devant répondre à chaque patient se présentant au centre, les CSAPA peuvent faire l'objet d'une spécialisation. Ainsi, ils doivent assurer la prise en charge et la réduction des risques soit pour toutes les addictions, soit pour l'alcool, soit pour les drogues illicites (*CIRCULAIRE N°DGS/MC2/2008/79, 2008*).

Outre ces missions obligatoires à tout CSAPA, des missions facultatives sont également possibles. Ainsi, comme décrit dans l'article D.3411-1 du CSP, ils peuvent réaliser des consultations de proximité et de repérage précoce des usages nocifs,

participer à des activités de prévention collectives (en milieu scolaire...), de formation et de recherche. Ils peuvent également prendre en charge les personnes souffrant d'addictions sans substances, et permettre la continuité de la prise en charge des personnes détenues ou sortant de prison. Cette dernière mission doit se faire en lien avec le secteur de psychiatrie générale ou de psychiatrie en milieu pénitentiaire et l'Unité de Consultation et de Soins Ambulatoires (UCSA), mais également avec d'autres spécialités médicales nécessaires à la prise en charge du patient (*CIRCULAIRE N°DGS/MC2/2008/79, 2008*).

Les CSAPA peuvent fonctionner soit en ambulatoire, soit avec hébergement, soit des deux manières. Dans le cas d'une proposition d'hébergement aux patients, celui-ci peut être collectif ou individuel. A noter que les centres exerçant leur activité en ambulatoire peuvent mettre en place des formes d'hébergement individuel (appartements thérapeutiques résidentiels, chambres d'hôtel, familles d'accueil).

Pour garantir une prise en charge pluridisciplinaire, leurs équipes doivent se composer de professionnels de santé et travailleurs sociaux (personnel médical, paramédical, social, ainsi que des psychologues) (*CIRCULAIRE N°DGS/MC2/2008/79 du 28 février 2008 , 2008*).

#### 1.3.2.4 Le dispositif de réduction des risques

##### 1.3.2.4.1 CAARUD

Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD) ont été créés en 2006. Ils participent au dispositif de veille sanitaire en matière de drogues et de toxicomanie, à la recherche, à la prévention et à l'information sur les pratiques des usagers. Plusieurs modalités

d'intervention de ces structures sont possibles auprès des usagers de drogue : accueil fixe, équipe de rue, unité mobile, et équipe en milieu festif. Ainsi, la quasi-totalité des centres offrent un accueil fixe, mais 80% d'entre eux ont développé plusieurs modalités d'intervention (OFDT 2009). A noter qu'ils peuvent être gérés par des établissements de santé dès lors que ceux-ci gèrent également un centre spécialisé de soins aux toxicomanes (Décret n° 2005-1606, 2005). En 2010, 135 CAARUD étaient recensés (OFDT 2012), pour une fréquentation comprise entre 60 000 et 66 000 usagers au moins une fois dans l'année (OFDT 2013).

Ils ont pour missions d'assurer un accueil collectif et individuel, d'informer et réaliser un conseil personnalisé pour les usagers de drogues. De plus, ils doivent soutenir les usagers dans l'accès aux soins : aide à l'hygiène et aux soins de première nécessité, l'orientation vers le système de soins le plus adapté à la prise en charge de l'utilisateur, l'incitation au dépistage des infections transmissibles. De plus, ils soutiennent les patients dans les démarches d'accès aux droits, au logement, à l'insertion professionnelle, et doivent également mettre à disposition du matériel de prévention des infections (Décret n° 2005-1606, 2005).

Les missions des CAARUD sont majoritairement assurées par des personnels salariés, le reste des intervenants étant bénévoles. Ainsi, en 2007, un CAARUD était en moyenne composé de 20% de personnel administratif, 15% de personnel soignant, 47% de personnel socio-éducatif, et 18% composé de personnel logistique, stagiaires, ou autres (OFDT 2009).

### 1.3.3 Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO)

#### 1.3.3.1 En France

Les médicaments de substitution aux opiacés sont commercialisés depuis 1996 en France. A cette époque, les cliniciens considéraient ces traitements comme une aide à l'arrêt de la prise d'opiacés avec pour objectif de diminuer puis à terme d'arrêter la prise médicamenteuse. Depuis 2004, les objectifs du traitement se sont recentrés sur l'amélioration du fonctionnement social du patient et de sa qualité de vie en prenant en charge les dommages induits et les pathologies associées, mais également en gérant les situations particulières (grossesses, précarité...) (Krantz et Mehler 2004). Les durées de traitement alors envisagées se sont rallongées. Ils sont devenus apparentés à des traitements de maladies chroniques.

En France, deux molécules sont principalement utilisées à des fins de substitution chez les patients présentant une addiction aux opiacés : la buprénorphine haut dosage (BHD) et la méthadone. D'autres molécules comme les sulfates de morphine, les codéinés et le laudanum sont également utilisés de manière plus ou moins sauvage.

#### 1.3.3.1.1 La Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

La BHD est une molécule appartenant à la liste I mais soumise à la réglementation des stupéfiants. Elle se distingue des autres morphiniques par une action agoniste partielle. Cette caractéristique lui permet d'avoir une meilleure sécurité d'emploi que celle des autres opiacés. En effet, le risque d'overdose et de surdosage sera diminué (Wesson et Smith 2010)(Bart 2012). L'effet plafond, dû à la pharmacologie de la molécule, permet de minimiser les risques de dépression respiratoire par rapport aux agonistes purs ( Dahan 2006)( Dahan et al. 2005).

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Il est conseillé aux patients

mineurs de consulter un centre spécialisé en addictologie pour effectuer la prise en charge. Pour être efficace, le traitement par BHD se poursuit généralement sur plusieurs années (*Vidal Recos*. 2012).

L'instauration du traitement doit être effectuée à distance de la dernière consommation d'opiacés afin d'éviter un sevrage aigu (ANAES 2004b). Ce délai peut aller de plusieurs heures à quelques jours en fonction de l'opiacé utilisé. La posologie initiale est de 4 à 8mg/j (hors AMM) en une prise quotidienne par voie sublinguale. Elle est adaptée par paliers quotidiens de 2 à 4 mg jusqu'à disparition des signes de sevrage. La posologie de stabilisation est destinée à supprimer le syndrome de sevrage mais aussi à réduire le craving. Elle est généralement comprise entre 8 et 16mg/jour, et est atteinte en une à deux semaines. A noter que la posologie maximale quotidienne est de 16mg/jour selon l'AMM (AFSSAPS 2011), mais certains patients nécessitent des doses allant jusqu'à 32mg/j.

Cependant, on a observé un certain nombre d'usages non-substitutifs de BHD, mais également des mésusages notamment liés à la voie d'administration du produit (sniffée, injectée voire fumée) ainsi que le développement de primo-consommation de BHD parmi les opiacés (Bello et Cadet-Taïrou 2004)(Cadet-Taïrou et al. 2007). Ainsi, en 2003, l'usage non-substitutif de BHD concernait un quart des personnes consommant de la BHD fréquentant les structures de première ligne (Escots et Fahet 2004).

Enfin, il faut noter qu'un trafic de BHD persiste sur le marché parallèle. Ce trafic concerne principalement le Subutex®, les spécialités génériques étant décrites comme moins faciles à injecter (Cadet-Taïrou, et al. 2012)(Nordmann et al. 2012)

#### 1.3.3.1.2 La méthadone

La méthadone est une molécule appartenant à la classe des stupéfiants et soumise à une réglementation de prescription et de délivrance stricte. Elle est agoniste pur aux récepteurs opiacés, lui conférant des propriétés semblables à la morphine, justifiant son utilisation en soins palliatifs (Hawley, et al. 2013)(Chatham et al. 2013). La principale qualité pharmacologique de cette molécule vient de sa durée d'action (24-36h) permettant une administration quotidienne supprimant la sensation de manque (Morel, Hervé, et Fontaine 2003). L'inconvénient majeur à l'utilisation de cette molécule est sa difficulté d'accès et la rigidité de la législation concernant entre autres son instauration en traitement substitutif.

Elle est historiquement disponible sous forme de sirop, mais plus récemment, il a été développé et mis sur le marché en 2008 des gélules de méthadone (dosées de 1 à 40mg) (Eiden et al. 2013). La galénique du sirop présente l'avantage de ne pas favoriser l'injection du produit (haute viscosité provoquant une destruction du capital veineux suite à l'injection...), et la longue durée d'action de la méthadone ne joue pas en faveur d'un effet flash, limitant l'intérêt des utilisateurs pour ce type de mésusage. Cependant, en 2003, 15.2% des patients sous méthadone avaient déjà tenté de se l'injecter (Guichard et al. 2003). En cas de relais par méthadone sous forme de gélules, la mise en route du traitement peut être discutée au sein des unités spécialisées ou d'un service hospitalier, pour les patients traités depuis au moins 1 an par méthadone sous forme de sirop, et stabilisés tant sur le plan médical que sur les conduites addictives (Vidal recos 2012). Ainsi, tous les patients reconnaissent l'apport de cette nouvelle formulation, surtout au niveau de ses modalités d'utilisation (Eiden et al. 2013).

Le traitement peut être initié dans les CSAPA et les établissements de soins, à la posologie de 20 à 30 mg, après réalisation d'analyses urinaires. La posologie de stabilisation se situe généralement entre 60 et 160mg/j, bien que certains patients

nécessitent des doses bien supérieures. Ainsi, le RCP de la méthadone ne mentionne pas de posologies maximales (ANAES 2004b).

Actuellement en France, un tiers des patients sous MSO sont substitués par méthadone (soit 45 000 patients en 2011), alors qu'au niveau Européen, on considère que les trois-quarts des patients reçoivent cette molécule (OFDT 2013).

L'intérêt de cette molécule réside dans les contraintes pour l'obtenir. Cette dualité limite-intérêt du traitement va favoriser l'utilisation de cette molécule chez des patients ayant besoin d'une structure « forte » et contenant pour les aider dans la démarche de la substitution (Morel, Hervé, et Fontaine 2003).

#### 1.3.3.1.3 Médicaments génériques et substitution

C'est au premier avril 2006 que plusieurs firmes pharmaceutiques ont été autorisées à commercialiser des génériques de la BHD. Les indications sont identiques à celles du princeps : « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

Les conditions de prescription et de délivrance sont identiques au princeps, mais la politique de substitution s'applique à ces molécules. Ainsi, si le patient souhaite conserver le princeps, le médecin doit apposer en toutes lettres la mention « non substituable » sur l'ordonnance (art. R5125-54 du code de la santé publique). Si cette mention n'est pas écrite, le patient devra s'acquitter du ticket modérateur, part non remboursée par la sécurité sociale (art. L162 du code de la sécurité sociale).

A la fin de la première année de mise sur le marché de ces génériques, 27.9% des patients bénéficiaient d'un traitement « associé » (princeps + générique) et 0.3%

des patients étaient traités par générique seul. Un an plus tard, 48.8% des patients bénéficiaient d'un traitement associé et 4% des patients ne recevaient qu'un des génériques commercialisés (Canarelli et Coquelin 2010). Enfin, en 2008, 31.7% des patients étaient traités par générique seul (Nordmann et al. 2012).

#### 1.3.3.1.4 Les autres molécules utilisées

Dans les premiers temps de la substitution et face à la menace du VIH, l'absence de traitements spécifiques a conduit certains médecins à prescrire des morphiniques à libération prolongée (MOSCONTIN<sup>®</sup>, SKENAN<sup>®</sup>...). Ces prescriptions (hors AMM) bénéficient de la circulaire « Girard » encadrant certaines exceptions du soin de la substitution (« contre-indications, inadaptation des traitements à la méthadone et au Subutex<sup>®</sup> aux besoins des patients »). Elles peuvent être réalisées après accord du médecin conseil de la sécurité sociale (Girard 1996). Cependant, la confusion avec le traitement de la douleur rend difficile l'appréciation globale du nombre réel de personnes substituées aux opiacés par la morphine (ASUD 2013).

Les préparations médicamenteuses à base de codéine ne bénéficient pas d'AMM pour le traitement des dépendances aux opiacés. Cependant, leur utilisation dans cette optique relève d'une tolérance historique au niveau des TSO. C'est le cas de l'utilisation de la dihydrocodéine commercialisée sur ordonnance pour des patients demandeurs (ASUD 2013). Cependant, elle augmente l'exposition au risque d'overdose en cas de co-administration avec l'héroïne et la méthadone (Zamparutti et al. 2011).

#### 1.3.3.2 A l'étranger

Il n'existe pas de modèle commun de prise en charge de la pharmacodépendance aux opiacés, mais une hétérogénéité des pratiques avec toujours un rôle prépondérant de la médecine de ville. Ainsi, les recommandations de prises en charge restent très divergentes, et la stratégie basée sur la réduction des risques n'est pas encore un objectif admis par tous les pays.

Ainsi, au Royaume-Uni, la méthadone peut être prescrite par les médecins de ville et délivrée en pharmacie (Gossop et al. 1999). En Ecosse, les médecins sont rémunérés pour leur suivi des patients sous méthadone et pour participer aux formations sur le sujet. De plus, pour les patients présentant un risque de comorbidité associé, une supervision de la prise par le pharmacien en début de traitement y a été insaturée (Weinrich et Stuart 2000).

En Suisse, les patients sous méthadone sont inscrits dans un registre pour éviter les doublons de prescriptions. Cependant, les médecins de ville sont demandeurs de directives pour améliorer leurs pratiques vis-à-vis des patients souhaitant être substitués aux opiacés (Pelet et al. 2005).

Aux Etats-Unis, la méthadone est historiquement délivrée quotidiennement dans les centres spécialisés, et la prescription en médecine de ville n'est pas répandue, à l'inverse du Canada ou de l'Australie.

A noter que l'arrivée de la buprénorphine dans l'arsenal thérapeutique semblerait contribuer à l'évolution de l'offre de soins, notamment en augmentant la prise en charge de ces patients en médecine de ville (Krantz et Mehler 2004).

### 1.3.4 Résultats attendus et obtenus des traitements de substitution aux opiacés

#### 1.3.4.1 Résultats attendus

Les résultats attendus des traitements de substitution aux opiacés se situent à plusieurs niveaux.

D'une part, le patient dépendant aux opiacés doit pouvoir améliorer à la fois son statut social, mais aussi sa santé. Pouvoir accéder à une couverture sociale, à un logement, favoriser son insertion socio-professionnelle et améliorer sa qualité de vie sont des éléments primordiaux de son maintien dans le soin, et dont dépendent également la réussite de son traitement.

En termes de santé publique, on attend des TSO une diminution de la mortalité liée aux différents usages de drogue, en passant par une réduction du nombre d'overdoses, une réduction des consommations et des conduites à risque associées à ces consommations (IV, sniff...), une amélioration de la prévention et du traitement des comorbidités (et des décès qui leurs sont liés) associées à la consommation, une amélioration de l'issue des grossesses...(ANAES 2004a)

Sur le plan socio-économique, on cherchera à diminuer la délinquance et le trafic liés à ces consommations, diminuer le nombre d'incarcérations liées à ces trafics, limiter le développement d'une économie parallèle, améliorer l'efficacité de la prise en charge, et plus globalement limiter les coûts induits par les usagers de drogues illicites (ANAES 2004a).

#### 1.3.4.2 Résultats obtenus des traitements de substitution aux opiacés

Le nombre de personnes théoriques traitées par BHD en 2011 est de 105 000, contre 18 500 en 1996. De même, ce chiffre s'élève à 45 000 pour la méthadone contre 2700 en 1995 (OFDT 2013). Après plus de 15 ans, l'impact social et sanitaire des traitements de substitution aux opiacés est clairement positif. En effet, le point qui ressort le plus est la diminution importante du nombre de décès par surdose jusqu'en 2004. A partir de cette année-là, une recrudescence du nombre de surdosages mortels a progressé, sans atteindre les niveaux observés avant l'introduction des traitements de substitution (451 décès enregistrés en 1994 contre 392 en 2010 (OFDT 2013)). Cette augmentation récente du nombre de décès peut s'expliquer par l'apparition de nouveaux usagers, jeunes, manquant d'expérience et peu connus des centres de soins, mais également par une disponibilité accrue de l'héroïne bénéficiant d'une représentation moins négative qu'il y a une dizaine d'années (Janssen et Palle 2010).

L'introduction de traitements de substitution a contribué à favoriser l'accès aux soins et à réduire la mortalité, morbidité, et les dommages sociaux chez les patients dépendants aux opiacés. Ainsi, les décès liés aux surdosages en héroïne ont été divisés par 5 entre 1994 et 2002, et le nombre de patients injecteurs est 6 fois moindre en 2003 qu'en 1995 (ANAES 2004a). De même, bien que les dégâts provoqués par les mésusages de la BHD et de la méthadone (notamment les injections) aient des conséquences plus graves (thromboses veineuses, septicémies...), l'arrivée sur le marché de ces molécules couplée à une réelle politique de réduction des risques a permis de diminuer les chiffres de prévalence des infections liées aux injections. Ainsi, la prévalence du VIH parmi les usagers de

drogues ayant déjà utilisé la voie intraveineuse a continué de chuter durant les années 2000, passant de 11% en 2004 à 7% en 2010. En ce qui concerne le virus de l'hépatite C (VHC), la prévalence déclarée chez les usagers de moins de 25 ans est passée de 23% à 8% en 2010.

Concernant la situation sociale, une nette amélioration des conditions sociales a également été observée. Ainsi, en 2003, les infractions liées à la législation des stupéfiants (ILS) concernant l'héroïne ont été diminuées par 3 par rapport à 1995 (OFDT 2013).

En terme de coûts (liés à la prévention, à l'application de la loi, aux soins...), il a été calculé que 595 millions d'euros ont été économisés par la mise à disposition des TSO dans les 6 ans suivant leur introduction (ANAES 2004a).

### 1.3.5 Cadre réglementaire entourant la substitution aux opiacés

#### 1.3.5.1 Histoire réglementaire

La première loi constituant le cadre légal dans lequel s'inscrit la politique de lutte contre la drogue est la loi du 31 janvier 1970. Celle-ci réprime le trafic, sanctionne également l'usage privé et public, en prévoit les peines encourues mais propose également une alternative thérapeutique à la répression (Loi n°70-1320, 1970) (Code de la santé publique - Article L628 1970). Ces mesures légales ont conféré à l'utilisateur un statut ambigu : en effet, dans ce cadre, il est considéré soit comme délinquant, soit comme malade. Celui-ci peut éviter les poursuites judiciaires si le procureur décide de classer l'affaire ou de placer l'utilisateur dans le cadre de l'injonction thérapeutique. C'est à partir de cette loi que la question des modalités pratiques de prise en charge des usagers va se soulever. En effet, avant celle-ci, les usagers étaient systématiquement soignés dans les unités de soins psychiatriques.

Par la suite, les Ministères de la Justice et de la Santé établiront ensemble une liste d'établissements agréés pour prendre en charge ces patients. A cette époque, le sevrage et l'abstinence restent les objectifs à court terme (OFDT 2003). Peu à peu, au cours des années 1970, le dispositif mis en place va se spécialiser vers une prise en charge professionnelle et structurée de ces patients par une approche psychothérapeutique, pour aboutir à la création de structures spécialisées au cours des années 1980 : les CSST.

C'est avec l'apparition de la question du VIH que l'approche du soin va être réellement modifiée, passant d'une politique de sevrage vers une politique de réduction des risques. Ainsi, en 1989, un décret officialisera la vente libre des seringues aux patients majeurs (*Décret n°89-560 1989*). Un décret publié en 1995 modifiera les conditions de vente de ce matériel, en autorisant la délivrance en officine et le don par toute association à but non lucratif ou personne menant une action de prévention du sida ou de réduction des risques chez les usagers de drogue (*Décret n° 95-255 1995*).

De plus, en 1993, l'adoption du plan triennal 1993-1996 prévoit, outre l'amélioration de la prise en charge des toxicomanes dans les dispositifs spécialisés et dans le secteur général, la mise en place d'un programme de substitution en autorisant la prescription de méthadone (OFDT 2003). Ce plan a été ajusté par un plan gouvernemental défini le 14 septembre 1995 (permettant la création de 8 « quartiers intermédiaires sortants », de centres d'écoute...), dont les objectifs ont été atteints en 1997.

C'est en 1995 qu'a eu lieu une profonde modification du principe du traitement de substitution, reposant jusque-là sur l'utilisation de la méthadone. En effet, la circulaire du 31 mars 1995 est la première circulaire ministérielle consacrée entièrement aux traitements de substitution. Elle indique que deux molécules auront

désormais une indication validée de traitement des pharmacodépendances : la buprénorphine haut dosage fera son apparition aux cotés de la méthadone, et sera rendue disponible en ville le 12 février 1996. La circulaire DGS/DH n°96-239 du 3 avril 1996 consacrera un chapitre sur l'amélioration de l'accès aux traitements de substitution par un renforcement des centres de soins spécialisés aux toxicomanes en personnel, en crédits, mais également par la prise en charge d'analyses urinaires. Le cadre d'utilisation du Subutex® y est alors officiellement fixé (Augé-Caumon et al. 2001).

Enfin, c'est en 1999 que la buprénorphine a vu sa réglementation évoluer. Elle fut dès lors officiellement soumise à l'application de la réglementation des stupéfiants (*Arrêté du 20 septembre 1999* 1999).

#### 1.3.5.2 La primo-prescription

En 2002 une disposition importante favorisant l'accès à la méthadone a vu le jour. En effet, il s'agissait alors d'équilibrer les quantités prescrites de méthadone à celles de la buprénorphine. Ainsi, la circulaire DGS/DHOS 2002/57 du 30 janvier 2002 ouvre la possibilité à tout médecin exerçant en établissement de santé d'initier un traitement par méthadone. Cette démarche correspondait aux attentes des professionnels impliqués dans les toxicomanies, et s'inscrivait dans le cadre des objectifs fixés par le plan triennal 1999-2001 de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances. Cependant, avant toute instauration, une première analyse urinaire permettra de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone (qui comporte un traceur spécifique).

A l'inverse, la primo-prescription de BHD peut être réalisée par tous les médecins en activité.

Ainsi, la primo-prescription doit être rédigée en toutes lettres, sur une ordonnance sécurisée, avec mention sur l'ordonnance du nom du pharmacien réalisant la délivrance.

### 1.3.5.3 La durée de prescription

#### 1.3.5.3.1 Prescription de BHD

C'est en octobre 1995 que la réglementation prévoit pour la première fois de soumettre la BHD à des conditions particulières de durées de prescription et de délivrance, considérant qu'un usage abusif de cette molécule pouvait présenter un danger de santé publique. Ainsi, la durée maximale de prescription prévue par la loi a donc été arrêtée à 28 jours (Arrêté du 2 octobre 1995 1995).

#### 1.3.5.3.2 Prescription de méthadone

La publication de l'arrêté du 29 septembre 1999, puis modifié par l'arrêté du 8 février 2000, fixe la durée de prescription de certains stupéfiants, dont la méthadone, à 14 jours même si la dispensation restait fixée, en centre de soins spécialisés comme en pharmacie, à 7 jours maximum (*Arrêté du 8 février 2000* 2000).

### 1.3.5.4 Le type d'ordonnance

En 1992, la prescription de buprénorphine par voie orale pour des patients non hospitalisés devait réglementairement être réalisée sur un bon du carnet à souche (*Arrêté du 10 septembre 1992* 1992). De même, la méthadone étant soumise à la

réglementation des stupéfiants, celle-ci devait également être prescrite sur un bon du carnet à souche.

Par la suite, la publication du décret n° 99-249 du 31 mars 1999 supprimait les ordonnances du « carnet à souche » et instaurait les « ordonnances sécurisées » définies par arrêté et appliqué le 1<sup>er</sup> octobre 1999.

Une ordonnance sécurisée doit être fournie par des sociétés titulaires agréées par l'AFNOR (Association Française de NORmalisation) et doit répondre à des spécifications techniques fixées (*Code de la santé publique - Article R5132-5 2013*). Ainsi, cette ordonnance sécurisée être en papier filigrané blanc sans azurant optique, dont le format est laissé libre au praticien. Son identification est pré-imprimée (en bleu, d'une teinte et d'une intensité donnée), avec une identification du lot inscrite dessus. Un carré en micro-lettres dans lequel doit être indiqué le nombre de médicaments prescrits est pré-imprimé. Cette ordonnance doit comporter un duplicata pour les médicaments pris en charge par l'Assurance Maladie. Ces ordonnances existent en format classique ou bizona.

A noter que ces ordonnances sécurisées peuvent également être utilisées pour des prescriptions autres que des produits stupéfiants, l'obligation ayant été abandonnée le 26 décembre 2003.

#### 1.3.5.5 La délivrance

Une ordonnance de médicaments classés comme stupéfiants ne peut être exécutée pour la totalité de sa durée que si elle est présentée dans les trois jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, la délivrance ne se fera que pour la durée de prescription restant à couvrir (Article R5132-33 2013). Ce délai de carence

ne s'applique pas pour les médicaments appartenant à la liste I mais bien à ceux soumis partiellement à la réglementation des stupéfiants (comme la BHD).

L'article R5132-36 du CSP stipule que toute sortie de médicaments classés comme stupéfiants doit être inscrite sur un registre et enregistrée par un système informatique sans modification possible après validation de l'enregistrement. Y sont mentionnés le nom et l'adresse de l'établissement, le nom du prescripteur et de la pharmacie, la désignation du produit, la date de sortie, la quantité délivrée en unité de prise ainsi que la balance de la quantité en stock (Article R5132-36 2013).

Une copie de l'ordonnance sera conservée pour une période de trois ans par le pharmacien ( Article R5132-35 2013).

#### 1.3.5.5.1 Délivrance de BHD

Le décret n° 99-249 du 31 mars 1999 modifiait les modalités de prescription et de dispensation des stupéfiants. En fait, il instaurait l'obligation de porter la mention « délivrance en une seule fois » pour autoriser la dispensation de 28 jours de traitement par BHD (sinon, le pharmacien devait fractionner la dispensation de sept jours en sept jours). Il obligeait également la présentation de l'ordonnance dans les 24 heures suivant sa rédaction au risque de se voir retirer la quantité de médicaments entre la date de rédaction et la date de présentation (*Décret no 99-249 1999*)(*Arrêté du 31 mars 1999 1999*).

Quelques mois plus tard, l'Arrêté du 20 septembre 1999 paru au JORF le 24 septembre de la même année, instaurait un fractionnement de la délivrance à 7 jours (28 jours à titre dérogatoire).

#### 1.3.5.5.2 Délivrance de méthadone

Avant qu'elle soit disponible en ville, la méthadone n'était disponible que dans les centres spécialisés. Puis, en 1995, la délivrance est rendue possible dans les officines. Comme la molécule faisait partie des stupéfiants et était soumise à leur réglementation, la délivrance ne se faisait que pour une période de 7 jours, avec fractionnement quotidien possible sur mention du prescripteur.

Depuis l'an 2000, la délivrance des produits à base de méthadone est officiellement fractionnée. Ces fractions doivent correspondre à une délivrance quotidienne ou pour une durée de 7 jours (voire 14 jours à titre dérogatoire) (*Arrêté du 8 février 2000* 2000).

Ainsi, pour pouvoir exclure le fractionnement de la délivrance, le prescripteur doit apposer la mention « délivrance en une seule fois » (*Article R5132-30* 2013).

#### 1.3.5.6 Le renouvellement de la prescription et chevauchement d'ordonnance

Comme il est interdit de prescrire des médicaments classés stupéfiants ou soumis à leur réglementation pour une durée supérieure à 28 jours, le renouvellement de la prescription de méthadone ou de BHD est interdit (*Article R5132-30* 2013).

Pour les médicaments classés stupéfiants ou soumis à leur réglementation, une nouvelle ordonnance ne peut être réalisée ni dispensée par les mêmes praticiens pendant une période déjà couverte par une précédente ordonnance, sauf si le prescripteur le décide par une mention expresse apposée sur l'ordonnance (*Article R5132-30* 2013). Ainsi, si le médecin autorise le chevauchement, la nouvelle

prescription peut être honorée dans sa totalité sous réserve du respect des autres conditions de prescription et de délivrance.

### 1.3.5.7 Plans de gestion des risques (PGR)

#### 1.3.5.7.1 BHD

Suite à une demande de l'Afssaps en 2007, le PGR de la BHD a été élaboré en commun par les laboratoires Schering-Plough, Arrow Génériques et Merk Génériques. Ce PGR contient des objectifs concernant la sécurisation du produit, du stockage à la distribution, la gestion spécifique de la pharmacovigilance (documentations sur les effets indésirables, les risques liés au mésusage, aux abus et à la pharmacodépendance...), ainsi que la transmission des notifications de vigilances et de chiffres de ventes. La mise en place d'une étude observationnelle appréciant l'impact de l'arrivée des génériques a été également prévue. Enfin, des mesures de minimisation du risque lié à l'utilisation de la BHD ont également été mises en place, telle que la mise à disposition de documents visant à promouvoir le bon usage du médicament, d'aides à la prescription et à la délivrance de la BHD, avec envoi d'une lettre d'information aux professionnels de santé lors de la mise sur le marché des spécialités génériques (Cardona et al. 2007).

#### 1.3.5.7.2 Méthadone

Le PGR de la méthadone comprend des mesures de sécurisation du produit (par exemple mise en place d'un blister sécurisé « child proof » ou l'introduction dans la forme gélule d'un gélifiant limitant le risque d'injection du produit...), mais aussi de l'accessibilité à la molécule (conditions de prescription et de délivrance plus strictes

que pour la BHD). De plus, la mise en place d'une surveillance renforcée de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et de toxicovigilance doit être réalisée par le laboratoire, mais aussi par l'ANSM en lien avec l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Enfin, la mise en place d'un plan de communication à destination des professionnels de santé concernés et des patients y est envisagé (« Plan de gestion des risques de la méthadone AP-HP. » 2008).

Nous avons jusqu'ici précisé les modalités de prise en charge des dépendances majeures aux opiacés. Nous allons à présent réaliser un état des lieux des pratiques de délivrance de ces traitements en Pays-de-la-Loire, ce qui nous permettra d'identifier les différentes problématiques survenant lors de la délivrance de ces traitements à l'officine.

## 2) Etat des lieux des pratiques de délivrance en Pays de la Loire

La prise en charge des patients nécessite une approche pluridisciplinaire de la pathologie addictive pour permettre l'intégration du patient dans le système de soins, mais aussi son suivi en vue d'une réinsertion professionnelle et sociale. Pour maintenir une bonne prise en charge globale du patient, des actions menées auprès de chaque professionnel de santé impliqué dans le déroulement du soin sont nécessaires. Afin de mieux appréhender les différents problèmes rencontrés par chacun des protagonistes concernés, des études exploratoires ont été menées auprès de chacun d'eux. Une première étude a été menée auprès des usagers sous TSO, permettant de cerner les différentes représentations qu'ont ceux-ci de leur traitement. Une seconde étude évaluait les différentes représentations des médecins prescripteurs selon leur type de pratique (libérale...) et le lien entre les représentations et les performances de prescription au regard des recommandations de la HAS. Enfin, une troisième étude, que nous avons menée auprès des pharmaciens nous a permis d'appréhender les différentes représentations qu'ont ces derniers de la substitution et de la prise en charge de ces patients à l'officine.

Regrouper ces trois travaux nous permet d'avoir un point de vue global sur la question de la substitution au sein des populations concernées lors du parcours de soins du patient en ambulatoire.

### 2.1 Contexte de l'étude

#### 2.1.1 La substitution aux opiacés : représentations des usagers

Une étude exploratoire a été menée au CSAPA de Morlaix (29) auprès de 19 patients bénéficiant d'un traitement par TSO (méthadone ou BHD) délivré en officine. Il s'agissait d'un travail préalable à une étude multicentrique, ce qui explique le faible nombre de patients recrutés.

Cette étude a permis de voir que les perceptions des patients sur leur traitement étaient globalement positives, en rapport avec leurs effets sur leur santé et les bénéfices liés à l'arrêt de la consommation d'héroïne. Cependant, ils étaient ambivalents sur la représentation de ce traitement. Ainsi, plus de la moitié d'entre eux considèrent que le MSO a une utilité en terme de santé publique, mais ils assimilent la prise de MSO à un « deal légal ».

Il a été montré que les patients étaient globalement bien informés par les médecins, leur permettant d'avoir de bonnes connaissances sur les modalités de prescription des MSO. Cependant, une différence de perception a été notée entre l'efficacité de la BHD et de la méthadone. Ainsi, les patients confèrent une efficacité moindre de la BHD en comparaison avec la méthadone, et aucun patient sous BHD ne s'oppose à l'affirmation : « les MSO sont des drogues ». Dans cette optique, les facteurs retrouvés comme influençant négativement cette représentation sont la disponibilité des molécules au marché noir, la primo-accession dans la rue, et la galénique des molécules. La représentation serait donc liée au cadre de prescription, de délivrance et au potentiel de mésusage plus qu'aux propriétés pharmacologiques de ces molécules.

Cependant, il a été également montré que l'accessibilité à la BHD et à la méthadone (même dans la rue) était une voie non négligeable de passage vers un MSO médicalisé.

## 2.1.2 Revue de pertinence des pratiques et effets des opinions des médecins sur la prescription de BHD (Rozaire 2010)

### 2.1.2.1 La problématique

L'efficacité des MSO en termes de réduction de la morbi-mortalité est prouvée. Cependant, l'intérêt de ces molécules en matière de traitement des addictions est plus ou moins clair, et dépend largement de la façon dont elles sont prescrites. Ainsi, de nombreux médecins éprouvent un certain embarras face à des prescriptions de substitution devenues routinières, et ne savent pas trop comment faire évoluer le soin du patient toxicomane (Escaffre et al. 2002). Cette méconnaissance des MSO (véritablement traitements du maintien de l'abstinence), peut se traduire en pratique par des arrêts prématurés de la substitution. De plus, si la pratique de la substitution n'obéit pas totalement aux recommandations de la HAS, c'est qu'elle serait marquée par les représentations que les médecins ont de la toxicomanie, des drogues, et donc de la substitution.

Ainsi, une étude exploratoire a été menée auprès de 193 médecins prescripteurs (généralistes, psychiatres ou gastro-entérologues) en médecine libérale ou salariés, cherchant à décrire les différentes représentations des médecins sur la substitution. Cette étude a permis de rechercher un lien entre les représentations principales des médecins concernant la substitution et la qualité de prescription de BHD.

### 2.1.2.2 Représentations des médecins et qualité de la prescription de BHD

4 catégories de médecins prescripteurs ont été retrouvées lors de l'étude. Ainsi, 40% des médecins interrogés ne prescrivent pas de BHD. 20% de prescripteurs « occasionnels » prescrivent environ 5% des prescriptions de BHD. 20% de prescripteurs « habituels » ont un faible volume de prescription (15% du total) et 20% de prescripteurs assurent 80% du volume de prescription.

Il a été montré que les médecins généralistes prescripteurs de MSO se sentent globalement d'autant plus à l'aise qu'ils prescrivent régulièrement des MSO. De même, les « gros prescripteurs » expriment une aisance comparable à celle observée parmi les médecins appartenant à un Réseau ou à un service de soin hospitalier en addictologie. Concernant la « performance » de la prescription (basée sur la concordance de la prescription vis-à-vis des recommandations de la HAS), la taille de la file active est très nettement liée à une amélioration de la performance de la prescription. Cependant, ce résultat reste bien inférieur à ceux observés chez des médecins appartenant à un Réseau ou à un service de soin hospitalier en addictologie. Ainsi, si 95% des prescriptions de BHD sont assurées par 40% de médecins généralistes, ce n'est pas un gage suffisant pour garantir une prescription conforme aux recommandations. De fait, si l'on veut améliorer les pratiques de prescription des TSO, c'est donc auprès de ces médecins généralistes qu'il faut mener une action, en raison du nombre élevé de patients concernés. Il faudrait cependant différencier davantage ces prescripteurs pour cibler et adapter l'information transmise.

Concernant la formation médicale continue (FMC), il a été relevé une absence totale d'effet de la FMC sur la performance de la prescription de TSO, ce qui soulève des interrogations sur la pertinence des informations accessibles aux médecins exerçant en ville... Ce constat d'information défailante est confirmé par près de 60% des médecins généralistes.

Cette hétérogénéité des prescripteurs de BHD (en volume de prescription, conformité aux référentiels...) se vérifie dans les opinions des médecins sur les objectifs de la substitution. Ainsi, les représentations des médecins libéraux au sujet de la substitution sont diverses, autant sur l'individu que sa santé et celle des autres. D'une manière générale, le MSO s'apparentera à une réponse à la souffrance parfois dans l'urgence, ayant un rapport bénéfice/risque largement positif, comme un moyen de resocialiser le patient, de le stabiliser tout en réduisant de nombreux risques.

Le manque d'information combiné au manque d'expérience laisse les médecins généralistes dans un relatif inconfort, que ce soit par rapport à leur rôle au sein de la prise en charge du patient (libre choix du patient v/s nécessité d'une guidance médicale), mais aussi face au positionnement ambigu de la législation (encadrement strict de la prescription v/s encouragement à prescrire facilement). Ceci est en faveur d'une clarification des objectifs de la substitution, notamment auprès des médecins libéraux impliqués dans cette prise en charge et prescrivant largement cette molécule.

Les représentations qu'ont les patients et les médecins sont donc connues. Pour nous permettre d'avoir une vision d'ensemble sur la problématique, il est important d'étudier les représentations des pharmaciens officinaux concernant les MSO, ceux-ci se situant à l'interface prescripteur-patient.

## 2.2 Objectifs du travail

Comme nous l'avons vu, la prise en charge du patient nécessite une approche pluridisciplinaire de la pathologie addictive. Le pharmacien officinal, de par sa proximité avec l'utilisateur, et la fréquence des visites imposée réglementairement pour

la délivrance des MSO, est un acteur clé de ce système. Un travail exploratoire mené auprès des pharmaciens officinaux nous a permis de réaliser un état des lieux des pratiques actuelles de délivrance de ces traitements, permettant d'appréhender les problèmes rencontrés par ces professionnels et d'améliorer les pratiques.

L'objectif de ce travail est donc d'identifier les différentes représentations des pharmaciens officinaux concernant la délivrance des traitements de substitution aux opiacés, pour appréhender les pratiques et les problèmes rencontrés à l'officine. Cette approche nous a permis de dégager des axes de réflexion permettant d'améliorer la prise en charge des patients au niveau du cadre de l'acte officinal.

## 2.3 Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude menée dans le cadre d'un travail commun entre le Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) du CHU de Nantes et l'Equipe d'Accueil «Biostatistique, Pharmacoépidémiologie et Mesures Subjectives en Santé» de l'ensemble santé de Nantes.

### 2.3.1 Population étudiée et modalités de recueil des données

La population sollicitée doit représenter le plus grand nombre de pharmaciens officinaux. Pour recueillir les données, un questionnaire papier personnel et anonyme a été envoyé à l'ensemble des pharmaciens d'officine des Pays-de-la-Loire. La diffusion a été assurée par les cinq principaux grossistes-répartiteurs de la région (Alliance-Santé, OCP, Phoenix, CERP, et Ouest répartition). Les questionnaires ont été déposés dans les bacs de commandes des médicaments pour être acheminés vers les pharmacies.

Un e-mail du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens a été envoyé pour soutenir ce travail et améliorer le taux de réponse des participants.

Grâce à ces deux moyens de communication, un grand nombre de pharmaciens a pu être sollicité pour participer à cette étude.

## 2.3.2 Présentation du questionnaire

### 2.3.2.1 Données sociodémographiques de la pharmacie

La première partie du questionnaire (Annexe 2) concernait les caractéristiques sociodémographiques relatives au pharmacien se soumettant aux questions (sexe, année d'obtention du diplôme, durée d'exercice en officine, poste occupé...) et à la pharmacie dans laquelle il travaille (typologie générale et précise, nombre de titulaires, d'adjoints, préparateurs et autres, disponibilité et thématiques de la documentation destinée aux patients et relative aux addictions).

### 2.3.2.2 Questions relatives aux pratiques de délivrance des MSO selon 4 axes

La deuxième partie du questionnaire comprenait 49 items à réponses binaires regroupés en quatre catégories différentes : le médicament de substitution aux opiacés, l'acte de délivrance des MSO, le patient sous MSO, et le rôle du pharmacien dans la prise en charge des patients.

Concernant le médicament de substitution, des questions étaient posées sur le ressenti du pharmacien vis-à-vis de ses connaissances réglementaires et pharmacologiques générales. La perception du traitement (chronique versus substitution) était également investiguée.

La représentation des pharmaciens vis-à-vis de l'acte de délivrance était obtenue en recherchant la perception de ceux-ci sur les prérequis matériels disponibles au sein de l'officine pour réaliser la prise en charge du patient (temps utilisé, local, conditions d'entretiens...).

La représentation du patient était appréhendée par le ressenti du pharmacien sur l'observance au traitement, leur ressenti concernant leur nomadisme médical, le chevauchement d'ordonnances, les polypathologies éventuelles du patient, la poursuite des conduites addictives et la conscience du cadre réglementaire entourant la délivrance du traitement.

La représentation que les pharmaciens ont de leur rôle dans la prise en charge de la pathologie était explorée par leur ressenti concernant les relations sociales existantes avec les patients sous TSO, leurs expériences propres (comme l'adhésion à un réseau de soin aux toxicomanes), leurs formations...

Enfin, le questionnaire comportait une question sur la modalité de délivrance des TSO du pharmacien, à savoir « jamais », « au cas par cas », ou « toujours ».

### 2.3.2.3 Exploitation des données : l'outil informatique

La saisie des questionnaires a été effectuée sur le logiciel *EpiData*, logiciel de traitement de données statistiques, de réalisation d'analyses statistiques descriptives et d'analyses bivariées. La gestion de la base de données, les statistiques descriptives et les tests d'indépendance ont été réalisés avec le logiciel *SAS 9.3*. Pour caractériser les profils de pharmaciens, nous avons utilisé des méthodes d'analyses multidimensionnelles que nous avons réalisées sous *SPAD7*.

#### 2.3.2.4 Gestion des données : data-management

##### 2.3.2.4.1 Numéro d'anonymat

Les questionnaires soumis aux pharmaciens devaient être anonymes pour garantir une bonne sincérité (donc une bonne fiabilité) dans les réponses apportées. Lors de l'analyse de ces réponses, nous avons attribué à chacune un numéro d'identification correspondant au numéro d'anonymat du pharmacien dans la base de données exploitée lors de l'analyse.

##### 2.3.2.4.2 Codage des variables

Les 49 items de la première partie du questionnaire sont tous codés de la même manière : 0 quand l'item n'est pas coché et 1 quand celui-ci est coché, c'est-à-dire quand l'affirmation est vraie pour le pharmacien. Pour ces items, nous n'avons pas eu de données manquantes.

En ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques des pharmacies explorées lors de notre travail, un codage des modalités de réponse a été réalisé en fonction du nombre de réponses disponibles pour chaque question. Par exemple, concernant le poste occupé dans la pharmacie par le pharmacien répondant au questionnaire, nous avons codé « 1 » s'il était titulaire et « 2 » lorsqu'il s'agissait d'un adjoint. Lorsque les variables n'étaient pas renseignées, nous les codions comme « non réponse ».

La modalité de délivrance des MSO est codée respectivement « 0 », « 1 » et « 2 » pour « jamais », « au cas par cas » et « toujours ».

#### 2.3.2.4.3 Contrôle des données obtenues

Une étape de data-management a permis de tester les cohérences des réponses : en effet, dans la base de données finale, nous avons 2 variables semblables : « l'année d'obtention du diplôme » et l'item « Vous avez obtenu votre diplôme avant 1995, ce thème ne faisait pas partie de votre formation initiale ». Pour certains pharmaciens l'item était codé 0 et l'année du diplôme 1, et inversement. Nous avons considéré, que la réponse à l'item était moins robuste que l'année d'obtention du diplôme. Ainsi, lorsque l'année du diplôme était codée « 1 » (c'est-à-dire avant 1995) et l'item en « 0 », nous prenions en compte l'année du diplôme et nous recodions l'item en « 1 ». Lorsque c'était l'inverse, nous ne faisons pas de changement.

### 2.3.3 Méthodes statistiques

#### 2.3.3.1 Analyse descriptive

Tout d'abord, nous avons effectué une analyse descriptive des données afin de mieux appréhender la population de l'étude.

Les variables catégorielles sont présentées sous la forme d'effectifs et de pourcentage pour chaque modalité de réponse et les variables quantitatives sont décrites à l'aide d'indicateurs statistiques : effectif, moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum.

#### 2.3.3.2 Méthodes d'analyse multidimensionnelles factorielles

La caractérisation des profils de pharmaciens par rapport à leur pratique de délivrance des TSO en officine a été réalisée à partir de méthodes d'analyses multidimensionnelles. Ces méthodes ont pour objectif de décrire, d'extraire et de synthétiser l'information contenue dans de vastes tableaux de données : n individus, x variables jouant toutes le même rôle et ayant la même importance, de n'importe quel type (qualitatives ou quantitatives).

Les méthodes de statistiques descriptives multidimensionnelles consistent à rechercher des facteurs en nombre restreint résumant le mieux possible les données considérées. Elles aboutissent à des représentations graphiques des données par rapport à ces facteurs, représentés comme des axes se prêtant plus aisément à l'interprétation.

La méthode factorielle de réduction de dimension et de représentation optimale que nous avons réalisée est l'Analyse en Composantes Principales (ACP) ; Elle s'applique aux tableaux de type individus x variables dont les colonnes des variables à valeurs numériques (variables quantitatives). Théoriquement, cette méthode n'est donc pas adaptée à l'étude de données qualitatives. Cependant, en psychométrie et dans le cas de variables binaires, il s'agit d'une méthode largement employée en pratique et qui a fait ses preuves (Landreat et al. 2010). Comme les modalités de réponses étaient toutes binaires et que nous n'avions aucune donnée manquante, nous pouvions réaliser ce type d'analyse.

## 2.4 Résultats

### 2.4.1 Analyse descriptive des données

Au total, ce sont 311 questionnaires qui ont été retournés au CEIP-A. Parmi ceux-ci, 2 ont été exclus car ces pharmaciens étaient étudiants et n'avaient pas encore obtenu leur diplôme.

#### 2.4.1.1 Population de l'étude

##### 2.4.1.1.1 Les pharmaciens

La population de l'étude est constituée en grande majorité de femmes et de titulaires comme le montre le tableau ci-dessous. Plus de la moitié des pharmaciens ayant répondu au questionnaire ont obtenu leur diplôme avant 1995 (date de mise sur le marché des MSO). En moyenne, la durée d'exercice en officine de ces pharmaciens est de  $18.4 \pm 10.1$  années.

Les tableaux suivants présentent les principales caractéristiques des pharmaciens interrogés pour cette étude.

Variables relatives aux pharmaciens	Effectif	Pourcentage (%)
Sexe (N = 303)		
Homme	98	32,3
Femme	205	67,7

Fonction (N = 302)		
Titulaire	198	65,6
Adjoint	104	34,4
Année du diplôme (N = 300)		
> 1995	125	41,7
≤ 1995	175	58,3
Durée d'exercice en officine (années)		
N	299	
Moyenne	18,4	
Ecart-type	10,1	
Médiane	17,0	
Min	0,3	
Max	41,0	

**Figure 3 :** Description des variables relatives aux pharmaciens.

#### 2.4.1.1.2 Modalités de délivrance des MSO

Parmi l'ensemble des pharmaciens à avoir répondu à la question « Délivrez-vous des traitements de substitution aux opiacés ? », la majorité (70.5%, n=211) en délivre « toujours » quel que soit le cas. Seulement 3.3% (n=10) ont répondu « jamais » et 26.2% (n=78) « au cas par cas ».

#### 2.4.1.1.3 Les pharmacies

Les officines questionnées dans la région Pays-de-la-Loire sont situées principalement en zone rurale (58.22%, n=170). Elles comptent en moyenne plus de préparateurs que de titulaires ou d'adjoints (voir Figure 4).

Plus de la moitié des pharmaciens ont répondu avoir de la documentation destinée aux patients et relative aux addictions disponible au sein de leur officine. Celle-ci aborde principalement le thème du tabac, de l'alcool et des structures d'écoute et/ou d'accueil.

Les tableaux suivants indiquent les principales caractéristiques sociodémographiques des pharmacies interrogées.

Variables relatives aux pharmacies	Effectif	Pourcentage (%)
<b>Typologie générale (N=292)</b>		
Urbaine	122	41.8
Rurale	170	58.2
<b>Typologie précise (N=118)</b>		
Hyper centre-ville	51	43.2
Station balnéaire	26	22.0
Centre commercial	41	34.7
<b>Disponibilité de la documentation (N=303)</b>		
Oui	194	64.0
Non	109	36.0
<b>Thématiques de la documentation (N=194)</b>		
Tabac	185	95.4
Dépendance médicamenteuse	38	19.6
Substances illicites	37	19.6

Alcool	80	41.2
Traitements de substitution	39	20.1
Structures d'écoute et/ou d'accueil	72	37.1

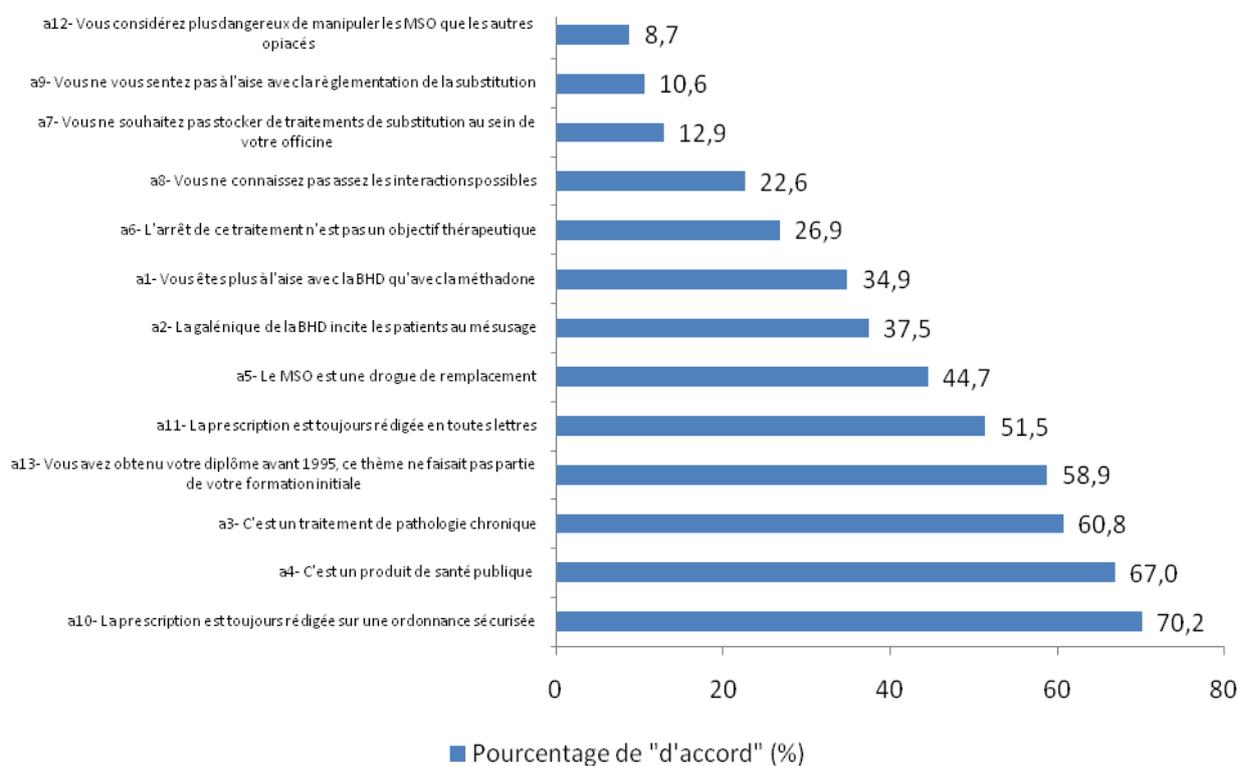
Répartition de l'équipe (N=304)					
	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Min	Max
Titulaires	1.4	0.6	1.0	0.0	4.0
Adjoints	1.1	1.0	1.0	0.0	7.0
Préparateurs	2.9	2.0	3.0	0.0	14.0
Autres	0.7	1.0	0.0	0.0	7.0

**Figure 4** : Description des variables relatives aux pharmacies.

#### 2.4.1.2 Opinions, pratiques et connaissances des pharmaciens en matière de TSO

Afin d'avoir une meilleure vue d'ensemble sur les pratiques de délivrance au sens large des traitements de la dépendance majeure aux opiacés des pharmaciens de l'étude, nous avons réalisé des histogrammes pour faire ressortir les affirmations (i.e. items du questionnaire) dans lesquelles les pharmaciens se retrouvent majoritairement. Ceux-ci sont répartis en quatre catégories : le médicament de substitution, l'acte de délivrance des MSO, le patient sous MSO et le rôle du pharmacien dans la prise en charge. Les items ont été posés dans le sens négatif ou positif, permettant de ne pas porter de jugement de valeur implicite dans le questionnaire. Cette étape a permis de limiter les biais de réponse des pharmaciens interrogés.

### 2.4.1.2.1 Perception du médicament de substitution



Intitulé de la question	D'accord (%)
a10-La prescription est toujours rédigée sur une ordonnance sécurisée.	70,23
a1-C'est un produit de santé publique (réduction du risque).	66,99
a3-C'est un traitement d'une pathologie chronique.	60,84
a13-Vous avez obtenu votre diplôme avant 1995 (date de mise sur le marché des MSO), ce thème ne faisait pas partie de votre formation initiale.	58,90

a11-La prescription est toujours rédigée en toutes lettres.	51,46
a5-C'est une drogue de remplacement.	44,66
a2-La galénique de la BHD incite les patients au mésusage.	37,54
a1-Vous êtes plus à l'aise avec la BHD qu'avec la méthadone	34,90
a6-L'arrêt de ce traitement n'est pas un objectif thérapeutique.	26,86
a8-Vous ne connaissez pas assez les interactions possibles.	22,65
a7-Vous ne souhaitez pas stocker de traitement de substitution au sein de votre officine.	12,94
a9-Vous ne vous sentez pas à l'aise avec la réglementation de la substitution.	10,68
a12-Vous considérez plus dangereux de manipuler les MSO que les autres opiacés type Skénan®.	8,74

**Figure 5 :** Histogramme des réponses concernant le médicament de substitution.

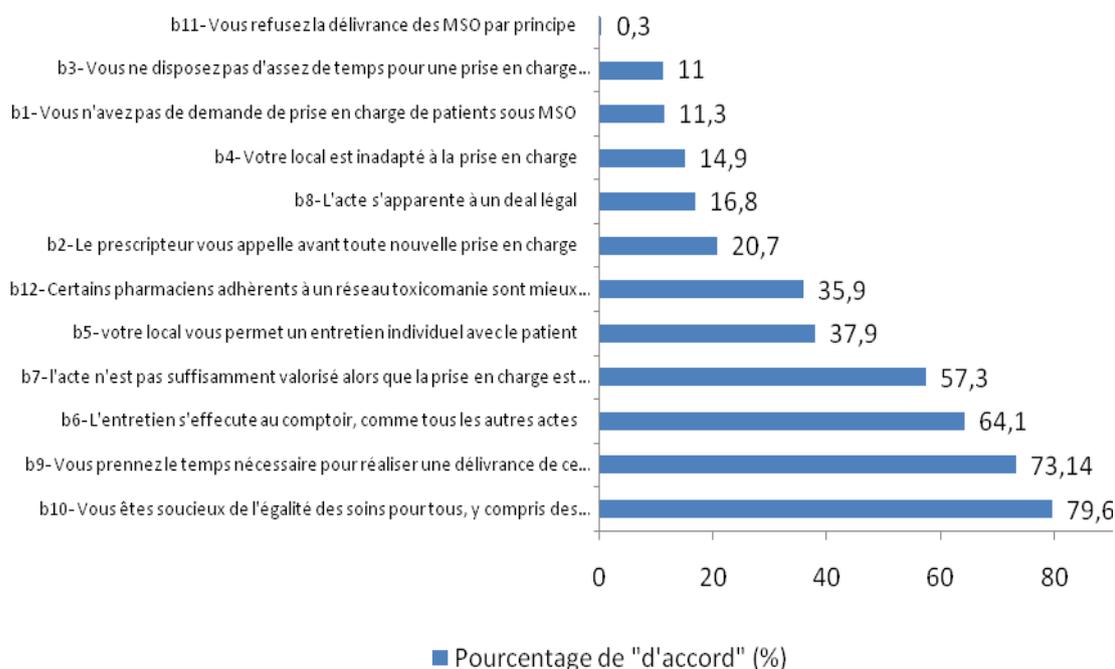
En ce qui concerne la réglementation des traitements de substitution, plus de la moitié des pharmaciens affirment que les ordonnances suivent les conditions de prescription : ordonnance sécurisée (comme décrite précédemment) et écrites en toutes lettres. Comme le montre l'histogramme des réponses ci-dessus, les pharmaciens sont relativement à l'aise avec cette réglementation. De plus, ils ont une représentation plutôt positive du traitement (produit de santé publique, traitement

d'une pathologie chronique). Cependant, près de la moitié des pharmaciens interrogés pensent qu'il s'agit d'une drogue de remplacement.

Bien que la moitié des pharmaciens n'aient pas reçu de formation initiale sur ce thème, ils sont globalement d'accord sur le regard porté sur les TSO (produit de santé publique, traitement d'une pathologie chronique...) et sur la maîtrise de la dangerosité du produit lors de son utilisation.

On note une ambivalence sur la représentation du traitement de cette pathologie chronique, véritable problème de santé publique, car 44,7% d'entre eux considèrent qu'il s'agit d'une « drogue de remplacement ».

### 2.4.1.2.2 Perception de l'acte de délivrance des MSO



Intitulé de la question	D'accord (%)
b10-Vous êtes soucieux de l'égalité des soins pour tous, y compris des patients sous MSO.	79,61
b9-Vous prenez le temps nécessaire pour réaliser une délivrance de ce type.	73,14
b6-L'entretien s'effectue au comptoir, comme tous les autres actes.	64,08
b7-L'acte n'est pas suffisamment valorisé alors que la prise en charge est lourde (éventuellement quotidienne).	57,28

b5-Votre local (pièce isolée) vous permet un entretien individuel avec le patient.	37,86
b12-Certains pharmaciens adhérents à un réseau toxicomanie, et sont mieux formés pour effectuer cette délivrance.	35,92
b2-Le prescripteur vous appelle avant toute nouvelle prise en charge.	20,71
b8-L'acte s'apparente à un « deal » légal.	16,83
b4-Votre local est inadapté à la prise en charge.	14,89
b1-Vous n'avez pas de demande de prise en charge de patients sous MSO.	11,33
b3-Vous ne disposez pas d'assez de temps pour une prise en charge correcte.	11,00
b11-Vous refusez la délivrance des médicaments de substitution par principe.	0,32

**Figure 6 :** Histogramme des réponses concernant l'acte de délivrance des MSO.

Près de 80% des pharmaciens sont soucieux de l'égalité des soins pour tous, y compris des patients sous MSO. Ils sont nombreux (73.1%, n=221) à prendre le temps nécessaire pour réaliser une délivrance de ce type. Cependant, ils sont plus de la moitié à considérer que l'acte n'est pas suffisamment valorisé aux vues de la lourdeur de la prise en charge au comptoir.

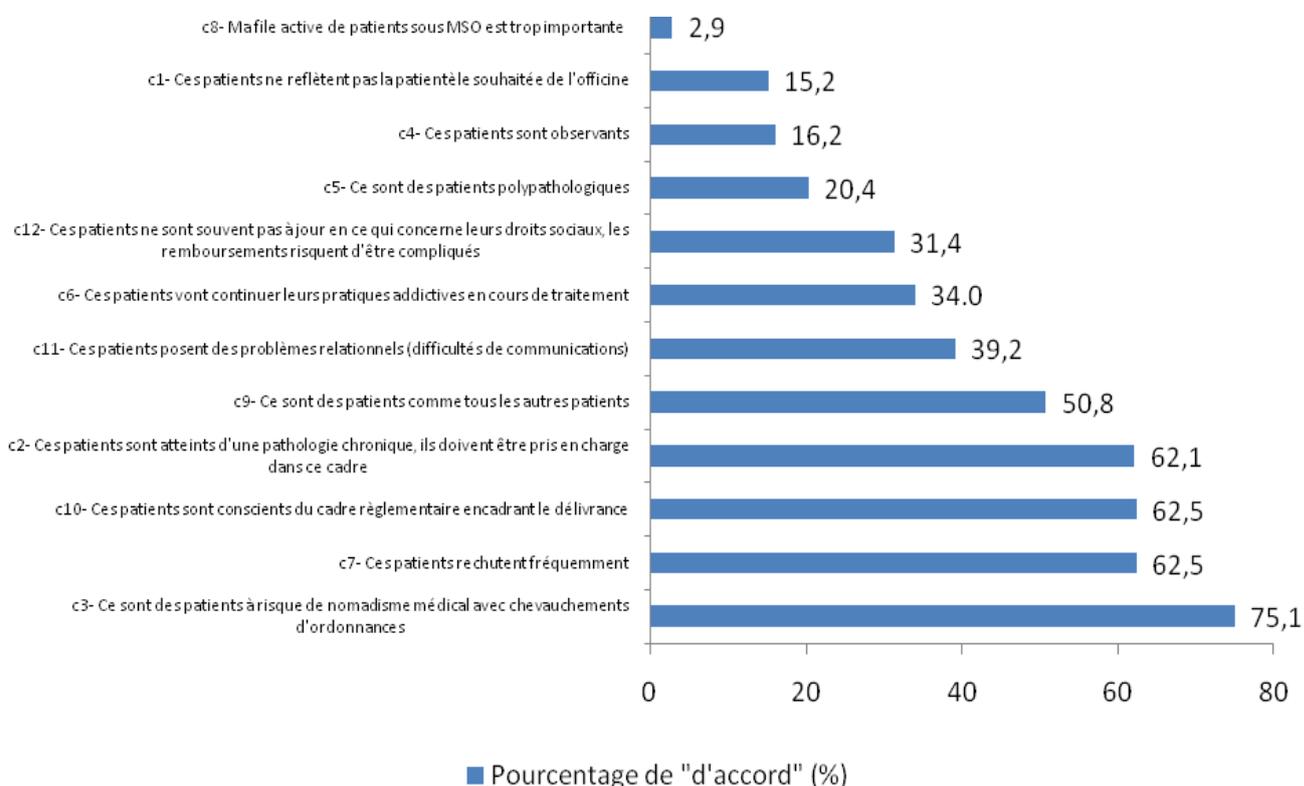
Nous avons pu mettre en évidence un manque de communication entre le médecin prescripteur et le pharmacien. En effet, seulement 21% des pharmaciens (n=64) déclarent recevoir systématiquement un appel du médecin avant toute nouvelle demande de prise en charge d'un patient sous MSO.

Nous avons pu également dévoiler deux points négatifs : 16.8% (n=51) des pharmaciens pensent que l'acte s'apparente à un deal légal et 1 seul pharmacien refuse la délivrance des médicaments de substitution « par principe ».

La grande majorité des pharmaciens ont des demandes de prise en charge de substitution aux opiacés et sont soucieux de l'égalité des soins et l'importance des conditions nécessaires pour réaliser une bonne délivrance.

Ils sont cependant plus mitigés concernant la valorisation de l'acte en regard de la lourdeur de la prise en charge de ces patients.

### 2.4.1.2.3 Représentation du patient sous MSO



Intitulé de la question	D'accord (%)
c3-Ce sont des patients à risque de nomadisme médical avec chevauchements d'ordonnance.	75,08
c7-Ces patients rechutent fréquemment.	62,46
c10-Ces patients sont atteints d'une pathologie chronique, ils doivent être pris en charge dans ce cadre.	62,14

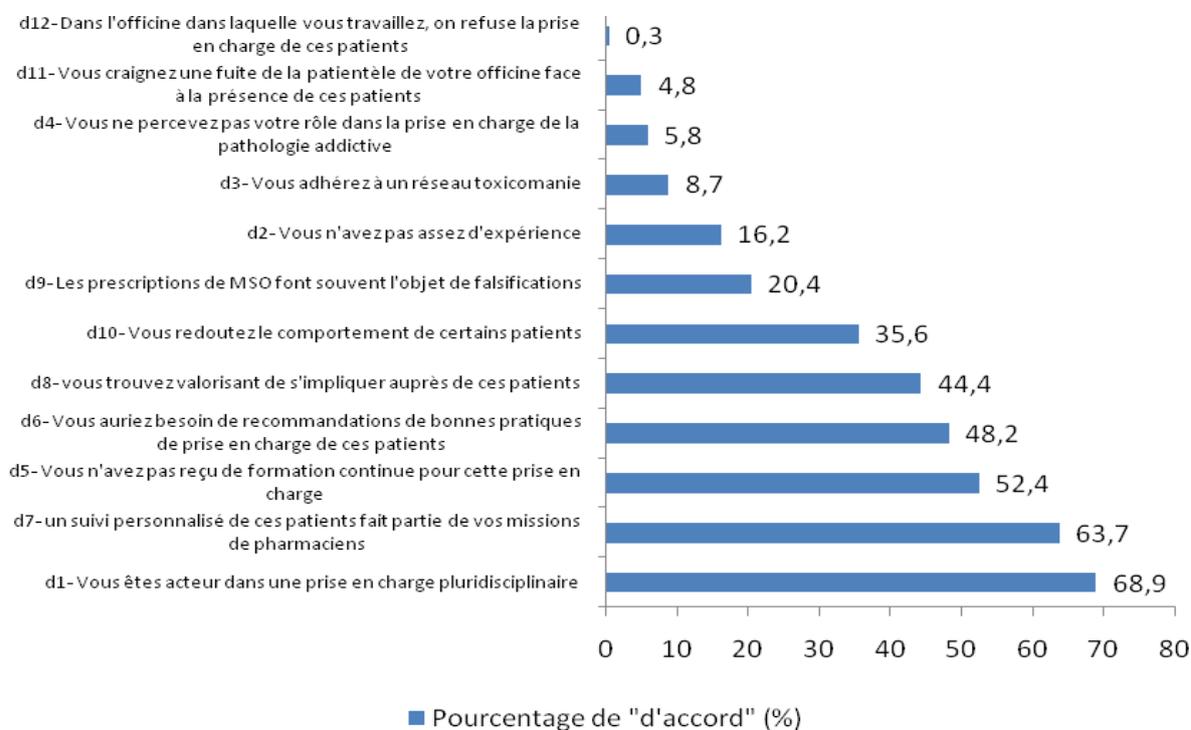
c2-Ces patients sont conscients du cadre réglementaire encadrant la délivrance.	62,46
c9-Ce sont des patients comme tous les autres patients.	50,81
c11-Ces patients posent des problèmes relationnels (difficultés de communications).	39,16
c6-Ces patients vont continuer leurs pratiques addictives en cours de traitements.	33,98
c12-Ces patients ne sont souvent pas à jour en ce qui concerne leurs droits sociaux, les remboursements risquent d'être compliqués.	31,39
c5-Ce sont des patients polypathologiques.	20,39
c4-Ces patients sont observants.	16,18
c1-Ces patients ne reflètent pas la patientèle souhaitée de l'officine.	15,21
c8-La file active de la pharmacie en nombre de patients sous MSO est trop importante pour réaliser une prise en charge correcte de nouveaux patients.	2,91

**Figure 7 :** Histogramme des réponses concernant le patient sous MSO.

Concernant le patient pharmacodépendant, les pharmaciens de l'étude ont une représentation globalement ambiguë de celui-ci. En effet, même si la moitié d'entre eux les considèrent comme tous les autres patients, ils estiment qu'ils ne sont pas responsables au niveau du suivi de leur traitement (patients à risque de nomadisme médical avec chevauchements d'ordonnances, rechutes fréquentes et inobservance). Cependant, ils affirment qu'ils sont conscients du cadre réglementaire encadrant la délivrance du traitement.

Les pharmaciens sont d'accord sur la particularité du patient : risque de rechute, pathologie ayant des conséquences sociales, nécessité de cadre et de temps pour réaliser une bonne prise en charge. Cependant, certains professionnels craignent des problèmes relationnels posés par ces patients pouvant survenir dans leur officine, du fait de leur particularité et d'un éventuel non-respect du cadre de délivrance.

#### 2.4.1.2.4 Perception de leur rôle de pharmacien



Intitulé de la question	D'accord (%)
d1- Vous êtes acteur dans une prise en charge pluridisciplinaire.	68,93
d7- Un suivi personnalisé de ces patients fait partie de vos missions de pharmacien.	63,75
d5- Vous n'avez pas reçu de formation continue pour cette prise en charge.	52,43
d6- Vous auriez besoin de recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de ces patients.	48,22
d8- Vous trouvez valorisant de vous impliquer auprès de ces patients.	44,34

d10-Vous redoutez le comportement de ces patients.	35,60
d9-Les prescriptions de MSO font souvent l'objet de falsifications.	20,39
d2-Vous n'avez pas assez d'expérience.	16,18
d3-Vous adhérez à un réseau toxicomanie.	8,74
d4-Vous ne percevez pas votre rôle dans la prise en charge de la pathologie addictive.	5,83
d11-Vous craignez une fuite de la clientèle de votre officine face à la présence de ces patients.	4,85
d12-Dans l'officine dans laquelle vous travaillez, on refuse la prise en charge de ces patients.	0,32

**Figure 8 :** Histogramme des réponses concernant le rôle de pharmacien.

Les pharmaciens de l'étude sont impliqués auprès de ces patients. En effet, ils sont nombreux à considérer être acteurs dans une prise en charge pluridisciplinaire (environ 70%) et qu'un suivi personnalisé de ces patients fait partie de leurs missions de pharmacien (environ 64%). Cependant, la moitié d'entre eux n'a pas reçu de formation continue sur la prise en charge des patients pharmacodépendants. Toutefois, ils sont 48% à estimer avoir besoin de recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de ces patients.

Les pharmaciens acceptent pleinement leur rôle dans la prise en charge de ces patients ; ils se sentent acteurs à part entière et expérimentés dans une prise en charge multidisciplinaire.

Cependant, la moitié d'entre eux ressent un besoin de formation et de recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de ces patients.

Enfin, un pharmacien déclare que dans l'officine dans laquelle il travaille, on refuse la prise en charge de ces patients. Ce même pharmacien refuse la délivrance des TSO par principe (vérification à partir de la base de données initiale).

## 2.4.2 Analyse multivariée : l'Analyse en Composantes Principales (ACP)

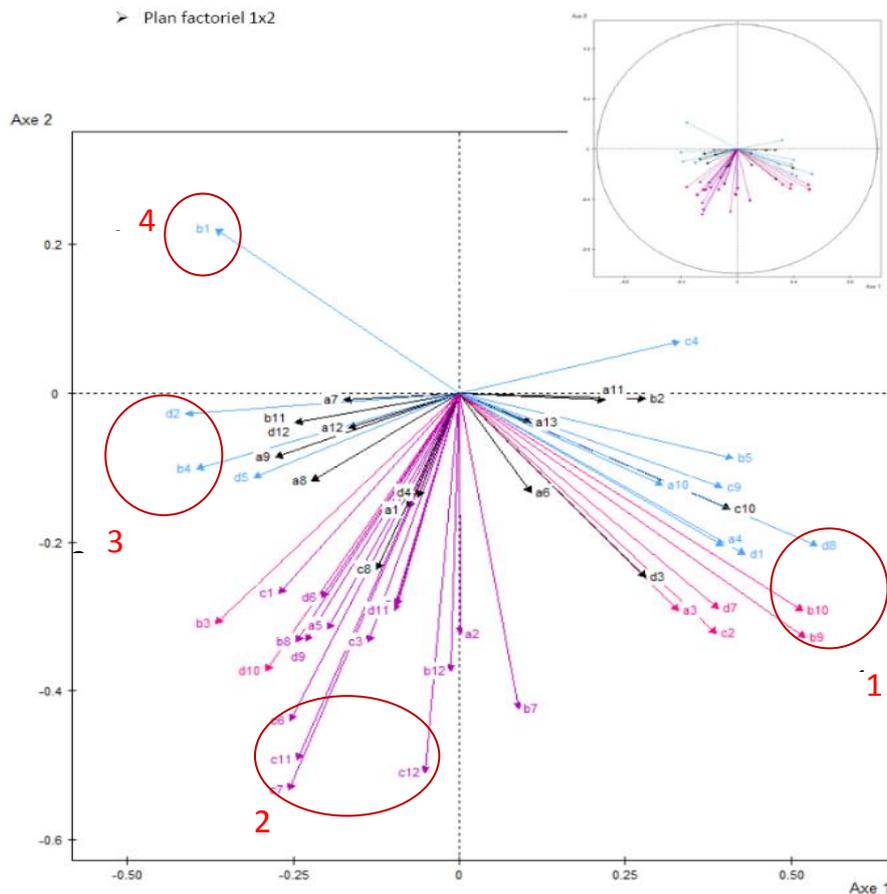
### 2.4.2.1 Lecture de la base de données

- Nombre de pharmaciens : 309
- Nombre de variables numériques : 54 dont 49 nominales actives (items du questionnaire) avec 98 modalités de réponses associées (0 ou 1 pour chaque item) et 5 nominales illustratives (sexe, fonction, typologie générale de la pharmacie, disponibilité de la documentation et modalités de délivrance des MSO) avec 16 variables associées.

Après traitement des modalités actives, nous disposons de 47 variables nominales actives avec 94 modalités associées. En effet, deux items ont été exclus du fait de leur effectif trop faible pour la modalité (fixé à 2%). On retrouve ici le seul et même pharmacien à avoir répondu à ces deux items, mis en évidence lors de l'analyse descriptive.

### 2.4.2.2 Résultats de l'ACP

L'ACP est une approche géométrique et statistique d'une analyse de données dont l'objectif est d'étudier d'éventuelles corrélations entre un grand nombre de variables. Elle se déroule en deux étapes : tout d'abord, il faut étudier la représentation graphique des variables de l'analyse, puis réduire le nombre de variables en un plus petit nombre de variables synthétisant les informations contenues initialement. Au cours de cette étude, les variables participant le plus à la formation des « nouveaux » axes correspondent aux variables ayant une grande coordonnée en valeur absolue sur l'axe et qui sont proches du bord du cercle de corrélation (cf figure 9).



**Figure 9** : Représentation graphique de l'ACP caractérisant les populations de pharmaciens.

Dans notre cas, les variables (*i.e.* items du questionnaire), sont représentées par des points : « a » pour les items concernant le médicament de substitution, « b » pour les items concernant l'acte de délivrance des TSO, « c » pour les items concernant le patient sous TSO, et « d » pour les items concernant le rôle du pharmacien dans la prise en charge.

Cette analyse nous a permis de distinguer 4 profils de pharmaciens pour lesquels les items retrouvés sont les plus représentatifs des deux axes dégagés par

l'ACP, et synthétisant les différents facteurs pouvant influencer sur la délivrance des TSO. En effet, les concepts retrouvés sont bien distincts :

Profil 1 (noté « 1 » sur la figure 9) : Les items les plus représentatifs de ce profil concernent l'investissement du pharmacien dans la prise en charge : « je trouve valorisant de m'impliquer auprès de ces patients », « je prends le temps nécessaire pour réaliser une délivrance de ce type », « je suis soucieux de l'égalité des soins pour tous, y compris des patients sous TSO », « je suis acteur dans une prise en charge pluridisciplinaire », « mon local (pièce isolée) permet un entretien individuel avec le patient ». L'item « j'ai besoin de recommandations de bonnes pratiques de prise en charge » est également retrouvé dans ce groupe.

Profil 2 (noté « 2 » sur la figure 9) : Les items correspondant à une représentation négative du patient sont ici les plus représentatifs du profil : « ces patients rechutent fréquemment », « ces patients ne sont pas à jour en ce qui concerne leurs droits sociaux, les remboursements risquent d'être compliqués », « ces patients posent des problèmes relationnels », « ces patients vont continuer leurs pratiques addictives en cours de traitement ».

Profil 3 (noté « 3 » sur la figure 9) : Les items retrouvés pour ce profil concernent la disponibilité des pré-requis pour réaliser la délivrance des MSO. On y retrouve les items : « je n'ai pas assez d'expérience pour réaliser la prise en charge de ces patients », « mon local est inadapté à la prise en charge des patients », et « je ne dispose pas d'assez de temps pour réaliser une délivrance correcte ».

Enfin, un 4<sup>ème</sup> profil, atypique (noté « 4 » sur la figure 9) est représentée par un seul item : « je n'ai pas de demande de prise en charge de patients sous TSO ».

## 2.5 Interprétation de l'analyse

Nous avons observé que quasiment tous les pharmaciens officinaux sont confrontés dans leur pratique quotidienne à la délivrance de TSO. Cependant, tous ne se sentent pas « à l'aise » lors de la réalisation de cet acte, incitant à la méfiance voire au refus de la délivrance du traitement pour une minorité d'entre eux.

Au niveau de la prise en charge des patients bénéficiant de traitements de substitution aux opiacés, les pharmaciens sont conscients de leur rôle dans le bon déroulement du traitement en ville. Nous avons remarqué que la valorisation du rôle du pharmacien motivait les officinaux pour effectuer la délivrance : en effet, lorsqu'ils se sentent impliqués et disposent de moyens adaptés pour réaliser une délivrance correcte, ils auront plus facilement tendance à réaliser cet acte. Les représentations du patient ne sont pas négatives : celui-ci souffre de pathologie chronique, est compliant au traitement et sa prise en charge sera inscrite dans une démarche de réduction des risques posant des problèmes de santé publique. De plus, il apparaît qu'avoir les moyens disponibles (notamment du temps et de l'espace facilitant la confidentialité de l'entretien) est également un facteur favorisant la délivrance de ces traitements. Il semble donc que si nous voulons améliorer les conditions de délivrance des MSO nous devons renforcer cette représentation au niveau des pharmaciens.

Au contraire, parmi les éléments qui ont été soulevés, certains ne favorisent pas la délivrance de ces traitements. On retrouve ici les représentations négatives du patient, mais également de son traitement. Cet élément semble être le plus

déterminant dans le refus de la délivrance des TSO. Ainsi, les idées concernant la poursuite des conduites addictives, ou encore les éventuelles situations à risques rencontrées au niveau du comptoir sont présentes. Le cadre entourant la délivrance semble être moins personnalisé, bien que les pharmaciens soient toujours conscients de leurs responsabilités en tant que professionnels de santé. Par ailleurs, le traitement sera plus assimilé à une « drogue de remplacement » qu'à un traitement de pathologie chronique.

Le manque de formation sur la substitution ressenti par certains pharmaciens peut majorer cette représentation du traitement, prédisposant au refus de la délivrance des TSO. Cependant, lorsque les pharmaciens le soulignent, on observe que les représentations du patient et du cadre entourant la pratique ne sont pas négatifs. L'appréhension se porte d'une part sur le contenu du cadre réglementaire, et d'autre part sur une méconnaissance des médicaments utilisés. Ce défaut de formation est explicable par la date de mise sur le marché des TSO et la date d'obtention de leur diplôme (58% des pharmaciens l'ayant obtenu avant 1995, ce thème ne pouvait donc faire partie de la formation initiale). La mise en place d'une formation ciblée sur le sujet pourrait être un axe d'amélioration des pratiques et rassurerait les pharmaciens.

A noter que nous avons réussi à mettre en évidence un profil unique : un seul et même pharmacien refuse la délivrance des médicaments de substitution « par principe » et dans l'officine dans laquelle il travaille, on refuse la prise en charge des patients pharmacodépendants. C'est une prise de position très forte et contraire aux règles d'éthique professionnelle du métier de pharmacien, étant donné qu'aucune distinction ne doit être faite entre les patients. Nous pouvons alors supposer que les pharmaciens ayant le même profil que celui-ci n'aient pas voulu répondre à l'enquête, entraînant par conséquent un biais de réponses au questionnaire.

Avant de mettre en place cette étude, nous pensions que les réticences des pharmaciens à délivrer les médicaments de substitution aux opiacés étaient dues à un manque de temps et de moyens pratiques. Ce travail a révélé que ces difficultés existent, mais également un manque de formation et de connaissances des pharmaciens en matière de TSO.

## 2.6 Perspectives de l'étude

La réalisation de trois études complémentaires sur les représentations des différents acteurs de la substitution aux opiacés en ambulatoire nous a permis de comprendre que la représentation du médicament de substitution était une variable essentielle à prendre en compte lors d'un soin au patient pharmacodépendant. En effet, une bonne compréhension de ces représentations permet une adaptation dynamique des objectifs thérapeutiques centrés autour du patient, une amélioration de l'alliance thérapeutique médecin-pharmacien, mais aussi une amélioration de l'éducation thérapeutique du patient en s'appuyant sur les compétences de chacun.

De plus, au travers de notre étude, nous avons mis en avant les principaux facteurs ne favorisant pas la délivrance des traitements de substitution aux opiacés à l'officine. Ainsi, tous les pharmaciens ne se sentent pas à l'aise lors de la réalisation de l'acte de délivrance, incitant à la méfiance voire même au refus de la délivrance du traitement. La représentation du patient semble également être un élément déterminant lors de la prise de décision sur la délivrance du traitement. Enfin, le manque de formation a été relevé comme un frein à cette même délivrance.

A l'inverse, une représentation positive du patient (il est atteint d'une pathologie chronique, conscient du cadre réglementaire entourant la prescription...) semble être un facteur favorisant la délivrance du traitement de substitution, de

même qu'avoir des moyens matériels et humains adaptés à la prise en charge du patient à l'officine.

Pour améliorer les pratiques de délivrance des TSO, nous devons réaliser des actions portant sur les facteurs incitant au refus de la délivrance : la formation des pharmaciens officinaux et la représentation du patient.

Ces actions vont permettre d'une part, d'effectuer un retour aux pharmaciens sur le travail que nous leur avons soumis et auquel ils ont activement participé. De plus, elles vont permettre d'améliorer la prise en charge du patient à l'officine en agissant sur les problèmes identifiés lors de notre analyse.

### **3) Amélioration des pratiques de délivrance des MSO :**

#### **3.1 Diffuser une information :**

Afin de diffuser efficacement les résultats de notre étude, nous devons réaliser un plan de communication. Il s'agit d'un programme de production et de diffusion des messages nécessaires à la réalisation de notre objectif.

##### **3.1.1 Objectif de la diffusion**

L'objectif final de cette diffusion est l'amélioration des pratiques de délivrance des TSO en officine. La réalisation de cet objectif passe par un retour des résultats de l'enquête à la « cible » visée par celle-ci : les pharmaciens officinaux. De plus, pour atteindre notre objectif, nous devons agir sur les facteurs identifiés comme « frein à la délivrance » pour que notre action ait un impact sur les pratiques quotidiennes des professionnels de santé.

##### **3.1.2 Cibles de la diffusion**

Pour pouvoir communiquer efficacement, connaître la cible de la diffusion est un élément clé. En effet, la réalisation de l'objectif passe par la détermination de l'approche, du contenu, et du style du message. Ainsi, une bonne connaissance du public visé et l'adéquation du message avec celui-ci sont indispensables pour la réussite du plan d'action.

### 3.1.3 Communiquer : concevoir un message

Un message doit être construit en fonction du public choisi, mais également en fonction du mode de diffusion de celui-ci, d'où l'importance de bien connaître sa cible. Sa forme, en particulier, pourra varier ou se décliner en fonction du format du support choisi pour la diffusion : présentation orale, retour écrit, lettres individuelles...

### 3.1.4 Les différents supports de l'information :

Une information est une donnée immatérielle. Le support de l'information est donc l'objet matériel sur lequel sont représentées les informations à transmettre. On distingue ainsi plusieurs supports :

#### 3.1.4.1 Le support papier

Qu'il s'agisse d'affiches, de brochures, de plaquettes, de lettres..., les supports écrits permettent de délivrer un message, une information ou d'expliquer une problématique. Pour la réalisation de ces supports, il est important de soigner le fond et la forme. Ainsi, le contenu doit être adapté au message à diffuser, et sa longueur maîtrisée afin que le destinataire ne perde pas le message. De plus, l'identification à une structure (dans notre cas le CEIP du service de pharmacologie clinique du CHU de Nantes) permet de personnaliser la diffusion de l'information et la source du message. Les modes de diffusion doivent être adaptés au support papier et au destinataire afin de s'assurer que le message soit passé.

#### 3.1.4.2 Le support électronique

L'information portée sur un support électronique n'est autre qu'une information portée sur support papier, passée par un processus de dématérialisation. Celui-ci peut servir d'appui à une présentation orale, ou bien à la réalisation de formations en ligne ou *e-learning*. On regroupe par ce terme l'ensemble des solutions et des moyens permettant l'apprentissage sur support informatique : elle inclut des sites web éducatifs, la téléformation, l'enseignement télématique, ou encore *e-training*. Cette méthode de formation permet de s'affranchir de la présence physique d'un enseignant ou formateur à proximité. Le rôle du tuteur distant apparaît alors, avec des activités de facilitateur et de médiateur. Ces supports de communication connaissent un intérêt grandissant, y compris dans le domaine de la pharmacie.

#### 3.1.4.3 Les moyens humains

Les moyens humains sont nécessaires pour porter au mieux une information. En effet, ils permettent l'échange entre la cible et le formateur. De plus, peuvent y intervenir la communication non verbale (les gestes appuyant les informations essentielles du message) mais également l'environnement (utilisation d'une présentation sur support informatique par exemple). Le nombre de cibles présentes lors de la formation conditionne la qualité de l'échange (plus facile en petits comités d'une dizaine de personnes au détriment d'une diffusion plus large en cas de nombreuses cibles). Ainsi, ce mode de communication pourrait être apparenté à une forme de manipulation : même quand l'intention première ou délibérée n'est pas de manipuler, nous communiquons souvent dans l'intention d'influencer ou de modifier l'environnement ou le comportement de notre cible.

#### 3.1.4.4 Autres supports

D'autres supports sont à disposition pour diffuser une information ou un message, comme la communication affichée ou la publication d'un article dans une revue pharmaceutique.

Cependant, pour augmenter la diffusion d'un message, plusieurs supports peuvent être utilisés conjointement, permettant d'élargir le nombre de cibles atteintes par le message, ou d'en améliorer la compréhension par ces derniers.

#### 3.1.5 La collaboration

Trouver un collaborateur pour accroître l'impact de la diffusion auprès des cibles, ou leur nombre, est une démarche stratégique dans la diffusion d'une information. En effet, pour des cibles impliquées dans une même démarche mais à différents niveaux, avoir une vision globale de la problématique mais aussi spécifique de chaque « corps » constitué par toutes les cibles leur permet une meilleure compréhension de la problématique. Dans notre cas, un lien entre pharmaciens officinaux et médecins généralistes ou psychiatres exerçant en secteur libéral permet de mieux cerner les problèmes rencontrés par chacun d'eux. Cette approche permet par la suite d'améliorer les interactions entre ceux-ci dans une démarche globale d'amélioration de la qualité de la prise en charge du patient pharmacodépendant aux opiacés en ville.

### 3.2 Restitution et diffusion de l'étude

Afin de restituer et diffuser les résultats de l'étude que nous avons menée auprès des pharmaciens officinaux, nous avons choisi d'utiliser différents modes de retour : un retour papier, une communication affichée lors d'un congrès pharmaceutique, la publication d'un article ainsi que l'organisation de plusieurs formations continues.

### 3.2.1 Le retour papier

#### 3.2.1.1 Le retour aux pharmaciens

Tout comme pour la soumission du questionnaire, nous avons retourné aux pharmaciens les résultats de l'étude sous format papier en utilisant les mêmes grossistes-répartiteurs. Ces retours ont été distribués dans chaque caisse de commande pour que la diffusion soit la plus large possible.

Le format utilisé est également le même que lors de la soumission, à savoir une lettre émargée du service de pharmacologie clinique. Cependant, pour que les pharmaciens lisant ce compte-rendu soient bien informés, il a fallu sélectionner les informations les plus importantes, transmissibles de manière claire via le support papier : ce retour comprend donc les fonctions des acteurs ayant réalisé l'étude, et les résultats descriptifs de notre cohorte, tant au niveau sociodémographique qu'au niveau des réponses à la deuxième partie du questionnaire.

Le but du travail n'est pas de stigmatiser les populations de pharmaciens, mais au contraire de leur donner envie de se retrouver et d'assister aux formations que nous avons proposées par la suite. Les résultats doivent être donnés « bruts », sans place pour l'interprétation, qui pourrait procurer un sentiment négatif au lecteur se retrouvant dans l'une ou l'autre des catégories de pharmaciens que nous avons

distinguées. Ainsi, les résultats obtenus, sous forme de tableaux, permettent une mise en page visuellement claire et une hiérarchisation des réponses aux items.

L'ensemble des résultats doit tenir sur une double-feuille recto-verso pour permettre au lecteur d'avoir toutes les informations importantes, en un minimum de temps et d'espace.

Ce retour papier est disponible en annexe 3.

### 3.2.1.2 La communication affichée

Un congrès pharmaceutique s'est tenu en mai 2014, dont Le thème principal était «La communication dans le système de soin ».

La prescription et la délivrance des traitements de substitution aux opiacés en ville sont soumis à un cadre réglementaire imposant par exemple la rédaction de la posologie en toutes lettres, l'appel du médecin à la pharmacie qui réalisera la délivrance avant toute nouvelle prise en charge, la disponibilité des pré-requis pour réaliser un entretien confidentiel...

Ces critères de communication autour des TSO ont été explorés par notre questionnaire. Nous avons donc regroupé les résultats de 5 items évaluant cette communication afin d'en réaliser une communication affichée lors de ce congrès (en annexe 5). Lors de la présentation de celle-ci, il a été possible de sensibiliser le public à cette question. Un code « datamatrix » a également été apposé sur ce poster, afin de rendre disponible l'information sur internet pour les pharmaciens intéressés.

### 3.2.1.3 La publication des résultats

La publication de résultats sous forme d'article permet de les diffuser largement au sein de la communauté scientifique. Le choix de la revue est un critère essentiel. Une revue indexée dans les différents moteurs de recherche sur internet (pubmed...) accroît considérablement les possibilités de diffusion des données obtenues du travail auprès des professionnels.

Bien que le système de soins français, à la différence de nombreux pays, possède la particularité d'intégrer la BHD dans l'arsenal thérapeutique, nous avons choisi de publier ces résultats en anglais. En effet, ce type d'étude est susceptible d'être appliqué dans de nombreux pays. Nous avons choisi des revues pharmaceutiques s'intéressant à l'optimisation du soin pour les patients, susceptibles d'être intéressées par l'étude présentée dans la 2<sup>ème</sup> partie de ce travail.

Notre article suit actuellement le processus de soumission.

### 3.2.2 Les formations continues pharmaceutiques

La réalisation de formations continues sur le sujet de la substitution aux opiacés est l'élément final de notre travail. La réussite de notre objectif est conditionnée par leur bon déroulement et la qualité des informations transmises. Ces informations doivent être claires, pour répondre aux problématiques soulevées par les pharmaciens lors de l'analyse des résultats de l'étude.

Nous avons pu réaliser deux formations centrées autour des résultats de notre travail, sur le thème de la substitution aux opiacés destinée uniquement aux pharmaciens. Ces formations ont été réalisées en collaboration avec l'UTIP (Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique). Seuls des pharmaciens officinaux étaient

présents à ces formations d'une durée de deux heures chacune. Celles-ci se sont déroulées en quatre temps :

- En guise d'introduction, les travaux réalisés auprès des médecins généralistes et des patients ont été présentés.
- Nous avons ensuite restitué les résultats de l'étude que nous avons réalisée. Cette restitution comprenait les résultats des analyses descriptives, mais également les résultats de l'analyse en composante principale nous ayant permis de caractériser les différentes populations de pharmaciens. En effet, le fait d'utiliser un support informatique et d'avoir la possibilité d'expliquer à l'oral le déroulement de cette analyse permet d'aller plus loin dans les résultats exposés. Nous avons pu introduire les différentes problématiques rencontrées par les pharmaciens au moment de la délivrance, problématiques sur lesquels notre formation pouvait avoir un impact.
- Ensuite, un rappel sur les traitements de substitution et la place du médicament dans la prise en charge a été réalisé. Nous avons présenté les différents objectifs de la substitution aux opiacés, et fait un rappel de la pharmacologie et des aspects réglementaires. En effet, le manque de connaissances sur ces points spécifiques est un des facteurs soulevés comme étant un frein à la délivrance des traitements de substitution, notamment pour les pharmaciens ayant eu leur diplôme avant 1995, et n'ayant pas bénéficié de ces enseignements lors de leur formation commune de base. Cette partie de la formation nous a permis d'agir sur les problèmes rencontrés par les pharmaciens appartenant aux 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> profils dégagés lors de notre étude.

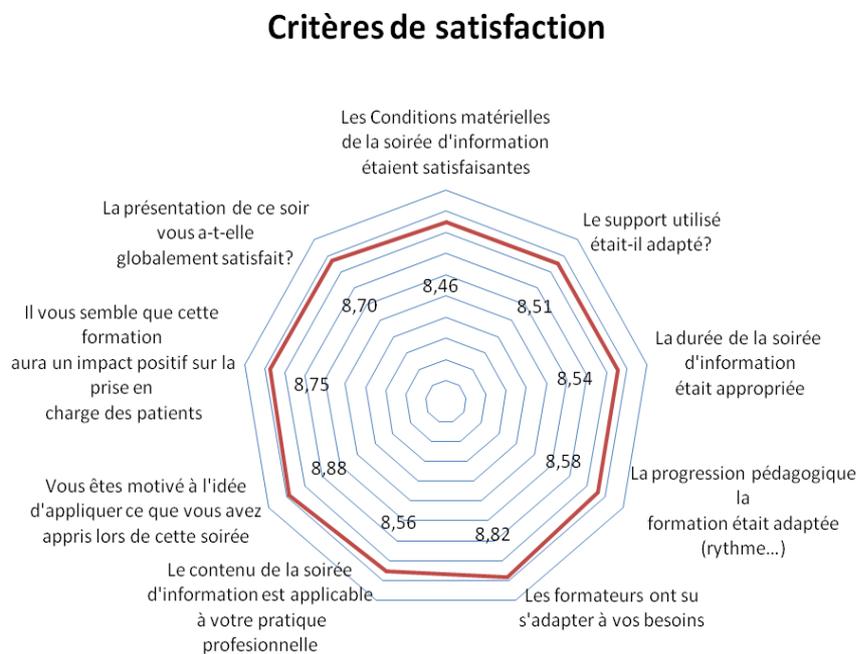
- Puis, les aspects pratiques de la délivrance des TSO au comptoir ont été abordés : différentes situations (potentiellement sources de tensions) ont été traitées, comme la venue d'un patient inconnu de la pharmacie sans appel préalable du médecin, une demande d'avance de traitement, un mésusage avéré, un patient présentant un nomadisme médical et/ou pharmaceutique. Cette partie a été abordée par un pharmacien ayant une grande expérience officinale, accompagné d'un psychiatre-addictologue exerçant en domaine hospitalier, souvent confronté à cette typologie de patients. Les coordonnées des réseaux de soins ont également été transmises aux pharmaciens. Celles-ci leur permettent d'établir un contact, pour assurer une prise en charge centrée sur le patient, en répondant aux questions et attentes permettant d'expliquer un comportement... Cette partie s'adressait principalement aux pharmaciens appartenant au 2<sup>ème</sup> profil dégagé lors de notre étude, ayant une représentation négative du patient et redoutant le comportement lors de différentes situations à risque au comptoir.
- Enfin, la dernière partie des formations s'est effectuée sous la forme d'un débat questions-réponses. Ces questions ont permis aux pharmaciens de pouvoir exprimer leurs éventuelles inquiétudes et de leur apporter des solutions personnalisées à leur demande.

Ces formations ont été très bien accueillies par les pharmaciens officinaux. En effet, les questions ont été nombreuses et ont permis de débattre autour de situations personnelles rencontrées, d'obtenir des informations complémentaires pour comprendre certains cas « particuliers », comme une substitution aux opiacés bénéficiant de la circulaire « Girard »...

### 3.3 Evaluation de la formation

Lors de nos formations, 154 pharmaciens étaient présents. Nous leur avons remis à cette occasion un questionnaire de satisfaction élaboré en suivant un modèle « classique » utilisé en santé publique.

Nous en avons recueilli 60, dont les principaux résultats sont présentés dans la figure ci-dessous.



**Figure 10 :** Résultats de l'enquête de satisfaction de la formation auprès de 60 pharmaciens officinaux. La note maximale pouvant exprimer la satisfaction est de 10.

Les pharmaciens présents ont globalement été très satisfaits de la formation qui leur a été présentée (note de 8.70/10). En effet, les critères essentiels comme

l'adaptation des formateurs aux besoins et à l'activité officinale ont été remplis. Cette adaptation a été rendue possible par la pluri-disciplinarité des intervenants, tous concernés à leur niveau respectif dans le soin des patients pharmacodépendants aux opiacés.

Trois critères explorés étaient primordiaux pour que nous puissions évaluer la pertinence de notre action : « Il vous semble que cette formation aura un impact positif sur la prise en charge des patients », « Vous êtes motivés à l'idée d'appliquer ce que vous avez appris », « Le contenu de la soirée [...] est applicable à votre pratique professionnelle ». Nous avons observé que ces critères ont respectivement été notés à 8.75, 8.88, et 8.56 sur 10 points (10 étant la note maximale pouvant exprimer la satisfaction). Ces résultats indiquent que nous avons réussi à proposer une formation de qualité et surtout bien adaptée aux besoins des différents profils de pharmaciens dégagés lors de notre première étude.

La dernière partie du questionnaire de satisfaction proposait d'apporter des pistes d'amélioration et interrogeait sur les points forts ressentis par les pharmaciens.

Parmi les points forts relevés, nous avons retrouvé l'intérêt des pharmaciens pour les rappels de pharmacologie ainsi que l'aspect pratique des cas de comptoir évoqués, surtout par la présence d'un médecin prescripteur permettant le schéma « questions-réponses » autour des différents cas pouvant être rencontrés.

En ce qui concerne les axes d'amélioration possibles, les pharmaciens ont été demandeurs d'un support papier récapitulatif, mais également de la présence d'un membre de CSAPA ou d'autres associations locales. Certains ont également été demandeurs d'informations supplémentaires concernant le patient sous TSO, afin de mieux aborder sa venue à l'officine.

## **Conclusion**

Nous avons vu au travers de ce travail que les traitements de substitution aux opiacés occupent une place importante mais néanmoins complexe au sein de la prise en charge pluridisciplinaire des patients pharmacodépendants aux opiacés.

Ainsi, les représentations des différents acteurs du soin conditionnent la mise en route du traitement, mais également son suivi et donc, *in fine*, sa réussite.

Notre étude nous a permis d'illustrer les diverses représentations des pharmaciens officinaux concernant la question de la substitution aux opiacés en officine, ceux-ci étant situés au cœur même de la prise en charge par leur positionnement en interface du médecin prescripteur et du patient. Nous avons constaté une certaine variabilité dans la pratique dont les origines seraient multiples : représentation négative du patient, manque de moyens adaptés et manque de formation sur la thématique des addictions sont des facteurs freinant la délivrance des TSO dans les meilleures conditions.

Au cours des différentes actions réalisées en regard de notre analyse, nous avons pu montrer aux principaux intéressés quels étaient les problèmes rencontrés par chacun lors de la délivrance de ces traitements.

Suite à ces constats, la réalisation de formations a permis à chacun de mieux comprendre les problématiques rencontrées par leurs différents interlocuteurs (médecin et patient), la mise en contact avec des professionnels spécialisés dans ce type de soins, et un rappel des connaissances pharmacologiques et réglementaires autour de ce thème.

Nous avons pu observer que ces formations sont d'autant plus efficaces lorsqu'elles sont réalisées par différents acteurs du soin, favorisant un meilleur échange entre tous autour de la thématique.

Ce type d'action s'inscrit pleinement dans une démarche d'amélioration globale de la qualité du soin pour une population bien trop souvent stigmatisée à tort. De plus, elle répond de manière constructive aux recommandations de la Haute Autorité de Santé.

## **Annexes :**

Annexe 1 : Critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV.

Annexe 2 : Questionnaire soumis aux pharmaciens officinaux des Pays de la Loire.

Annexe 3 : Retour papier renvoyé aux pharmaciens officinaux.

Annexe 4 : Questionnaire de satisfaction présenté aux pharmaciens officinaux lors de la formation continue.

Annexe 5 : Communication affichée retenue pour présentation en congrès pharmaceutique.

## Annexe 1 : Critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV

### ■ Critères de dépendance à une substance

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

- (1) tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  - (a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
  - (b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
- (2) sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - (a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique)
  - (b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
- (3) la substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
- (4) il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
- (5) beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (p. ex., consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (p. ex., fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets
- (6) des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
- (7) l'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool)

*Spécifier si :*

**Avec dépendance physique** : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c.-à-d. des items 1 ou 2)

**Sans dépendance physique** : absence de tolérance ou de sevrage (c.-à-d. tant de l'item 1 que de l'item 2)

*(suite)*

### □ Critères de dépendance à une substance *(suite)*

*Spécifications* de l'évolution (voir le texte pour leurs définitions) :

- 0 Rémission précoce complète
- 0 Rémission précoce partielle
- 0 Rémission prolongée complète
- 0 Rémission prolongée partielle
- 2 Traitement par agoniste
- 1 En environnement protégé

## Annexe 2 : Questionnaire soumis aux pharmaciens officinaux des Pays de Loire.

<p style="text-align: center;"><b>SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> INSTITUT DE BIOLOGIE HOTEL DIEU</p> <p style="text-align: center;">9, Quai Moncoussu, 44093 NANTES Cedex 1</p> <p style="text-align: right;">Nantes, le 10 janvier 2012,</p> <p style="text-align: center;">Madame, Monsieur, chers confrères,</p> <p>Je suis actuellement interne en pharmacie et je réalise un travail de thèse au sein du Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEP-Addictovigilance) de Nantes. Ce travail concerne les traitements de substitution aux opiacés : 15 ans après la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone, comment se positionnent ces médicaments au sein de la pratique officinale ? Un état des lieux apportera un éclairage intéressant.</p> <p>Je me permets donc de soumettre à mes confrères pharmaciens (titulaires et adjoints), qu'ils aient ou non des patients sous médicaments de substitution, un questionnaire personnel et anonyme. Le principe de remplissage est rapide et simple : il vous suffit de cocher les affirmations qui sont vraies pour vous.</p> <p>Pour le retour des questionnaires, vous avez deux possibilités :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le(s) remettre dans les boîtes du grossiste vous l'ayant distribué(s)</li> <li>- le(s) renvoyer à l'adresse suivante :</li> </ul> <p style="text-align: center;">CEP-Addictovigilance Service de Pharmacologie Clinique Institut de biologie 9 quai Moncoussu 44093 Nantes cedex 1</p> <p>Merci de votre participation, les résultats de ce travail vous seront bien évidemment communiqués.</p> <p>Je vous prie d'agréer, chers confrères, mes salutations les plus respectueuses.</p> <p style="text-align: right;">François Etcheverriagaray.</p> <p style="text-align: right;"><b>Pour tout renseignement, vous pouvez joindre le CEP au 02 40 08 73</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Médicaments de Substitution aux Opiacés (MSO) : buprénorphine haut dosage et méthadone</b></p> <p style="text-align: center;">Merci de cocher les affirmations qui vous correspondent.</p> <p>Concernant le médicament de substitution, diriez-vous que :</p> <p><input type="checkbox"/> Vous êtes plus à l'aise avec la buprénorphine haut dosage (BHD) qu'avec la méthadone</p> <p><input type="checkbox"/> La galéniq ue de la BHD incite les patients au mésusage</p> <p><input type="checkbox"/> C'est un traitement d'une pathologie chronique</p> <p><input type="checkbox"/> C'est un produit de santé publique (réduction des risques)</p> <p><input type="checkbox"/> C'est une drogue de remplacement</p> <p><input type="checkbox"/> L'arrêt de ce traitement n'est pas un objectif thérapeutique</p> <p><input type="checkbox"/> Vous ne souhaitez pas stocker de traitement de substitution au sein de votre officine</p> <p><input type="checkbox"/> Vous ne connaissez pas assez les interactions possibles</p> <p><input type="checkbox"/> Vous ne vous sentez pas à l'aise avec la réglementation de la substitution</p> <p><input type="checkbox"/> La prescription est toujours rédigée sur une ordonnance sécurisée</p> <p><input type="checkbox"/> La prescription est toujours rédigée en toutes lettres</p> <p><input type="checkbox"/> Vous considérez plus dangereux de manipuler les MSO que les autres opiacés type Stéman®</p> <p><input type="checkbox"/> Vous avez obtenu votre diplôme avant 1995 (date de mise sur le marché des MSO), ce thème ne faisait pas partie de votre formation initiale</p> <p>Concernant l'acte de délivrance des MSO, diriez-vous que :</p> <p><input type="checkbox"/> Vous n'avez pas de demande de prise en charge de patients sous MSO</p> <p><input type="checkbox"/> Le prescripteur vous appelle avant toute nouvelle prise en charge</p> <p><input type="checkbox"/> Vous ne disposez pas d'assez de temps pour une prise en charge correcte</p> <p><input type="checkbox"/> Votre local est inadapté à la prise en charge</p> <p><input type="checkbox"/> Votre local (pièce isolée) vous permet un entretien individuel avec le patient</p> <p><input type="checkbox"/> L'entretien s'effectue au comptoir, comme tous les autres actes</p> <p><input type="checkbox"/> L'acte n'est pas valorisé alors que la prise en charge est lourde (éventuellement quotidienne)</p> <p><input type="checkbox"/> L'acte s'apparente à un « deal » légal</p> <p><input type="checkbox"/> Vous prenez le temps nécessaire pour réaliser une délivrance de ce type</p> <p><input type="checkbox"/> Vous êtes soucieux de l'égalité des soins pour tous, y compris des patients sous MSO</p> <p><input type="checkbox"/> Vous refusez la délivrance des médicaments de substitution par principe</p> <p><input type="checkbox"/> Certains pharmaciens adhérents à un réseau toxicomanie, sont mieux formés pour effectuer cette délivrance</p>
--	--



# Annexe 3 : Retour papier envoyé aux pharmaciens.

**SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE**  
**INSTITUT DE BIOLOGIE**  
**HOTEL DIEU**  
8, Quai Moncousu, 44093 NANTES Cedex 1  
Nantes, le 25/03/2014

**Résultats de l'enquête sur la délivrance des traitements de substitution aux opiacés en 2012.**

Madame, Monsieur, Cher confrère,

Vous avez été sollicités au début de l'année 2012 pour répondre à un questionnaire concernant les traitements de substitution aux opiacés (TSO).

Nous vous remercions pour votre forte participation, prouvant l'intérêt que vous portez à ce sujet. Nous avons reçu et analysé 303 questionnaires. Voici les principaux résultats de cette étude.

N'hésitez pas à nous contacter si vous souhaitez plus de détails.

⇒ Description de l'échantillon :

- 303 pharmaciens ont répondu au questionnaire, dont 68% de femmes.
- 58% (n=174) des pharmaciens interrogés ont obtenu leur diplôme avant 1995 (date de mise sur le marché des TSO).
- 41,8% (n=125) des pharmaciens sont de type « rurales » et 58,2% (n=178) « urbaines ».

⇒ A la question « Délivrez-vous des médicaments de substitution aux opiacés ? » :

- 3,3% (n=10) répondent « jamais »
- 26,1% (n=79) répondent « au cas par cas »
- 70,7% (n=213) répondent « toujours ».

⇒ Modalités de réponses concernant la substitution aux opiacés au sein de l'échantillon :

- A propos des médicaments de substitution aux opiacés :

Intrus de la question	D'accord (%)
La prescription est toujours rédigée sur une ordonnance sécurisée.	70,23
C'est un produit de santé publique (fabrication du médicament).	66,99
C'est un traitement d'une pathologie chronique.	60,84
Vous êtes obligés votre diplôme avant 1995 (date de mise sur le marché des MSO), ce thème ne figure pas dans de votre formation initiale.	58,90
La prescription est toujours rédigée en toutes lettres.	51,48
C'est une drogue de remplacement.	48,68
La pratique de la MSO niche les patients au détriment de la prise en charge des autres pathologies.	37,54
L'objectif de ce traitement n'est pas un objectif thérapeutique.	26,86
Vous ne connaissez pas tous les médicaments possibles.	21,65
Vous ne souhaitez pas réfléchir de traitement de substitution au sein de votre officine.	13,84
Vous ne vous sentez pas à l'aise avec le médicament de la substitution.	10,68
Vous ne savez pas comment délivrer les MSO que les autres appellent type "Substans".	8,74

○ A propos de l'acte de délivrance des TSO :

Intrus de la question	D'accord (%)
Vous êtes conscients de l'égalité des soins pour tous et comprenez des patients avec MSO.	79,61
Vous prenez le temps nécessaire pour réaliser l'entretien s'il s'agit d'un premier entretien avec les autres actes.	71,14
C'est à la fois un acte de soins et un acte de charge car l'entretien est long (évaluation quotidienne).	64,08
Vous êtes plus à l'aise avec la prise en charge des patients (évaluation quotidienne) que les autres actes.	57,28
Certains pharmaciens subissent à un niveau professionnel, tout au moins, des difficultés pour effectuer l'entretien individuel avec le patient.	37,66
Le pharmacien est le seul à être tenu responsable de la prise en charge.	33,92
L'acte d'évaluation à son début n'est pas jugé.	20,71
Vous êtes plus mitigés concernant la valorisation de l'acte en regard de la lourdeur de la prise en charge de ces patients.	16,83
Vous localisez mal le patient à la prise en charge.	14,89
Vous n'avez pas de demande de prise en charge de patients avec MSO.	11,33
Vous ne disposez pas d'assez de temps pour une prise en charge correcte.	11,00
Vous réduisez la délivrance des médicaments de substitution par principe.	0,21

**Caractérisation des différents profils de pharmaciens :**

Une méthode statistique de classification (Analyse en Composante Principale) a rendu possible l'identification de 3 principaux profils de pharmaciens en fonction de leurs réponses aux questions sur les 4 axes.

**Profil 1 :** Les items les plus représentatifs de ce profil concernent l'investissement du pharmacien dans la prise en charge : « je trouve valorisant de m'impliquer auprès de ces patients », « je prends le temps nécessaire pour réaliser une délivrance de ce type », « je suis soucieux de l'égalité des soins pour tous, y compris des patients sous TSO », « je suis acteur dans une prise en charge pluridisciplinaire », « mon local (pièce isolée) permet un entretien individuel avec le patient ». L'item « j'ai besoin de recommandations de bonnes pratiques de prise en charge » est également retrouvé dans ce groupe.

**Profil 2 :** Les items correspondant à une représentation négative du patient sont ici les plus représentatifs du profil : « ces patients rechutent fréquemment », « ces patients ne sont pas à jour en ce qui concerne leurs droits sociaux, les remboursements risquent d'être compliqués », « ces patients posent des problèmes relationnels », « ces patients vont continuer leurs pratiques addictives en cours de traitement ».

**Profil 3 :** Les items retrouvés pour ce profil concernent la disponibilité des pré-requis pour réaliser la délivrance des MSO. On y retrouve les items : « je n'ai pas assez d'expérience pour réaliser la prise en charge de ces patients », « mon local est inadapté à la prise en charge des patients », et « je ne dispose pas d'assez de temps pour réaliser une délivrance correcte ».

Aussi, la mise en place de formations ciblées sur le sujet et la possibilité de mise en relation avec d'autres professionnels spécifiquement impliqués dans le soin nous semble être un axe important d'amélioration des pratiques. Nous pouvons également vous proposer de vous rendre sur le site de l'ANSM. Vous y trouverez toutes les recommandations de prise en charge, notamment celles éditées par la Haute Autorité de Santé (anciennement ANAES). ([http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Stupefiants-et-psychotropes](http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Recommandations-Stupefiants-et-psychootropes).)

Je vous remercie une fois de plus pour votre participation à ce travail.  
Bien respectueusement,

François Etcheverrigaray,  
Interne en Pharmacie, CHU de Nantes

**o A propos du patient sous MSO :**

Intitulé de la question	D'accord (%)
Ce sont des patients à risque de maladie médicale avec des médicaments d'ordonnance.	75,08
Ces patients rechutent fréquemment.	62,46
Ces patients sont atteints d'une pathologie chronique. Ils doivent être pris en charge dans ou hors de l'officine.	62,14
Ces patients sont conscients de leur dépendance et/ou de leur situation.	62,46
Ce sont des patients comme tous les autres patients.	50,81
Ces patients posent des problèmes relationnels (difficultés de communication).	59,16
Ces patients vont continuer leurs pratiques addictives en cours de traitements.	53,28
Ces patients ne sont souvent pas à jour en ce qui concerne leurs droits sociaux, les remboursements risquent d'être compliqués.	51,29
Ces patients sont observants.	20,59
Ces patients ne réfléchissent pas à la pertinence ambulatoire de l'ordonnance.	16,18
Ces patients ne réfléchissent pas à la pertinence ambulatoire de l'ordonnance. La filière de la pharmacie en matière de patients sous MSO est trop importante pour réaliser une prise en charge de nombreux patients.	15,21
	2,81

Vous êtes d'accord sur la particularité du patient : risque de rechute, pathologie ayant des conséquences sociales, nécessité de cadre et de temps pour réaliser une bonne prise en charge.

Vous êtes mitigés, certains professionnels craignent des problèmes relationnels posés par ces patients pouvant survenir dans leur officine, du fait de leur particularité et d'un éventuel non respect du cadre de délivrance.

**o A propos de votre rôle de pharmacien :**

Intitulé de la question	D'accord (%)
Vous êtes acteur dans une prise en charge pluridisciplinaire.	68,03
Il est essentiel pour vous de participer à la prise en charge de ces patients.	63,75
Vous n'avez pas reçu de formation continue pour ces patients.	52,43
Vous avez besoin de recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de ces patients.	48,22
Vous trouvez valorisant de vous impliquer auprès de ces patients.	44,34
Vous redoutez le comportement de ces patients. Les prescriptions de MSO font souvent l'objet de prescriptions abusives.	35,60
Vous n'avez pas assez d'expérience.	16,18
Vous adhérez à un réseau toxicoéconomique.	8,74
Vous ne percevez pas votre rôle dans la prise en charge de la pathologie addictive.	5,83
Vous craignez une fuite de la part de votre officine due à la présence de ces patients.	4,85
Dans l'officine dans laquelle vous travaillez, on refuse la prise en charge de ces patients.	0,22

Vous acceptez pleinement votre rôle dans la prise en charge de ces patients ; vous êtes acteurs à part entière et expérimentés dans une prise en charge multidisciplinaire.

Cependant, la moitié d'entre vous ressent un besoin de formation et de recommandations de bonnes pratiques de prise en charge de ces patients.

**Annexe 4 :** Questionnaire de satisfaction présenté aux pharmaciens officinaux lors de la formation continue.



### Enquête satisfaction soirée UTIP du 26 mars 2014

**Merci de noter de 0 à 10 chaque item (0- totalement insatisfait à 10- très satisfait)**

Les conditions matérielles de la soirée d'information étaient satisfaisantes

Le support utilisé était adapté

La durée de la soirée d'information était appropriée

La progression pédagogique de la formation était adaptée (rythme, difficulté progressive, équilibre théorie/pratique...)

Les formateurs ont su s'adapter à vos besoins

Le contenu de la soirée d'information est applicable à votre pratique professionnelle

Vous êtes motivés à l'idée d'appliquer ce que vous avez appris lors de cette soirée

Il vous semble que cette formation aura un impact positif sur la prise en charge des patients

La présentation de ce soir vous a-t-elle globalement satisfait ?

Points positifs de cette formation

.....

.....

Axes d'amélioration

.....

.....

## Annexe 5 : Communication affichée retenue pour présentation en congrès pharmaceutique.



### Evaluation de la communication dans le processus de prise en charge des patients recevant des traitements de substitution aux opiacés (TSO) en ville.

F. Etcheverri-garay<sup>1</sup>, M. Grail-Bronnec<sup>2\*</sup>, F. Feuillef, P. Joliet<sup>3</sup>, C. Victori-Vigneau<sup>3</sup>.

1 : Centre d'Evaluation et d'Information sur les Pharmacodépendances-Addictovigilance, Service de Pharmacologie Clinique, CHU Nantes.  
2 : Service de Psychiatrie et d'Addictologie, CHU Nantes.  
3 : EA 4275, Biostatistiques, Pharmacopépidémiologie et Mesures Subjectives en Santé, Université de Nantes.



**Contexte :**  
La communication médecin-pharmacien-patient autour des TSO est soumise à une réglementation stricte ou encadrée par des recommandations. Nous pouvons donc l'évaluer.  
L'objectif de ce travail est de déterminer les modalités d'échanges entre médecins libéraux, pharmaciens officinaux et patients sont établies au cours de la prise en charge des patients pharmacodépendants aux opiacés.

**Méthodologie :**  
Un questionnaire papier personnel et anonyme a été transmis à l'ensemble des pharmaciens d'officine d'une région. Une première partie concernait les données sociodémographiques de la pharmacie. Une seconde comprenait des questions à réponse binaire permettant d'évaluer les différents aspects de la communication concernant de ces traitements au regard de la réglementation et des recommandations de la HAS<sup>1</sup>.

**Données sociodémographiques :**

- 303 questionnaires retournés
- 65% de titulaires, 35% d'adjoints
- 58% des pharmaciens ont eu leur diplôme avant 1995 (date de mise sur le marché des TSO)

39,2% (n=121)  
des pharmaciens craignent des difficultés relationnelles au comptoir

Critère	D'accord (%)	Réglementation en vigueur
Ecriture de la prescription en toutes lettres	48,5 (n=263)	Obligatoire, sur ordonnance sécurisée
Appel du prescripteur avant la prise en charge du patient	79 (n=64)	Obligatoire avant toute nouvelle prescription
Local isolé disponible permettant un entretien confidentiel	37,9 (n=117)	Recommandé, permet également une prise contrôlée du MSO (en cas de délivrance journalière...)
Un suivi personnalisé fait partie des missions du pharmacien	63,8 (n=197)	Recommandé par la HAS

**Discussion :**  
Malgré une réglementation stricte et les différentes recommandations<sup>1</sup>, on constate une hétérogénéité des pratiques. Une hypothèse serait que les médecins banaliseraient les TSO (notamment la buprénorphine, listée I mais soumise à une partie de la réglementation des stupéfiants). L'évolution constante des recommandations de bonnes pratiques peut également impliquer une méconnaissance de celles-ci.

**Conclusion :**  
La bonne volonté des pharmaciens officinaux dans la prise en charge des patients pharmacodépendants aux opiacés est clairement affichée. Cependant, pour améliorer l'adéquation aux recommandations, il convient de proposer et réaliser des formations continues sur ce sujet.

1 : ANAES, Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. TEXTES DES RECOMMANDATIONS 23 et 24 juin 2004, Lyon.





N°3

## **Bibliographie**

- AFSSAPS. 2004. « Le réseau des CEIP. Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance. »  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/6d2fb7434cb277c878ba21b67f08bb32.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d2fb7434cb277c878ba21b67f08bb32.pdf). Consulté le 30/05/2013.
- AFSSAPS. 2011. « Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage. » octobre.  
[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b275587447c30549b123fe6c29f4c76b.pdf). Consulté le 30/05/2013.
- ANAES. 2004a. « Conférence de consensus. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution ». *La Presse Médicale*.
- ANAES, Service des recommandations professionnelles. 2004b. « Recommandations pour la pratique clinique. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. » ANAES.
- Angel, Pierre, Denis Richard, et Marc Valleur. 2000. *Toxicomanies*. Abrégés. Paris: Masson.
- Arrêté du 10 septembre 1992 relatif à la prescription et à la délivrance des médicaments à base de buprénorphine par voie orale*. 2013.
- Arrêté du 2 octobre 1995 relatif à la durée de prescription de médicaments à base de buprénorphine par voie orale aux doses supérieures à 0,2 mg*. 2013.
- Arrêté du 20 septembre 1999 relatif au fractionnement de la délivrance de certains médicaments à base de buprénorphine*. 2013.
- Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants*. 1990.
- Arrêté du 31 mars 1999 relatif à la prescription, à la dispensation et à l'administration des médicaments soumis à la réglementation des substances vénéneuses dans les établissements de santé, les syndicats inter-hospitaliers et les établissements médico-sociaux disposant d'une pharmacie à usage intérieur mentionnés à l'article L. 595-1 du code de la santé publique*. 2013.

- Arrêté du 8 février 2000 modifiant l'arrêté du 20 septembre 1999 fixant la liste des médicaments classés comme stupéfiants dont la durée maximale de prescription est réduite à quatorze jours ou à sept jours.* 2013.
- Arrêté du 8 février 2000 relatif au fractionnement de la délivrance des médicaments à base de méthadone.* 2013.
- ASUD. 2013. « Manuel des droits des Usagers de Traitements de Substitution aux Opiacés. » [http://www.asud.org/pub/TSO\\_net.pdf](http://www.asud.org/pub/TSO_net.pdf). Consulté le 2 juillet 2013.
- Augé-Caumon, Marie-José, Jean-François Bloch-Lainé, William Lowenstein, et Alain Morel. 2001. « L'accès à la méthadone en France. Bilan et recommandations. » Paris.
- Auriacombe, Marc, et Méлина Fatséas. 2006. « Thérapeutiques de substitution en addictologie : concepts et principes généraux. » *Traité d'addictologie*, 6. Paris: Flammarion.
- Bart, Gavin. 2012. « Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery ». *Journal of Addictive Diseases* 31 (3): 207-225. doi:10.1080/10550887.2012.694598.
- Beaulieu P, et Lambert C. 2010. *Précis de pharmacologie. Du fondamental à la clinique*. Les Presses de l'Université de Montréal.
- Bello P Y, et Cadet-Taïrou A. 2004. « Les mésusages de la BHD. » *Les traitements de substitution en France : résultats récents 2004.*, 3. Tendances 37. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxack6.pdf>. Consulté le 10 juillet 2013
- Boué, Jérôme, Catherine Blanpied, Pierre Brousset, Nathalie Vergnolle, et Gilles Dietrich. 2011. « Endogenous Opioid-mediated Analgesia Is Dependent on Adaptive T Cell Response in Mice ». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)* 186 (9) (mai 1): 5078-5084. doi:10.4049/jimmunol.1003335.
- Cadet-Taïrou A, Gangilhon M, et Lahale E. 2012. « Phénomènes marquants et émergents en matière de drogues illicites (2010-2011). » 78. Tendances. OFDT. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxacs2.pdf>. Consulté le 10 juillet 2013.
- Cadet-Taïrou A, Gangilhon M, Toufik A, et Evrard I. 2007. « Phénomènes émergents liés aux drogues en 2005. » <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxacn1.pdf>. Consulté le 08 juillet 2013.
- Canarelli T, et Coquelin A. 2010. « Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Analyse de données de remboursement concernant

un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007. » Saint Denis: OFDT.

<http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxtcqc.pdf>. Consulté le 10 juillet 2013.

Cardona F, Courné M-A, Fagot J-P, et Tricotel A. 2007. « Plan de gestion des risque des spécialités pharmaceutiques contenant de la buprénorphine. » (Avril 7). <http://www.legislation-psy.com/spip.php?article1681>. Consulté le 15 juillet 2013.

Carte, D A, Cooper J S, Inkster S E, et Whitehead S A. 1984. « Evidence for an Increased Opioid Inhibition of LH Secretion in Hyperprolactinaemic Ovariectomized Rats ». *The Journal of Endocrinology* 101 (1) (avril): 57-61.

Chang G, Chen L, et Mao J. 2007. « Opioid Tolerance and Hyperalgesia ». *The Medical Clinics of North America* 91 (2) (mars): 199-211. doi:10.1016/j.mcna.2006.10.003.

Chatham, Megan S, Elizabeth S, Dodds A, Jefferson S, Svengsouk, et Katherine M. 2013. « Dose Ratios Between High Dose Oral Morphine or Equivalents and Oral Methadone ». *Journal of Palliative Medicine* (mai 10). doi:10.1089/jpm.2012.0434.

*CIRCULAIRE N°DGS/MC2/2008/79 du 28 février 2008 relative à la mise en place des centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux d'addictologie.* 2008. *Code de la santé publique.*

*Code de la santé publique - Article L628.* 1970. *Code de la santé publique.*

*Code de la santé publique - Article R5132-30.* 2013. *Code de la santé publique.*

*Code de la santé publique - Article R5132-33.* 2013. *Code de la santé publique.*

*Code de la santé publique - Article R5132-35.* 2013. *Code de la santé publique.*

*Code de la santé publique - Article R5132-36.* 2013. *Code de la santé publique.*

*Code de la santé publique - Article R5132-5.* 2013. *Code de la santé publique.*

Crawford, Mark W, Hickey C, Zaarour C, Howard A, et Basem N. 2006. « Development of Acute Opioid Tolerance During Infusion of Remifentanyl for Pediatric Scoliosis Surgery ». *Anesthesia and Analgesia* 102 (6) (juin): 1662-1667. doi:10.1213/01.ane.0000216036.95705.c2.

Dahan, A, Yassen A, Bijl H, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, et Danhof M. 2005. « Comparison of the Respiratory Effects of Intravenous Buprenorphine and Fentanyl in Humans and Rats ». *British Journal of Anaesthesia* 94 (6) (juin): 825-834. doi:10.1093/bja/aei145.

- Dahan, Albert. 2006. « Opioid-induced Respiratory Effects: New Data on Buprenorphine ». *Palliative Medicine* 20 Suppl 1: s3-8.
- Décret n° 2005-1606 du 19 décembre 2005 relatif aux missions des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). 2005. *Code de l'action sociale et des familles*.
- Décret n°89-560 du 11 août 1989 modifiant le décret 72200 DU 13-03-1972 réglementant le commerce et l'importation des seringues et des aiguilles destinées aux injections parentérales, en vue de lutter contre l'extension de la toxicomanie. 1989. 89-560.
- Décret no 95-255 du 7 mars 1995 modifiant le décret no 72-200 du 13 mars 1972 réglementant le commerce et l'importation des seringues et des aiguilles destinées aux injections parentérales en vue de lutter contre l'extension de la toxicomanie. 1995. 95-255.
- Décret no 99-249 du 31 mars 1999 relatif aux substances vénéneuses et à l'organisation de l'évaluation de la pharmacodépendance, modifiant le code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 1999. 99-249.
- Dhawan B N, Cesselin F, Raghurir R, Reisine T, Bradley P B, Portoghesi P S, et Hamon M. 1996. « International Union of Pharmacology. XII. Classification of Opioid Receptors ». *Pharmacological Reviews* 48 (4) (décembre): 567-592.
- Eiden C, Légèze Y, Bertomeu L, Clavel V, Faillie J L, Petit P, et Peyrière H. 2013. « New Formulation of Methadone for Opioid Dependence in France: Acceptability and Diversion/Misuse Liability ». *Thérapie* 68 (2) (hiver): 107-111. doi:10.2515/therapie/2013020.
- Escaffre N, Morin M, Moatti J P, Obadia Y, et Souville M. 2002. « Représentations et prise en charge médicale des usagers de drogue : Les addictions : Addiction, identité et modèle ». *Psychologie française* 47 (4): 73-81.
- Escots S, et Fahet G. 2004. « Usages non substitutifs de la Buprénorphine haut dosage investigation menée en France en 2002-2003 ».
- Girard J F. 1996. *Note d'information du 27 juin 1996 sur les traitements de substitution pour les toxicomanes*.  
<http://a-f-r.org/sites/default/files/fichier/1996-0627>. DGS. Note d'information sur les traitements de substitution.pdf. Consulté le 5 juillet 2013.
- Gossop M, Marsden J, Stewart D, Lehmann P, et Strang J. 1999. « Methadone Treatment Practices and Outcome for Opiate Addicts Treated in Drug Clinics and in General Practice: Results from the National Treatment Outcome

- Research Study ». *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners* 49 (438) (janvier): 31-34.
- Gouvernement du Canada, Santé Canada. 2010. « Fichier canadien sur les éléments nutritifs : Recueil des données canadiennes de composition des aliments : Guide d'utilisation [Santé Canada, 2010] ». Guide.  
[http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/user\\_guide\\_d'utilisation01-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/fiche-nutri-data/user_guide_d'utilisation01-fra.php). Consulté le 25 août 2013.
- Groupe Pompidou. 2002. *Développement et amélioration des programmes de substitution: actes [du] Séminaire*. Council of Europe.
- Guelfi, J.-D. 2003. *AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - DSM-IV-TR. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Texte révisé (Washington DC, 2000)*. Paris: Masson.
- Guichard A, Lert F, Calderon F, Gaigi H, Maguet O, Soletti J, Brodeur J M, Richard J, Benigeri M, et Zunzunegui M J. 2003. « Illicit Drug Use and Injection Practices Among Drug Users on Methadone and Buprenorphine Maintenance Treatment in France ». *Addiction (Abingdon, England)* 98 (11) (novembre): 1585-1597.
- Hashiguchi Y, Molina P E, Fan J, Lang C H, et Abumrad N N. 1996. « Central Opiate Modulation of Growth Hormone and Insulin-like Growth factor-I ». *Brain Research Bulletin* 40 (2): 99-104.
- Hawley P, Liebscher R, et Wilford J. 2013. « Continuing Methadone for Pain in Palliative Care ». *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society = Journal de La Société Canadienne Pour Le Traitement de La Douleur* 18 (2) (avril): 83-86.
- HCSP. 1998. « Réseaux de santé et filières de soins. Le patient au centre des préoccupations. » *actualité et dossier en santé publique*.  
<http://www.hcsp.fr/docspdf/adsp/adsp-24/ad241252.pdf>. Consulté le 24 septembre 2013.
- Jaffe J H, Kanzler M, et Green J. 1980. « Abuse Potential of Loperamide ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 28 (6) (décembre): 812-819.
- Janssen E, et Palle C. 2010. « Les surdoses mortelles par usage de substances psychoactives en France. » *Tendances*, mai 2010.
- Jittiwutikarn J, Ali R, M White J, Bochner F, Somogyi A A, et Foster D J R. 2004. « Comparison of Tincture of Opium and Methadone to Control Opioid Withdrawal in a Thai Treatment Centre ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 58 (5) (novembre): 536-541. doi:10.1111/j.1365-2125.2004.02209.x.

- Karila L, Martelli C, Benyamina A, Lukasiewicz M, Alter C, Rahioui H, et Reynaud M. 2004. « Mécanismes neurobiologiques des addictions. Une revue de la littérature ». *Synapse*: 13-19.
- Katzung B G, et Lagier G. 2004. *Basic and clinical pharmacology*. 9th éd. Padoue: piccin.
- Koob G F, et Bloom F E. 1988. « Cellular and Molecular Mechanisms of Drug Dependence ». *Science (New York, N.Y.)* 242 (4879) (novembre 4): 715-723.
- Kosten T R, Markou A, et Koob G F. 1998. « Depression and Stimulant Dependence: Neurobiology and Pharmacotherapy ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 186 (12) (décembre): 737-745.
- Krantz M J, et Mehler P S. 2004. « Treating Opioid Dependence. Growing Implications for Primary Care ». *Archives of Internal Medicine* 164 (3) (février 9): 277-288. doi:10.1001/archinte.164.3.277.
- Landreat, Guillou M, Victorri Vigneau C, Hardouin J B, Grall Bronnec M, Marais M, Venisse J L, et Jolliet P. 2010. « Can We Say That Seniors Are Addicted to Benzodiazepines? ». *Substance Use & Misuse* 45 (12) (octobre): 1988-1999. doi:10.3109/10826081003777568.
- Leadem C A, et Yagenova S V. 1987. « Effects of Specific Activation of Mu-, Delta- and Kappa-opioid Receptors on the Secretion of Luteinizing Hormone and Prolactin in the Ovariectomized Rat ». *Neuroendocrinology* 45 (2) (février): 109-117.
- Leal P, Clivatti J, Santos Garcia J B, et Sakata R K. 2010. « Opioid-induced Hyperalgesia (OIH) ». *Revista Brasileira de Anestesiologia* 60 (6) (décembre): 639-647, 355-359. doi:10.1016/S0034-7094(10)70080-5.
- Lepère B, Gourarier L, Sanchez M, Adda C, Peyret E, Nordmann F, Ben Soussen P, Gisselbrecht M, et Lowenstein W. 2001. « Reduction in the number of lethal heroin overdoses in France since 1994. Focus on substitution treatments ». *Annales de médecine interne* 152 Suppl 3 (avril): IS5-12.
- Lewis, T D. 1999. « Morphine and Gastrointestinal Motility ». *Digestive Diseases and Sciences* 44 (11) (novembre): 2178-2186.
- Liu T, Shi J, Epstein D H, Bao Y P, et Lu L. 2009. « A Meta-analysis of Chinese Herbal Medicine in Treatment of Managed Withdrawal from Heroin ». *Cellular and Molecular Neurobiology* 29 (1) (février): 17-25. doi:10.1007/s10571-008-9290-1.
- Loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, et à la répression du trafic et de l'usage spécifique des substances vénéneuses*. 1970. 70-1320.

- Lord J A, Waterfield A A, Hughes J, et Kosterlitz H W. 1977. « Endogenous Opioid Peptides: Multiple Agonists and Receptors ». *Nature* 267 (5611) (juin 9): 495-499.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog C C, Benyamin R M, Boswell M V, Brown K R, et al. 2012a. « American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-cancer Pain: Part 2--guidance ». *Pain Physician* 15 (3 Suppl) (juillet): S67-116.
- Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog C C, Benyamin R M, Boswell m V, Brown K R, et al. 2012b. « American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-cancer Pain: Part I--evidence Assessment ». *Pain Physician* 15 (3 Suppl) (juillet): S1-65.
- Mansour A, Fox C A, Akil H, et Watson S J. 1995. « Opioid-receptor mRNA Expression in the Rat CNS: Anatomical and Functional Implications ». *Trends in Neurosciences* 18 (1) (janvier): 22-29.
- Mansour A, Fox C A, Burke S, Meng F, Thompson R C, Akil H, et Watson S J. 1994. « Mu, Delta, and Kappa Opioid Receptor mRNA Expression in the Rat CNS: An in Situ Hybridization Study ». *The Journal of Comparative Neurology* 350 (3) (décembre 15): 412-438. doi:10.1002/cne.903500307.
- Martin W R, Eades C G, Thompson J A, Huppler R E, et Gilbert P E. 1976. « The Effects of Morphine- and Nalorphine- Like Drugs in the Nondependent and Morphine-dependent Chronic Spinal Dog ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 197 (3) (juin): 517-532.
- Mattick R P, Breen C, Kimber J, et Davoli M. 2002. « Methadone Maintenance Therapy Versus No Opioid Replacement Therapy for Opioid Dependence ». *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* (4): CD002209. doi:10.1002/14651858.CD002209.
- Mattick R P, Kimber J, Breen C, et Davoli M. 2002. « Buprenorphine Maintenance Versus Placebo or Methadone Maintenance for Opioid Dependence ». *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* (4): CD002207. doi:10.1002/14651858.CD002207.
- McLella A T, Lewis D C, O'Brien T P, et Kleber H D. 2000. « Drug dependence, a chronic medical illness ». *JAMA: the journal of the American Medical Association* 284 (13): 1689-1695.
- Merighi S, Gessi S, Varani K, Fazzi D, Stefanelli A, et Borea P A. 2013. « Morphine Mediates a Proinflammatory Phenotype via M-opioid receptor-PKCε-Akt-ERK1/2 Signaling Pathway in Activated Microglial Cells ». *Biochemical Pharmacology* (juin 21). doi:10.1016/j.bcp.2013.05.027.

- Meunier, J C. 1997. « Nociceptin/orphanin FQ and the Opioid Receptor-like ORL1 Receptor ». *European Journal of Pharmacology* 340 (1) (décembre 4): 1-15.
- Ministère de la santé publique et de l'assurance maladie. 1995. *Arrêté du 11 octobre 1995 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants*.
- [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/fb18b63ff57564717c698515bf402a73.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb18b63ff57564717c698515bf402a73.pdf). Consulté le 28 août 2013.
- Morel A, Hervé F, et Fontaine B. 2003. *Soigner les toxicomanes*. 2ème éd. Psychothérapies. Paris: Dunod.
- Nordmann S, Frauger E, Pauly V, Orléans V, Pradel V, Mallaret M, Thirion X, et Micallef J. 2012. « Misuse of Buprenorphine Maintenance Treatment Since Introduction of Its Generic Forms: OPPIDUM Survey ». *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 21 (2) (février): 184-190. doi:10.1002/pds.2263.
- OFDT. 2002. « Evolution de la prise en charge des toxicomanes. Enquête auprès des médecins généralistes en 2001 et comparaison 92-95-98-2001 » (20). *Tendance* (mars). <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/tend20.pdf>. Consulté le 06 août 2013.
- OFDT. 2003. « Substitution aux opiacés en France, synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France. » Paris. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epxfxfj6.pdf>. Consulté le 06 août 2013.
- OFDT. 2009. « Les CAARUD en 2006 et 2007. Analyse des rapports d'activité. » ofdt. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epxmcpc.pdf>. Consulté le 06 août 2013.
- OFDT. 2012. « Résultats ENa-CAARUD 2010. Profil et pratiques des usagers. » <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxacs9.pdf>. Consulté le 06 août 2013.
- OFDT. 2013. *OFDT, Drogues et addictions, données essentielles*. Saint-Denis. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/da13com.pdf>. Consulté le 06 août 2013.
- OMS. 2003. « Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. » 33. Genève.
- OMS. 2004. « Neurosciences : usage de substances psychoactives et dépendance. » Genève.
- OMS. 2005. « Comité OMS d'experts de la pharmacodépendance. » 34. Genève. [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/TRS942\\_French34ECDD.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/TRS942_French34ECDD.pdf). Consulté le 01 août 2013.

- OMS. 2009. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, Dixième révision. CIM-10*. 2008<sup>e</sup> éd. 3 vol.
- Pasternak, G W. 1993. « Pharmacological Mechanisms of Opioid Analgesics ». *Clinical Neuropharmacology* 16 (1) (février): 1-18.
- Pelet A, Besson J, Pécoud A, et Favrat B. 2005. « Difficulties Associated with Outpatient Management of Drug Abusers by General Practitioners. A Cross-sectional Survey of General Practitioners with and Without Methadone Patients in Switzerland ». *BMC Family Practice* 6: 51. doi:10.1186/1471-2296-6-51.
- Pfeiffer A, et Herz A. 1984. « Endocrine Actions of Opioids ». *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Métabolisme* 16 (8) (août): 386-397. doi:10.1055/s-2007-1014801.
- Pfeiffer A, Herz A, Loriaux D L, et Pfeiffer D G. 1985. « Central Kappa- and Mu-opiate Receptors Mediate ACTH-release in Rats ». *Endocrinology* 116 (6) (juin): 2688-2690.
- « Plan de gestion des risques de la méthadone AP-HP. » 2008. [http://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/1659c78c990453ba9fb649fb557cc7c8.pdf](http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/1659c78c990453ba9fb649fb557cc7c8.pdf). Consulté le 28 avril 2013.
- Poueyto, P. 1994. « D'une place possible de l'acupuncture dans le traitement des toxicomanies ». *Revue française d'acupuncture* 20 (78): 74-79.
- Rang H P, Dale M M, Ritter J M, et Flower R J. 2007. *Rang and Dale's pharmacology*. 6th éd. Churchill Livingstone. Elsevier.
- Reynaud M. 2002. « Usage nocif de substances psychoactives. Identification des usages à risques, outils de repérage, conduites à tenir. » Paris.
- Rozaire C. 2010. « La prescription de Buprénorphine Haut Dosage : revue de pertinence des pratiques et effets des opinions des médecins ; Au sujet d'une enquête réalisée auprès de 193 médecins. » Nantes.
- Sandin J, Georgieva J, Schött P A, Ogren S O, et Terenius L. 1997. « Nociceptin/orphanin FQ Microinjected into Hippocampus Impairs Spatial Learning in Rats ». *The European Journal of Neuroscience* 9 (1) (janvier): 194-197.
- Schwarzer C. 2009. « 30 Years of Dynorphins--new Insights on Their Functions in Neuropsychiatric Diseases ». *Pharmacology & Therapeutics* 123 (3) (septembre): 353-370. doi:10.1016/j.pharmthera.2009.05.006.
- Seidenberg A, et Honegger U. 2001. *Méthadone, héroïne, et autres opioïdes. la prescription des opioïdes en milieu ambulatoire*. Médecine et Hygiène. Genève.

- Slizgi G R, et Ludens J H. 1982. « Studies on the Nature and Mechanism of the Diuretic Activity of the Opioid Analgesic Ethylketocyclazocine ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 220 (3) (mars): 585-591.
- Stahl, Stephen M. 2010. *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 2ème édition. Lavoisier.
- Vidal 2013 : *le dictionnaire*. 2013. 89ème éd. Issy-les-Moulineaux.
- Vidal recos. 2012. *Recommandations pratiques*. 4ème édition. Vidal. Flammarion.
- Villez, Marie. 2006. « Héroïne, cocaïne et autres drogues : prises en charge sociales et éducatives. » In *Traité d'addictologie*, 4. Paris: Flammarion.
- Weinrich M, et Stuart M. 2000. « Provision of Methadone Treatment in Primary Care Medical Practices: Review of the Scottish Experience and Implications for US Policy ». *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 283 (10) (mars 8): 1343-1348.
- Wesson D R, et Smith D E. 2010. « Buprenorphine in the Treatment of Opiate Dependence ». *Journal of Psychoactive Drugs* 42 (2) (juin): 161-175.
- Xie G, et Palmer P P. 2005. « RGS Proteins: New Players in the Field of Opioid Signaling and Tolerance Mechanisms ». *Anesthesia and Analgesia* 100 (4) (avril): 1034-1042. doi:10.1213/01.ANE.0000147711.51122.4B.
- Xie X, Wisor J P, Hara J, Crowder T L, LeWinter R, Khroyan T V, Yamanaka A, et al. 2008. « Hypocretin/orexin and Nociceptin/orphanin FQ Coordinately Regulate Analgesia in a Mouse Model of Stress-induced Analgesia ». *The Journal of Clinical Investigation* 118 (7): 2471-2481. doi:10.1172/JCI35115.
- Zamparutti G, Schifano F, Corkery J M, Oyefeso A, et Hamid Ghodse A. 2011. « Deaths of Opiate/opioid Misusers Involving Dihydrocodeine, UK, 1997-2007 ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 72 (2) (août): 330-337. doi:10.1111/j.1365-2125.2011.03908.x.
- Zaringhalam J, Tekieh E, Manaheji H, et Akhtari Z. 2013. « Cellular Events During Arthritis-induced Hyperalgesia Are Mediated by Interleukin-6 and P38 MAPK and Their Effects on the Expression of Spinal Mu-opioid Receptors ». *Rheumatology International* (mars 16). doi:10.1007/s00296-013-2715-2.

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,

Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : ETCHEVERRIGARAY François

Titre de la thèse :

Délivrance des Traitements de Substitution aux Opiacés à l'officine : d'un état des lieux à l'amélioration des pratiques.

---

Résumé de la thèse :

Quinze ans après la mise sur le marché des Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO) en France, tous les pharmaciens officinaux y sont confrontés. Cependant, les pratiques de délivrance à l'officine sont hétérogènes. Un questionnaire anonyme a été distribué aux pharmaciens de la région Pays-de-la-Loire, les interrogeant sur leurs pratiques. Une analyse descriptive ainsi qu'une Analyse en Composante Principale (ACP) ont été réalisées par la suite pour comprendre les problèmes influençant les pratiques officinales de délivrance (représentations des patients, défaut de formation...). Ces analyses nous ont également permis de caractériser les différents profils de pharmaciens rencontrés. Par la suite, des formations ciblées répondant aux différents problèmes identifiés ont été réalisées, permettant une amélioration des pratiques officinales de délivrance de ces traitements. Cette démarche s'inscrit dans le cadre des recommandations éditées par la Haute Autorité de Santé (HAS).

---

#### MOTS CLÉS

Traitements de substitution aux opiacés, Pharmacien, Pratiques officinales, Amélioration des pratiques

---

#### JURY

PRÉSIDENT : Monsieur Le Professeur Alain PINEAU,  
Service de Pharmacologie du CHU de Nantes  
ASSESEURS : Madame Le Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU,  
Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Nantes  
Madame Le Professeur Anne ROUSSIN,  
Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse  
Monsieur Le Docteur Jean BEUCHARD,  
Service de Pharmacie du CH Côte de Lumière d'Olonne sur mer  
Madame le Docteur Marie GRALL-BRONNEC,  
Service de Psychiatrie-Addictologie du CHU de Nantes

---

Adresse de l'auteur : 38, rue des Olivettes – appt 43-  
44000 Nantes