

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Alexiane LE DREAU

Présentée et soutenue publiquement le 25 mai 2018

*Etat des lieux de 20 ans de délivrance de traitements
substitutifs aux opiacés à l'officine : Quelle est la durée de
prescription de ces traitements ?*

Président : Mr Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du jury :

Mme Caroline VIGNEAU Maître de Conférences de Pharmacologie-praticien
hospitalier

Mme Marie GRALL-BRONNEC Professeur des universités-praticien hospitalier

Mme Marylène GUERLAIS Pharmacien Praticien Attaché

REMERCIEMENTS

A mon jury de thèse,

Dont je suis très honorée de la présence, je tiens donc à remercier :

Mme Caroline Vigneau, maître de conférences de pharmacologie de la faculté de médecine et praticien hospitalier du CHU de Nantes, pour m'avoir fait l'honneur d'être ma directrice de thèse. Je tiens à vous remercier pour vos conseils les plus précieux, votre disponibilité et votre soutien durant la rédaction de ma thèse, qui ont permis son aboutissement. Merci également pour votre accueil durant mes stages de 5^{ème} année hospitalo-universitaire au CEIP-A, j'ai énormément appris à vos côtés. Vous m'avez transmis de bonnes valeurs et la persévérance. Votre bienveillance à mon égard et vos encouragements m'ont permis d'avancer sereinement vers la fin de mes études. Sincères remerciements.

Mr Alain Pineau, professeur de toxicologie à la faculté de Nantes et praticien hospitalier. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci également de m'avoir fait bénéficier de vos compétences à travers vos enseignements à la faculté qui étaient très passionnants et enrichissants, je n'en garderai que de très bons souvenirs.

Mme Marie Grall-Bronnec, professeur des universités et praticien en addictologie au CHU de Nantes, pour me faire l'honneur d'être co-directrice de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accueilli pendant vos consultations en addictologie durant ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire, qui étaient très enrichissantes. Je tiens à vous transmettre mon respect le plus sincère que j'ai envers votre profession.

Mme Marylène Guerlais, pharmacien praticien attaché au CEIP-A du CHU de Nantes, qui a accepté de faire partie du jury de cette thèse. Veuillez trouver mes sincères remerciements pour tout votre soutien durant la rédaction de ma thèse et votre relecture très attentive des résultats de l'étude. Merci de votre participation active à l'élaboration de cette étude, votre dynamisme et votre enthousiasme. Je ne garderai également que de très bons souvenirs du partage de vos connaissances tout au long de mes études.

A toute l'équipe du CEIP-A du CHU de Nantes :

Mme Marie Gérardin et **Mme Helene Lomenech**, praticiens attachés au CEIP-A du CHU de Nantes, pour la passion de leur travail qu'elles m'ont transmise. Je vous transmets toute ma gratitude pour votre gentillesse et le temps consacré à m'apprendre votre métier durant mes stages de 5^{ème} année hospitalo-universitaire au CEIP-A.

Mme Sophie Hassan, attachée de recherche clinique au CEIP-A du CHU de Nantes, pour votre travail et votre relecture attentionnée des questionnaires de l'étude. Et **Mme Morgane**

Rousselet, ingénieure de recherche clinique au CEIP-A du CHU de Nantes, pour son travail et sa participation à l'élaboration de l'étude.

Et tout le reste de l'équipe du CEIP-A, car c'est une équipe qui fait un travail formidable.

A mes confrères qui m'ont enseigné le métier de pharmacien d'officine et m'ont fait confiance :

Mr Patrick Méliot, pharmacien titulaire de la pharmacie Méliot à Sainte Reine de Bretagne, pour votre encadrement et le partage de vos connaissances en addictologie et homéopathie plus particulièrement. Je vous remercie de m'avoir fait confiance pendant plusieurs étés de remplacement au sein de votre officine. Merci pour la passion que vous éprouvez pour votre métier et votre bienveillance auprès des patients qui m'ont permis de trouver ma voie. Vous resterez pour moi l'exemplarité de notre belle profession. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

Mr Sébastien Moquet, pharmacien titulaire de la Pharmacie du Brivet à Pontchâteau et maître de stage, pour m'avoir accueilli pendant tous mes stages de la 1^{ère} à la 4^{ème} année. Je vous remercie sincèrement pour tout ce que vous m'avez appris durant ces années d'étude. Je tiens également à remercier le reste de l'équipe et particulièrement **Magali** qui a aussi pris le temps de m'encadrer durant ces stages.

Mme Bénédicte Renaud, pharmacien titulaire de la Pharmacie Renaud à Saint Herblain et maître de stage, pour m'avoir accueillie dans son officine pendant mon stage de 6 mois de 6^{ème} année. L'aboutissement de toutes ces années d'études s'est concrétisé au sein de votre équipe. Je vous remercie sincèrement pour tout ce que vous m'avez appris et le temps que vous avez consacré à me former. Avec vous j'ai appris la rigueur et la persévérance et grâce à cela je pourrai pleinement exercer avec responsabilité et respect de la dignité humaine l'art de notre profession. Je tiens à remercier également toute l'équipe avec qui j'ai travaillé, celle-ci a permis de très belles rencontres que je garderai en mémoire : **Marina, Fabienne, Nathalie, Clotilde, Patricia**.

Je tiens également à remercier **Mme Geneviève Allet**, pharmacien titulaire de la pharmacie du Château à Rezé, et **Mme Catherine Deuil**, pharmacien titulaire de la pharmacie Orvault Grand Val, pour leur accueil dans leur officine et la confiance qu'elles m'ont donné.

Et enfin je ne pouvais pas terminer ces remerciements sans remercier une autre professionnelle de santé, **Mme Elisabeth Bernardin**, infirmière. Je vous suis très reconnaissante pour votre écoute, votre immense empathie et pour tout... Une bonne fée dont j'ai eu besoin à un moment de ma vie, qui a permis de me relever et à qui je dois cette thèse particulièrement. Je vous en serai infiniment reconnaissante pour le restant de ma vie.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis qui me posaient toujours cette question angoissante : « Tu en es où dans ta thèse ? », mais qui prouvait leur bienveillance :

A ma mère, qui m'a toujours soutenu, rassuré et été fière de moi. J'ai appris une chose importante ces dernières années c'est de se battre dans tous les domaines (maladie, travail, amis, famille), pour tout ce que l'on souhaite et pour ne jamais rien regretter.

A mon père, qui a toujours été présent, soutenant et été fière de moi également. Merci de tes encouragements, de t'être intéressé à mon sujet de thèse (alors que tu ne comprenais pas toujours tout) et de m'avoir donné un petit coup de pouce pour mes fautes d'orthographe.

A Aurélien, mon conjoint, qui a été présent pendant tout mon parcours de fac, de la PACES à aujourd'hui. Un immense merci de m'avoir soutenu pendant toute la rédaction de ma thèse et d'avoir subi mes sacrifices personnels. Merci à tout ce que tu apportes à ma vie.

A mes amis de fac : Clotilde, Aude, Robin, Lucie, Mathilde, Victor, Vincent et d'autres qui se reconnaîtront... De belles rencontres qui font de ces années d'étude des années inoubliables. Aude, Clotilde et Victor : Des voyages à la découverte d'autres horizons ont renforcé notre amitié (j'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres).

A mes amis de lycée : Anaïs, Helene, Anaël, Camille et Nolwenn, pour m'avoir permis de vivre de belles choses et d'évader mes pensées ailleurs que dans les études.

A toutes mes autres rencontres pendant ces années : Marie, Myriam, Léa, Caroline (et leurs conjoints respectifs), pour toutes les épreuves difficiles que l'on a traversé ensemble mais qui ont renforcé notre belle amitié et surtout pour tous les moments de bonheur : soirées, voyage d'enterrement de vie de jeune fille, mariage (et pour tous ceux à venir), et tous les autres bons moments.

Serment de Galien ⁽¹⁾



(1)

« Je jure, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	3
SERMENT DE GALLIEN	6
LISTE DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	15
INTRODUCTION.....	17
A. ASPECTS THEORIQUES ET REGLEMENTAIRES	19
PARTIE 1 : LA PHARMACODEPENDANCE AUX OPIACES.....	19
I. L'HISTOIRE DES OPIACES : DU PAVOT A OPIUM A LA MORPHINE	19
A. Qu'est-ce que l'opium (3,4)?.....	19
B. Obtention de l'opium (3)	20
C. L'opium : une utilisation depuis des millénaires (5)	20
D. Où est cultivé l'opium ? (7)	20
II. L'ADDICTION AUX OPIACES	21
A. Qu'est-ce que l'addiction ?	21
B. Physiologie de l'addiction aux opiacés.....	22
1. Les facteurs influençant la conduite addictive (11)	22
2. le système de récompense (12)	23
3. Le conditionnement	23
4. Mécanismes neurobiologiques de l'addiction aux opiacés.....	24
a) Le système opiacé endogène (13).....	24
(1) Les récepteurs aux opiacés	24
(2) Les peptides opiacés endogènes.....	25
b) L'addiction médiée par les opiacés exogènes (13).....	25
(1) Mécanisme d'action	25
(2) Action pharmacologique (2).....	26
C. Les critères de la dépendance aux opiacés.....	27
1. Selon le DSM V (14).....	27
2. Selon le CIM-10 (15)	28

III.	LES OPIACES ACTUELS ENTRAINANT UNE DEPENDANCE	29
A.	L'héroïne, une drogue illicite	29
1.	Production de l'héroïne	29
2.	Epidémiologie.....	29
3.	Législation (16)	30
4.	Type de consommation (16)	30
5.	Effets recherchés (16)	30
6.	Effets indésirables (16).....	31
7.	La dépendance à l'héroïne (16).....	31
B.	Les médicaments opiacés	32
1.	La morphine	32
a)	Formes commercialisées	32
b)	Indications.....	33
c)	Epidémiologie.....	33
2.	Le fentanyl et ses dérivés.....	33
a)	Formes commercialisées	33
b)	Indications (25).....	34
c)	Epidémiologie.....	34
3.	La codéine	35
a)	Formes commercialisées (26)	35
b)	Indications (26).....	36
c)	Epidémiologie.....	36
4.	Tramadol	36
a)	Formes commercialisées (27)	36
b)	Indications (27).....	37
c)	Epidémiologie.....	37
5.	Oxycodone	37
a)	Formes commercialisées (28)	37
b)	Indications.....	38
c)	Epidémiologie.....	38
6.	Poudre d'opium.....	38
a)	Formes commercialisées (29,30)	38
b)	Indications (29,30).....	39
c)	Epidémiologie.....	39
IV.	PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE LA DEPENDANCE AUX OPIACES	40

PARTIE 2 : LA POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES ET LA PLACE DU PHARMACIEN DANS LA LUTTE CONTRE LA PHARMACODEPENDANCE..... 41

I.	LE DEVELOPPEMENT D'UNE POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES	41
A.	Qu'est-ce que la politique de réduction des risques ?	41
B.	Les risques somatiques liés à la consommation de drogues.....	42
1.	Historique du vih et du vhc	43
2.	Epidémiologie du vih et du vhc	43
C.	Le développement de l'accès au matériel stérile	44
II.	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE: LES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES	46
A.	Aspects historiques de la substitution	46
1.	La Méthadone	46
2.	La Buprénorphine Haut dosage.....	47
B.	Particularités globale des MSO	47
C.	Objectifs des traitements substitutifs aux opiacés	48
D.	Epidémiologie des médicaments substitutifs aux opiacés.....	49
1.	Nombres de patients sous TSO (43)	49
2.	Evolution des consommations de TSO depuis leur existence (43).....	50
E.	Pharmacologie des traitements substitutifs aux opiacés, modalités de prescription et de délivrance	51
1.	La Méthadone	51
a)	Formes commercialisées	51
b)	Indications (55).....	52
c)	Structure chimique.....	52
d)	Comparaison morphine - methadone.....	53
e)	Mécanisme d'action et effets pharmacologiques (49).....	53
f)	Pharmacocinétique	53
(1)	Absorption.....	53
(2)	Distribution	53
(3)	Métabolisme	54
(4)	Excrétion	55
g)	Posologies et modalités de prise.....	55
h)	Interactions médicamenteuses	55
i)	Effets indésirables (55,61).....	57
j)	Contre-indications.....	57
k)	Précautions d'emploi	57
l)	Femme enceinte et allaitante (55).....	58
m)	Plan de gestion des risques de la forme gélule	58

2.	La Buprénorphine.....	60
a)	Formes commercialisées.....	60
b)	Indications.....	61
c)	Structure chimique.....	61
d)	Mécanisme d'action et effets pharmacologiques.....	62
e)	Pharmacocinétique (65,66).....	62
(1)	Absorption.....	62
(2)	Distribution.....	62
(3)	Métabolisation.....	63
(4)	Elimination.....	63
f)	Posologies et modalités de prise (54,65).....	63
g)	Interactions médicamenteuses (65).....	64
h)	Effets indésirables (65).....	64
i)	Contre-indications (65).....	65
j)	Précautions d'emploi (65).....	65
k)	Femme enceinte et allaitante (65).....	66
3.	La Suboxone.....	66
a)	Formes commercialisées.....	66
b)	Indications.....	67
c)	Structure chimique.....	67
d)	Mécanisme d'action et effets pharmacologiques.....	68
e)	Similitudes et différences entre les spécialités Suboxone® et Subutex® (70).....	68
4.	Le Sulfate de Morphine (67,71).....	69
5.	Avantages BHD vs Méthadone (31).....	70
6.	LA NALOXONE : antidote des overdoses aux opiacés.....	70
a)	Formes commercialisées.....	70
b)	Le NARCAN (73).....	71
c)	Le NALSCUE : Un médicament récent.....	72
F.	Cadre réglementaire : prescription et délivrance (54,55,65,79).....	74
1.	Qui peut prescrire les médicaments substitutifs aux opiacés ?.....	74
2.	Les règles de prescription des médicaments substitutifs aux opiacés.....	75
3.	Les règles de délivrance des médicaments substitutifs aux opiacés.....	76
G.	Modalités du sevrage : instauration de traitement et suivi du patient (31,52,55).....	78
1.	Le diagnostic de l'addiction et les recherches de comorbidités (31).....	79
2.	Expliquer les objectifs du traitement au patient.....	79
3.	Instauration du traitement.....	79
4.	Modalités de délivrance.....	80
5.	Suivi médical et clinique.....	80
6.	Suivi biologique.....	81

III.	IMPACT DE LA POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES	82
A.	Résultats attendus des traitements de substitution aux opiacés (54)	82
B.	Résultats obtenus par les traitements substitutifs aux opiacés.....	82
C.	Les limites des traitements substitutifs aux opiaces : vers une dérive des consommations	83
IV.	TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES ET USAGES DETOURNES	85
A.	Les modalités de mésusage observés chez les patients sous tso (84)	85
B.	Le mésusage des TSO en chiffres : l'enquête OPPIDUM 2016 dans les Pays de la Loire	86
1.	Qu'est-ce que l'enquête OPPIDUM ?(85).....	86
2.	Description des patients ayant participés à l'enquête.....	87
3.	1er MSO utilisé par les patients	87
4.	Focus patient sous protocole Méthadone et Buprénorphine.....	89
5.	Particularité de la forme galénique de BHD consommé	90
6.	Consommation associée à la prise de MSO	90
7.	Conduites associées	91
8.	Durée de prise du mso	92
9.	Voie d'administration du MSO.....	93
10.	Modalités de consommation du MSO.....	93
C.	Conclusion	94
V.	ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA TOXICOMANIE	96
A.	Le pharmacien : de nombreux atouts.....	96
B.	Réglementation en matière de dépendance	96
C.	La prise en charge du patient dépendant.....	98
1.	La délivrance du MSO par un pharmacien compétent.....	98
2.	La pluridisciplinarité entre le pharmacien et le médecin.....	99
D.	Rôle du pharmacien : éviter une mesure radicale	99
B. ETUDE TSOD : ENQUETE OFFICINALE DANS LES PAYS DE LA LOIRE		101
I.	INTRODUCTION.....	101
II.	PROTOCOLE DE L'ETUDE	102
A.	Justification de l'étude.....	102
1.	La lutte contre la toxicomanie : un enjeu majeur	102
2.	Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) : ancré entre l'hôpital et la ville, un traitement prescrit dans une large population	103
3.	Le pharmacien d'officine, une place privilégiée dans le dispositif de surveillance	104

4.	En France, une structure dédiée d'addictovigilance	105
5.	Nécessité de l'étude.....	106
B.	Résumé du protocole.....	108
C.	Objectifs et critères de jugement.....	110
1.	Objectif et critère d'évaluation principal	110
2.	Objectifs et critères d'évaluation secondaires.....	110
D.	Population étudiée	111
1.	Description de la population et recrutement des sujets.....	111
2.	Critères d'inclusion.....	111
3.	Critères de non inclusion.....	111
E.	Déroulement de l'étude.....	112
1.	Méthodologie générale de la recherche	112
a)	Coordination et rôle des professionnels impliqués dans l'étude.....	112
b)	Design de l'étude	113
c)	Lieu de l'étude.....	113
d)	Outils de l'étude.....	113
2.	Déroulement et passation du questionnaire	114
3.	Calendrier de l'étude.....	115
F.	Data management et statistiques.....	116
1.	Recueil et traitement des données de l'étude.....	116
a)	Recueil et circuit des données.....	116
b)	Codage des données	116
c)	Origine et nature des données nominatives recueillies et justification du recours à celles-ci	117
d)	Traitement des données	117
2.	Statistiques.....	117
a)	Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues	117
b)	Justification statistique du nombre d'inclusions.....	118
c)	Degré de signification statistique prévu	118
d)	Critères statistiques d'arrêt de la recherche.....	118
e)	Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisée ou non validés.....	118
G.	Aspects administratifs et réglementaires.....	119
1.	Droits d'accès aux données et documents source.....	119
2.	Données informatisées et soumission à la CNIL	119
3.	Amendements au protocole	119
4.	Règles relatives à la publication	119
H.	Considérations éthiques	120
1.	Information et non opposition.....	120
2.	Relation thérapeutique	120

I.	Financement de l'étude	121
III.	RESULTATS.....	122
A.	Données socioéconomiques des patients	122
1.	Sexe et Age.....	122
2.	Couverture sécurité sociale et complémentaire santé.....	122
3.	Situation professionnelle	122
B.	Résultats de la partie du questionnaire remplie sans le patient.....	123
1.	Durée de suivi du patient dans la pharmacie.....	123
2.	Traitement TSO pris actuellement	124
3.	Posologie journalière du MSO prescrit	124
4.	Statut du prescripteur	125
5.	Fréquence de délivrance	127
6.	Chevauchements d'ordonnances repérés par l'équipe	128
7.	Non-conformité avec les modalités d'administration repéré par l'équipe.....	128
8.	Transgression pour le mode d'obtention repérée par l'équipe.....	130
C.	Résultats de la partie du questionnaire remplie avec le patient	131
1.	Depuis combien de temps les patients prennent un traitement substitutif aux opiacés ?	131
2.	Substance(s)/ médicament(s) opiacé(s) ayant motivé l'instauration du traitement	133
3.	Switchs entre la buprénorphine et la méthadone	134
4.	Interruptions de traitement	134
5.	Changement de pharmacie depuis le début du traitement.....	136
6.	Changement de médecin depuis le début du traitement	136
7.	Evolution des dosages depuis la prise du TSO actuel, après la période d'adaptation du début.....	139
8.	Effet recherché avec la prise de MSO	140
9.	Respect de la voie orale ou sublinguale.....	140
10.	Respect de la dose prescrite	141
11.	Mode d'obtention	141
12.	Satisfaction.....	142
D.	Comparaison des non-conformités d'administration repérées par l'équipe avec les non-conformités déclarées par le patient.....	143
IV.	DISCUSSION	145
	CONCLUSION	150
	ANNEXES	151
	BIBLIOGRAPHIE	159

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BHD	Buprénorphine Haut Dosage
CAARUD	Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CEIP-A	Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendance-Addictovigilance
CIM-10	Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes
CMU	Couverture Maladie Universelle
CSAPA	Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
DSM V	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
HAS	Haute Autorité de Santé
MSO	Médicament de Substitution aux Opiacés
OPPIDUM	Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse
OSIAP	Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible
SNC	Système Nerveux Central
TSO	Traitement de Substitution aux Opiacés

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures :

Figure 1 : Contenu de la stéribox	45
Figure 2 : Différence de profil plasmatique entre l'héroïne et la méthadone après administration.....	47
Figure 3 : Quantités de BHD et de méthadone consommées de 1995 à 2016 (Dose journalière/10 000 habitantes âgés de 20 à 49 ans /j) (42)	50
Figure 4 : Photo des formes méthadone sirop (55)	51
Figure 5 : Photo des formes méthadone gelule (56).....	52
Figure 6 : Formule développée plane de la méthadone (57).....	52
Figure 8 : Transformation de la Méthadone en Norméthadone (57,58)	54
Figure 9 : Photo des formes subutex® comprimées (55)	60
Figure 10 : Photo des formes buprénorphine générique comprimées (55)	61
Figure 11 : Structure chimique de la buprénorphine (65)	61
Figure 12 : Transformation de la morphine à la méthadone (65).....	61
Figure 13 : Photo des formes suboxone comprime (55).....	67
Figure 14 : Structure chimique de la naloxone (68).....	67
Figure 15 : Photo du nalscuc (73)	72
Figure 16 : Conduite à tenir pour l'administration de nalscuc (77)	73
Figure 17 : Règles de prescription d'une ordonnance sécurisée	76
Figure 18 : MSO consommé au moment de l'enquête	87
Figure 19 : Pourcentage du 1er MSO consommé en fonction du MSO pris actuellement sous ou hors protocole	88
Figure 20 : Forme galénique de BHD consommée parmi les patients traités actuellement dans l'enquête.....	90
Figure 21 : Consommation de substances psychoactives concomitante à la prise d'un MSO	90
Figure 22 : Début des consommations du MSO (méthadone ou buprénorphine) en %.....	92
Figure 23 : Traitement substitutif aux opiacés pris actuellement par le patient	124
Figure 24 : Nombre de patients par posologie journalière du MSO prescrit	125
Figure 25 : Statut du prescripteur en fonction du MSO prescrit.....	126
Figure 26 : Fréquence de délivrance du MSO	127
Figure 27 : Fréquence de délivrance de la méthadone et de la buprénorphine.....	127
Figure 28 : Non-conformité avec les modalités d'administration repérée chez les patients par l'équipe	128
Figure 29 : Nombre de patients par durée de prise d'un MSO	132
Figure 30 : Nombre de patients par durée de prise d'un MSO	132
Figure 31 : Substance(s)/médicament(s) opiacé ayant motivé l'instauration du traitement	133
Figure 32 : Changement de médecin chez les patients sous buprénorphine depuis le début du traitement	136
Figure 33 : Justification du changement de médecin des patients sous buprénorphine	137
Figure 34 : Changement de médecin chez les patients sous méthadone depuis le début du traitement.....	138
Figure 35 : Justification du changement de médecin des patients sous méthadone	138
Figure 36 : Evolution des dosages depuis la prise du TSO actuel, après la période d'adaptation du début.....	139

Figure 37 : Effets recherchés lors de la prise du MSO.....	140
Figure 38 : Note de satisfaction sur 10 du patient par rapport à son traitement.....	142

Tableaux :

Tableau 1 : Effets fonctionnels en fonction des récepteurs opiacés (3)	25
Tableau 2 : Interactions médicamenteuses avec la méthadone (54)	56
Tableau 3 : Cadre réglementaire de la méthadone et la buprénorphine (53,54,64,78)	74
Tableau 4 : Prise en charge de la dépendance aux opiacés, Vidal reco (81)	78
Tableau 5 : Données socioéconomiques des patients sous protocole méthadone et buprénorphine	89
Tableau 6 : Conduites associées à la prise de mso.....	91
Tableau 7 : Voie d'administration du mso	93
Tableau 8 : Modalités de consommation du mso	93
Tableau 9 : Durée de prise en charge des sujets de la 1ère fois à aujourd'hui.....	123
Tableau 10 : Les modalités de non-conformité de dose administrée repérées par l'équipe.....	129
Tableau 11 : Durée de TSO depuis l'instauration, en fonction du traitement actuel	131
Tableau 12 : Patients qui ont déjà interrompu leur traitement et durée d'interruption	135
Tableau 13 : Mode d'obtention du MSO.....	141
Tableau 14 : Différence de non-conformité d'administration entre la pharmacie et le patient	143

INTRODUCTION

Aujourd'hui, la consommation de drogues en France constitue un problème majeur de santé publique. Alors que la consommation d'opiacés commence de plus en plus jeune, le pouvoir addictif de ces substances peut entraîner de lourdes conséquences. En 2017, 600 000 personnes âgées de 11 à 75 ans ont expérimenté l'héroïne et cela concerne 1% des jeunes de 17 ans (2). Les pratiques de consommation exposent à des risques somatiques (hépatites, VIH) et psychologiques importants. Malgré l'amélioration considérable de la prévention et des traitements, la pharmacodépendance aux opiacés reste importante en France. L'émergence de nouvelles pharmacodépendances et notamment aux opiacés sur prescription médicale dans la prise en charge de la douleur (morphine, fentanylloïdes, codéine,...) est inquiétante.

Cela fait plus de 20 ans aujourd'hui que la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés a pris un grand virage avec l'obtention de l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) de deux médicaments substitutifs aux opiacés : la méthadone en 1995 et la buprénorphine en 1996.

Ces deux traitements sont ancrés dans une politique nationale de réduction des risques et ont pour objectif de santé publique de diminuer la mortalité et la morbidité en lien avec la consommation d'opiacés. L'accès aux traitements de substitution aux opiacés permet aux patients de bénéficier d'une meilleure insertion sociale et professionnelle et d'avoir globalement une meilleure santé.

La méthadone et la buprénorphine étant disponibles en ville, le pharmacien d'officine est au cœur de la prise en charge des patients dépendants aux opiacés. C'est le professionnel de santé directement accessible et qui voit le patient régulièrement. Il a pour rôle de lutter contre la toxicomanie, de veiller au bon usage du médicament et d'accompagner le patient dans son parcours de soin. Le pharmacien d'officine crée un lien social essentiel et est un soutien pour le patient.

Aucune recommandation officielle n'a été émise à ce jour concernant la durée de ces traitements. L'objectif de cette thèse est d'approcher la réponse à la question : « Depuis combien de temps les patients traités actuellement prennent un médicament substitutif aux opiacés ? » à partir de deux approches complémentaires : bibliographique et enquête sur le terrain.

Dans une première partie, nous aborderons les aspects théoriques et réglementaires de la substitution aux opiacés. Après une présentation générale des opiacés et de l'addiction, les traitements de substitution aux opiacés ainsi que leurs modalités seront détaillés. L'accent sera mis sur le rôle du pharmacien dans la prise en charge à l'officine du patient sous médicament substitutif aux opiacés, ainsi que sur le mésusage des MSO (médicaments substitutifs aux opiacés).

La seconde partie concernera l'étude TSOD menée en Pays de la Loire de décembre 2017 à mars 2018 dans les officines auprès des patients sous traitement de substitution aux opiacés. Elle est encadrée par le CEIP-A (Centre d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendance-Addictovigilance) du CHU de Nantes. Elle a pour objectif principal d'évaluer la durée de traitement de substitution aux opiacés des patients ayant une délivrance de MSO dans les pharmacies participantes. Dans un deuxième temps, cette étude permettra de décrire les parcours de consommation de ces patients, les modalités de consommations du MSO, la satisfaction vis-à-vis de leur traitement,... Une comparaison des traitements de méthadone et de buprénorphine sera faite ainsi que les différences de perception entre les patients et l'équipe officinale concernant le respect des modalités de consommation.

A. ASPECTS THEORIQUES ET REGLEMENTAIRES

PARTIE 1 : LA PHARMACODEPENDANCE AUX OPIACES

Les opiacés sont des substances qui proviennent de l'opium. On nomme par le terme d'opiacés, toutes les substances agonistes des récepteurs aux opiacés ayant une activité intrinsèque. (3)

Les opiacés constituent une famille comportant notamment la morphine, l'héroïne, la codéine, la méthadone et la buprénorphine. C'est avec l'opium que les premiers cas d'abus liés à une substance sont observés. La morphine est un antalgique puissant possédant un pouvoir addictogène très problématique. La dépendance induite par les opiacés a entraîné le développement et la prescription des médicaments substitutifs aux opiacés : la buprénorphine haut dosage (BHD) et la méthadone.

I. L'HISTOIRE DES OPIACES : DU PAVOT A OPIUM A LA MORPHINE

A. QU'EST-CE QUE L'OPIUM (4,5)?

L'opium provient du *Papaver somniferum*, plante de la famille des Papavéracées comme le coquelicot (*Papaver rhoeas*). Cette plante annuelle originaire d'Europe du Sud et d'Asie mineure peut atteindre jusqu'à plus d'un mètre de hauteur. L'opium est le latex provenant du fruit à la cassure et renferme les molécules actives : les alcaloïdes. Ces fruits sont capsulaires, de forme arrondie, de quelques centimètres de diamètre et contiennent de nombreuses graines.

B. OBTENTION DE L'OPIMUM (4)

Les capsules sont incisées le matin de 1 à 2 millimètres de profondeur, permettant d'atteindre les lactifères, canaux sécrétant le latex. Un latex blanc coule par les incisions, puis devient rapidement brun au contact de l'air. On obtient alors l'opium brut sous forme de pâte collante. Chaque capsule peut en donner 0,2 à 2 grammes. La morphine, alcaloïde principal de l'opium, représente seulement 10% du poids sec.

C. L'OPIMUM : UNE UTILISATION DEPUIS DES MILLENAIRES (5-7)

Utilisé par les pharaons d'Égypte, les sumériens 4000 ans avant J.-C. et les habitants européens de la période néolithique 5000 ans avant J.-C., l'opium est connu depuis très longtemps. Décrite comme la « plante de la joie » par les sumériens, il y a plusieurs milliers d'années les hommes utilisaient déjà le pavot à opium pour se soigner et obtenir des effets psychoactifs, décrits comme « vertus dormitives » par les Égyptiens.

C'est au premier siècle après J.-C. que la première description scientifique de l'opium fut émise par Dioscoride dans *De materia medica*, manuel de pharmacologie. Puis, Galien a inventé le Thériaque, remède permettant de « combattre les effets des morsures de bêtes sauvages », contenant de la chair de serpent et plus de soixante plantes différentes dont le pavot à opium principal constituant. (5,7)

L'opium est l'une des plus vieilles drogues connue. Au début, l'opium était consommé dans un but thérapeutique et il était même l'un des principaux médicaments de la pharmacopée. Puis, vers le XVII^{ème} siècle en Europe, on constate les premiers abus. Consommé de différentes façons, l'opium peut être avalé, injecté ou fumé dans une pipe appelé le « Bambou ».

Le principal alcaloïde du pavot à opium (la morphine), fut isolé au début du XIX^{ème} siècle par Friedrich Sertürner. Il est obtenu par le latex de la plante et l'héroïne est produite ensuite à partir de la morphine.

D. OU EST CULTIVE L'OPIMUM ? (8)

Le pavot à opium n'est pas présent à l'état sauvage. Il est cultivé partout dans le monde essentiellement pour la production de morphine de façon légale ou illégale. Aujourd'hui, les principales régions de culture de l'opium illicite sont le Triangle d'Or (Birmanie, Laos, Thaïlande) et le Croissant d'Or (Afghanistan, Iran, Pakistan).

II. L'ADDICTION AUX OPIACES

A. QU'EST-CE QUE L'ADDICTION ?

Le terme de l'addiction a remplacé peu à peu dans les années 2000 les anciens termes de « toxicomanie » et de « drogue » qui faisaient appel à la substance. Aujourd'hui, on fait référence au comportement de consommer cette substance. (9)

L'addiction est la consommation de substances psychoactives ou la pratique d'un comportement répété qui ne peut pas être contrôlé par le sujet malgré les conséquences négatives engendrées (souffrance psychologique et physiologique). L'addiction concerne les drogues illicites mais également le tabac, l'alcool et les médicaments psychotropes ainsi que des conduites addictives telles que les jeux de hasard, d'argent, les jeux vidéo, etc... (9)

L'évolution des consommations devant une substance addictive se fait en différentes étapes : l'usage récréatif et occasionnel contrôlé, l'abus puis l'addiction.

D'après le Décret n°99-249 (art R.5219-1 du Code de la santé publique), la notion d'abus simple est « l'utilisation excessive, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives, ayant des conséquences préjudiciables pour la santé physique ou psychique. ». (10)

D'après ce même article, la pharmacodépendance s'installant après un possible abus, est : « l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente. L'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique. ». (10)

Chez les personnes dépendantes, on observe des dysfonctionnements cognitifs concernant la motivation et la prise de décision lors de récompense physiologique (exemple : prise de nourriture), de consommation de produits et de comportement social.(11)

B. PHYSIOLOGIE DE L'ADDICTION AUX OPIACES

La prise répétée de produits entraînant une dépendance va impacter sur le fonctionnement du cerveau à long terme. En effet, des changements se produisent dans les circuits neuronaux impliquant le recrutement de nouveaux circuits dans les domaines de la récompense et du stress. La motivation du sujet à prendre une décision dans la consommation de produit ou de drogue s'en verra donc impactée. (11)

1. LES FACTEURS INFLUENÇANT LA CONDUITE ADDICTIVE (11)

Le développement d'une dépendance dépend des sujets car les consommateurs occasionnels ne développeront pas tous une perte de contrôle face au produit. Plusieurs facteurs rentrent en considération : des facteurs liés au produit, des facteurs liés à l'individu (génétique, âge) et des facteurs environnementaux (familiaux et professionnels).

La substance consommée est un facteur important car toutes les substances pouvant entraîner une dépendance n'ont pas le même pouvoir addictif.

Des facteurs génétiques rentrent en jeu dans ce phénomène : «40 à 60% de la vulnérabilité à la dépendance peuvent être attribués à des facteurs génétiques » (11).

On peut également parler de facteurs liés à l'âge car les premières consommations de drogues se produisent souvent pendant l'adolescence, l'adolescent ayant des mécanismes d'adaptation différents de l'adulte.

De plus, des facteurs environnementaux défavorables contribuent à une augmentation du risque dépendogène. Par exemple, si la drogue est plus facile d'accès ou s'il y a une notion de stress présente chez l'individu, il sera plus vulnérable à la consommation.

Et enfin, les facteurs familiaux et professionnels influent sur la consommation. Si l'entourage consomme, le sujet sera plus vulnérable devant la prise de produit. De même, si la personne ne travaille pas ou si son milieu professionnel est défavorable, elle sera plus à même de développer une dépendance.

2. LE SYSTEME DE RECOMPENSE (12)

La dopamine est un neurotransmetteur qui a un rôle central dans l'addiction, présente dans le système mésocorticolimbique siège du système de la récompense.

Les drogues, quelles que soient leurs propriétés pharmacologiques, entraînent des stimuli au niveau du système mésocorticolimbique beaucoup plus importants que les stimuli physiologiques.

La consommation de substances psychoactives entraîne la libération de dopamine par l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale, vers le noyau accumbens et le cortex frontal. La stimulation de ces structures par la dopamine entraîne une sensation de plaisir et de récompense (renforcement positif) ou la suppression d'un effet désagréable (renforcement négatif).

Lors du parcours addictif, ce plaisir intense et agréable ne sera que de courte durée. En effet, les premières prises de substances procureront un plaisir agréable pour le consommateur. Mais rapidement, du fait des mécanismes de neuroadaptation, ce plaisir sera diminué, et le sujet consommera pour éviter les signes négatifs du manque.

3. LE CONDITIONNEMENT

Le produit n'est pas le seul à intervenir dans le niveau de dépendance : « ce qui fait l'addiction n'est pas le produit mais l'usage qui en est fait » (12).

La stimulation dopaminergique induite par les substances psychoactives est tellement importante qu'elle va entraîner des modifications cérébrales profondes et un conditionnement. Ce conditionnement se traduit par l'apprentissage des signaux extérieurs associés à la consommation de la drogue. En effet, plusieurs éléments vont devenir des signaux par apprentissage : les odeurs présentes, le lieu de consommation, la texture et la forme du produit, les émotions et les pensées du sujet, ainsi que les personnes présentes. Par la suite, lorsque ces signaux seront présents on aura une activation des neurones dopaminergiques et l'utilisateur aura une envie irrépressible de consommer : le *craving*.

Ceci conditionne la vulnérabilité à la rechute du sujet.

4. MECANISMES NEUROBIOLOGIQUES DE L'ADDICTION AUX OPIACES

a) LE SYSTEME OPIACE ENDOGENE (13)

Dans le circuit de la récompense, on retrouve les récepteurs opiacés et les peptides endogènes très largement distribués notamment dans l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal.

(1) LES RECEPTEURS AUX OPIACES

Il existe trois types de récepteurs opiacés : μ (mu), δ (delta) et κ (kappa). Ce sont des récepteurs à sept hélices transmembranaires couplés à des protéines G :

- Les récepteurs μ sont situés dans le thalamus, le striatum, le locus coeruleus et le noyau du tractus solitaire. L'activation de ces récepteurs entraîne principalement une **analgésie**, une **dépression respiratoire**, un **myosis**, une **constipation**, une **euphorie** et la **dépendance**.
- Les récepteurs δ sont retrouvés dans le cortex, le striatum les noyaux du pont. L'activation de ses récepteurs entraîne une **analgésie** spinale.
- Et enfin, les récepteurs κ sont situés dans l'hypothalamus, le noyau accumbens, la substance noire, l'aire tegmentale ventrale et le noyau du tractus solitaire. Leur activation entraîne une **analgésie**, une **dépression respiratoire modérée**, un **myosis** et des **effets psychodysléptiques**.

Le mécanisme d'action de l'analgésie médiée lors de l'activation de ces récepteurs se traduit par : une inhibition de la synthèse d'AMPc, puis une ouverture des canaux K^+ entraînant une inhibition des canaux Ca^{2+} voltage dépendant, créant une baisse de l'excitabilité neuronale et ainsi une analgésie.

Les effets des opiacés seront différents en fonction du récepteur aux opiacés ciblé et sont décrits dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 1 : EFFETS FONCTIONNELS EN FONCTION DES RECEPTEURS OPIACES (3)

	μ	Δ	κ
<i>ANALGESIE SUPRASPINALE</i>	+++	-	-
<i>ANALGESIE SPINALE</i>	++	++	+
<i>ANALGESIE PERIPHERIQUE</i>	++	-	++
<i>DEPRESSION RESPIRATOIRE</i>	+++	++	-
<i>MYOSIS</i>	++	-	+
<i>BAISSE DE LA MOTILITE GASTRIQUE</i>	++	++	+
<i>EUPHORIE</i>	+++	-	-
<i>DYSPHORIE</i>	-	-	+++
<i>SEDATION</i>	++	-	++
<i>SYMPTOMES DE SEVRAGE</i>	+++	-	+

(2) LES PEPTIDES OPIACES ENDOGENES

Les peptides opiacés endogènes sont produits dans l'encéphale par clivage enzymatique de précurseurs. Les précurseurs sont la proopiomélanocortine (POMC), la proenképhaline et la prodynorphine donnant respectivement les peptides : β -endorphine, met-enképhaline et leu-enképhaline, dynorphine et néoendorphine. Ils ont des affinités différentes pour les récepteurs opiacés :

- La β -endorphine a une affinité préférentielle pour les récepteurs μ , mais agit également sur les récepteurs δ .
- La met-enképhaline et le leu-enképhaline ont une affinité préférentielle pour les récepteurs δ , mais agissent également sur les récepteurs μ .
- La dynorphine et la néoendorphine ont une affinité préférentielle pour les récepteurs κ .

b) L'ADDICTION MEDIEE PAR LES OPIACES EXOGENES (13)

(1) MECANISME D'ACTION

Les opiacés vont se fixer sur les récepteurs aux opiacés μ , δ et κ . Les opiacés exogènes vont principalement être agonistes des récepteurs μ responsables de la tolérance et de la dépendance physique. Cependant, ils auront tous des profils différents quant à la fixation sur

les différents types de récepteurs. Les récepteurs δ ont une action modulatrice de la réponse. En revanche, les récepteurs κ ont un effet inverse des récepteurs μ et δ , ayant plutôt un rôle d'inhibiteur des neurones dopaminergiques.

Au niveau du noyau accumbens, les opiacés activent les récepteurs μ et δ créant ainsi une augmentation de la libération de dopamine.

Au niveau de l'aire tegmentale ventrale, les neurones GABA inhibent les neurones dopaminergiques. Les opiacés inhibent cette activité GABAergique par les récepteurs μ . Ainsi, les neurones dopaminergiques n'étant plus inhibés, il va y avoir une augmentation de production de dopamine.

(2) ACTION PHARMACOLOGIQUE (3)

Au niveau du système nerveux central (SNC), les opiacés vont être inhibiteurs ou excitateurs. Lors de l'inhibition du SNC, on rapporte une diminution de la douleur liée à l'augmentation du seuil douloureux. A fortes doses une dépression respiratoire et une somnolence peuvent apparaître. A l'inverse, l'excitation du SNC entraîne un myosis et une possible euphorie ou anxiété médié par le système limbique. Ces effets seront dépendants de la dose administrée et du type de sélectivité de l'opiacé pour les récepteurs morphiniques. En effet, la morphine entrainera suite à sa consommation une euphorie très importante mais peu d'anxiété voir une diminution de celle-ci. Cela est lié à la sélectivité de fixation de la morphine sur les récepteurs μ .

De plus, les opiacés inhibent la réponse des centres respiratoires bulbaires ce qui entraîne une baisse de la fréquence respiratoire et une bradypnée. Au niveau du muscle lisse bronchique, on observe une bronchoconstriction. Et enfin, les opiacés ont une action antitussive par dépression du centre de la toux.

Concernant leurs actions sur le tractus gastro-intestinal, ils peuvent entraîner des nausées et des vomissements par stimulation de l'*area postrema* qui sont l'un des effets indésirables les plus fréquents. Un autre effet rapporté lors de la consommation d'opiacés est l'apparition d'une constipation occasionnée par l'action des opiacés sur le tube digestif.

Pour finir, les autres effets des opiacés sont une possible apparition de bradycardie et de rétention urinaire.

C. LES CRITERES DE LA DEPENDANCE AUX OPIACES

La dépendance induite par les opiacés est décrite par le manuel du DSM V et le CIM-10.

1. SELON LE DSM V (14)

Le DSM V, manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, décrit les troubles de l'usage des opiacés comme étant « un mode d'usage problématique des opiacés conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative ». Cette dépendance est établie lorsqu'au moins deux des manifestations décrites sont présentes durant les 12 derniers mois :

- Opiacés consommés en **quantité plus importante** ou **pendant une durée plus longue que prévu**.
- **Désir persistant** ou **efforts infructueux** pour **diminuer** ou **contrôler la consommation d'opiacés**.
- Beaucoup de **temps passé** pour **obtenir** les opiacés, les **consommer** ou **recupérer de leurs effets**.
- **Craving** : **envie impérieuse** de consommer des opiacés.
- La consommation d'opiacés empêche de **remplir des obligations majeures** professionnelles, scolaires ou domestiques.
- Consommation d'opiacés poursuivie malgré des **problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents** induits par ces opiacés.
- **Abandon ou diminution** à cause des opiacés, d'**activités** importantes sociales, professionnelles ou de loisirs.
- Consommation **répétée** d'opiacés dans des **situations physiquement dangereuses**.
- Usage d'opiacés **poursuivi** malgré des **problèmes psychologiques ou physiques persistants ou récurrents** induits par ces opiacés
- **Tolérance** avec au moins un des deux symptômes : besoin d'augmenter les quantités d'opiacés pour obtenir le même effet et/ou effet diminué si consommation continue de la même quantité d'opiacés.
- **Sevrage avec au moins une des deux caractéristiques** : syndrome de sevrage aux opiacés et/ou opiacés pris pour diminuer ou éviter les symptômes de sevrage

2. SELON LE CIM-10 (15)

Le CIM-10, classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, décrit la dépendance comme étant un « ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive [...] entraîne un désinvestissement progressif vis-à-vis des autres activités » et « correspond à un désir [...] de prendre une substance psychoactive ». Cette dépendance est établie lorsqu'au moins trois des troubles suivants ont été présents lors des 12 derniers mois :

- Désir puissant ou compulsif de substance psychoactive
- Difficultés à contrôler la consommation de la substance.
- Syndrome de sevrage ou consommation de substances pour atténuer les symptômes.
- Tolérance
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de la consommation de la substance psychoactive. Augmentation du temps à obtenir la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets.
- Consommation continue malgré la survenue de conséquences nocives.

III. LES OPIACES ACTUELS ENTRAINANT UNE DEPENDANCE

A. L'HEROÏNE, UNE DROGUE ILLICITE

L'héroïne est un opiacé dérivé de la morphine qui a des appellations diverses chez les consommateurs : *héro, came, meca, rabla, poudre, blanche, smack, brown sugar, black tar...* (16). Elle est connue depuis 1898. Synthétisée par le chimiste Dreiser, elle était dans un premier temps indiquée pour traiter la toux et les douleurs chez le tuberculeux.

1. PRODUCTION DE L'HEROÏNE

L'héroïne est un analogue de synthèse di-acétylé de la morphine. Aujourd'hui, elle est produite artisanalement à partir de la morphine de l'opium dans les régions du Triangle d'Or et du Croissant d'Or et à partir des gélules de Skénan selon le point SINTES n°3 de l'OFDT en 2017. Mais ce rapport montre que l'on retrouve un taux faible (environ 20%) d'héroïne active dans l'héroïne vendue. Par contre, on retrouve principalement de la caféine et du paracétamol comme produit de coupe dans l'héroïne saisie. (17)

2. EPIDEMIOLOGIE

Parmi les personnes âgées de 11 à 75 ans, on estime à 600 000 le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France métropolitaine en 2017. (2) 1,5% des adultes âgées de 18 à 64 ans ont déjà expérimenté l'héroïne et cela concerne également 1% des jeunes de 17 ans.

L'offre de l'héroïne évolue depuis 2016. L'héroïne est très présente au Nord et surtout au Nord-Est de la France du fait de la proximité géographique avec les Pays-Bas et la Belgique : deux pays d'Europe Occidentale stockeurs de l'héroïne provenant des Balkans. Mais depuis 2007, on assiste à une augmentation des ventes dans le Sud-Ouest et le Sud-Est même si le Subutex® et le Skénan® sont les deux opiacés les plus consommés en milieu précaire aujourd'hui. (18)

En effet, selon les enquêtes TREND, le prix de l'héroïne au gramme baisse depuis 2013 mais reste nettement plus cher que le prix au gramme de la Buprénorphine et du Sulfate de morphine en comprimés :

- Le prix de la buprénorphine en comprimé pour 1 gramme est de 4 euros en 2016, et stable depuis 2013

- Le prix du Sulfate de morphine en comprimé pour 1 gramme est de 10 euros en 2016, et stable depuis 2014
- Le prix de l'Héroïne pour 1 gramme est de 40 euros en 2016 et baisse depuis 2013 (46,5 euros). Le gramme avait une valeur de 59 euros en 2000. (18)

3. LEGISLATION (16)

C'est un stupéfiant interdit d'usage selon l'article L3421-1 du Code de la Santé Publique : les usagers ainsi que les trafiquants d'héroïne risquent une amende et/ou une peine de prison.

4. TYPE DE CONSOMMATION (16)

L'héroïne est retrouvée sous la forme de sel acide en poudre blanche ou de sel basique en poudre brune. Les usagers l'injectent, la sniffent ou la fument.

L'injection est préparée à partir de l'héroïne brune par l'utilisateur dans une cuillère avec de l'eau et un substrat acide, puis injectée à l'aide d'une seringue.

Lors de l'inhalation, l'héroïne est chauffée sur de l'aluminium grâce à une source de chaleur créant alors une évaporation. Le produit est ainsi inhalé avec une paille et ce principe est communément appelé « chasser le dragon ».

L'autre type de consommation de cette drogue est de la sniffer avec une paille en créant une ligne de poudre.

Cependant, d'autres modes d'utilisations existent comme la voie fumée où l'héroïne est mélangée à du tabac dans une pipe à eau ou sous forme de cigarette. On peut évoquer également le « speedball », une pratique qui consiste en l'injection d'héroïne associée à de la cocaïne.

5. EFFETS RECHERCHES (16)

Les effets sont plus rapides et plus intenses lors de la pratique de l'injection ou de l'inhalation que lorsque l'héroïne est fumée ou sniffée. Proche structuralement de la morphine, elle crée une sédation et a des propriétés pharmacologiques similaires. Cependant, l'héroïne étant plus lipophile que la morphine, elle entraîne des effets beaucoup plus intenses avec une sensation d'apaisement, d'euphorie et d'extase. Ces effets peuvent durer de 4 à 6 heures pour l'héroïne brune et de 8 à 12 heures pour l'héroïne blanche.

6. EFFETS INDESIRABLES (16)

Lors de la consommation chez un sujet naïf, on peut voir apparaître des nausées, des vomissements, une constipation, des démangeaisons, un assèchement de la bouche et du nez, une bradycardie ou bien encore un abaissement de la sensation de faim et une somnolence à forte dose.

Par contre, chez un usager régulier, les effets non voulus vont plutôt être de l'ordre de perturbation du cycle du sommeil, de problèmes buccodentaires (caries, déchaussement des dents), de perturbation du cycle menstruel chez la femme avec parfois une absence de règles, un risque d'ostéoporose, de malnutrition et de carences. La constipation est présente tout au long de la consommation.

Les principaux risques de la consommation d'héroïne résident en l'injection de cette drogue avec principalement des complications infectieuses et un risque de transmission des virus VIH et hépatites B et C.

De plus, on redoute un surdosage pouvant entraîner le pronostic vital de la personne. Cela peut survenir lorsque l'héroïne est prise pour la première fois, si elle est trop dosée, si elle est consommée après une longue période d'abstinence, ou encore lorsque qu'elle est associée à des dépresseurs du système nerveux central, notamment l'alcool ou les benzodiazépines.

7. LA DEPENDANCE A L'HEROÏNE (16)

La consommation d'héroïne entraîne rapidement une dépendance pharmacologique. En effet, la tolérance définie par l'augmentation des doses pour obtenir le même effet apparaît après quelques jours ou quelques semaines de consommation. Très vite après un arrêt, les signes de manque apparaissent :

- Nausées, vomissements, diarrhées
- Douleurs au niveau des membres, lombaires et abdominales
- Crampes musculaires
- Mydriase et larmoiement
- Ecoulement nasal
- Bâillements
- Sueurs, frissons et une sensation de chaud/froid
- Angoisse
- Insomnie

B. LES MEDICAMENTS OPIACES

La consommation de médicaments opiacés en France est de plus en plus problématique. En effet, entre 2000 et 2014, on observe une croissance de 161% du nombre de décès imputables aux opiacés. De plus, on observe une augmentation de 128% du nombre d'hospitalisations liés aux intoxications par les opiacés entre 2000 et 2015.(19)

Nous allons voir quels sont ces opiacés commercialisés aujourd'hui faisant l'objet de cas d'abus et de dépendances.

1. LA MORPHINE

La morphine est un analgésique de palier 3 classé stupéfiant. Il nécessite une prescription médicale obligatoire sur une ordonnance sécurisée. C'est un agoniste fort des récepteurs aux opiacés μ .

a) FORMES COMMERCIALISEES

Elle est commercialisée sous différentes formes : parentérale (intraveineuse sous cutanée, péridurale, intrathécale ou pompe) ou orale (comprimé, gélule ou solution buvable), à libération prolongée ou immédiate.

Les spécialités commercialisées sont présentes soit sous la forme de chlorhydrate de morphine ou soit sous la forme de sulfate de morphine :

- MORPHINE CHLORHYDRATE, forme injectable, aux dosages : 0,1 mg/ml ; 1 mg/ml ; 10 mg/ml ; 20 mg/ml ; 40 mg/ml.
- MORPHINE SULFATE forme injectable, aux dosages : 1 mg/ml ; 50 mg/ml.
- **ACTISKENAN®** (morphine sulfate), forme orale gélule, aux dosages : 5mg ; 10mg ; 20 mg ; 30 mg.
- **MOSCOTIN®** (morphine sulfate), forme orale comprimé à libération prolongée, aux dosages : 10 mg ; 30 mg ; 60 mg ; 100 mg ; 200 mg.
- **ORAMORPH®** (morphine sulfate), forme orale solution buvable, aux dosages : 10 mg/5 ml ; 20 mg/1 ml ; 30 mg/5 ml ; 100 mg/5 ml.
- **SEVREDOL®** (morphine sulfate), forme orale comprimé, aux dosages : 10 mg ; 20 mg
- **SKENAN LP®** (morphine sulfate), forme orale gélule à libération prolongée, aux dosages : 10 mg ; 30 mg ; 60 mg ; 100 mg ; 200 mg.(20)

b) INDICATIONS

Ces médicaments sont indiqués pour les formes orales dans « les douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible » (21). Concernant les formes injectables, elles sont prescrites dans le « traitement de douleurs intenses lorsque les antalgiques de niveau plus faibles sont insuffisants »(22).

c) EPIDEMIOLOGIE

La spécialité de morphine la plus détournée est le Skénan® (80% des cas de détournement de la morphine). En effet, le sulfate de morphine fait l'objet de signalements de nomadisme médical, d'utilisation à but récréatif et on observe sa présence sur le marché parallèle (deal ou achat de rue). La réelle problématique de cette consommation est liée à la dangerosité du produit pouvant entraîner une dépression respiratoire ou un coma. (19)

Depuis 2010, d'après les enquêtes DRAMES (décès en relation avec l'abus de substances ou de médicaments), on note une baisse des décès imputables à la consommation de morphine. Aujourd'hui, ces décès représentent 3,8% des décès de l'enquête DRAMES. (23)

Cependant, on remarque que le sulfate de morphine est aussi utilisé hors AMM comme TSO.

2. LE FENTANYL ET SES DERIVES

Le fentanyl est un stupéfiant agoniste pur des récepteurs aux opiacés μ , 80 à 100 fois plus puissant que la morphine (19).

a) FORMES COMMERCIALISEES

Plusieurs formes galéniques sont disponibles pour le fentanyl : injectable, comprimé sublinguale, film orodispersible, transmuqueuse, transdermique ...

- **ABSTRAL®**, comprimé sublinguale, aux dosages : 100, 200, 300, 400, 600 et 800 μg .
- **ACTIQ®**, comprimé avec applicateur buccal, aux dosages : 200, 400, 600, 800, 1200 et 1600 μg .
- **BREAKYL®**, film orodispersible, aux dosages : 200, 400, 600, 800 et 1200 μg .
- **DUROGESIC®** et génériques, dispositif transdermique, aux dosages : 12, 25, 50, 75 et 100 $\mu\text{g}/\text{h}$.

- **EFFENTORA®**, comprimé gingival, aux dosages : 100, 200, 400, 600 et 800 µg.
- **FENTANYL CITRATE®**, solution injectable, aux dosages : 100 µg/2 ml ; 500 µg/10 ml.
- **INSTANYL®**, solution pour pulvérisation nasale, aux dosages : 50, 100 et 200 µg/dose.
- **PECFENT®**, solution pour pulvérisation nasale, aux dosages : 100 et 400 µg/pulv
- **RECIVIT®**, comprimé sublingual, aux dosages : 67, 133, 267, 400, 533 et 800 µg. (24)

b) INDICATIONS (24)

Les formes injectables sont indiquées pour calmer la douleur en anesthésie suite à une opération (avec une surveillance médicale intensive) ou par voie péridurale.

La forme transdermique (patch) est indiquée pour « soulager les douleurs très fortes et de longue durée chez les adultes qui ont besoin d'un traitement continu de la douleur et chez les enfants à partir de l'âge de 2 ans qui ont déjà reçu des médicaments opiacés et qui ont besoin d'un traitement continu de la douleur. » (24)

Et enfin, les autres formes permettent de traiter les accès douloureux paroxystiques chez des patients adultes cancéreux qui reçoivent déjà un traitement de fond opiacé pour les douleurs cancéreuses.

c) EPIDEMIOLOGIE

Les fentanylloïdes font part de faibles signalements dans notre pays et concernent la plupart du temps du Fentanyl sous forme de patch.

Fentanyl transdermique → Dans le rapport de l'OFDT sur les *Substances psychoactives, usagers et marché : les tendances récentes (2016-2017)* en décembre 2017, il est dit que : « Le faible usage de Fentanyl dans le cadre d'une consommation de drogue résulte à la fois d'une prescription très raisonnée de ces antidouleurs par les praticiens ainsi que d'un accès assez important des usagers de drogues aux TSO »(18). En France, la consommation de fentanyl sous forme de patch est pour 73,8% une recherche d'antalgie et pour le restant une recherche d'effets psychoactifs (19).

Fentanyl transmuqueux → La dépendance au fentanyl transmuqueux concerne principalement des dépendances primaires suite à une prescription médicale pour la prise en charge de douleurs. Les spécialités les plus concernées sont l'Actiq® (première forme orale commercialisée) et l'Instanyl® (première forme nasale commercialisée). La problématique se pose du fait de l'augmentation de dépendance chez des sujets ayant eu des prescriptions hors AMM, c'est-à-dire qui ne sont pas dans le cadre de la prise en charge de douleurs cancéreuses. Ces spécialités font donc l'objet d'un PGR (plan de gestion des risques) avec un suivi national. (19)

3. LA CODEINE

La codéine est une prodrogue transformée dans l'organisme en morphine par le CYP2D6. C'est un antalgique de palier 2. Cette biotransformation entraîne une augmentation du risque d'overdose chez les sujets métaboliseurs rapides ce qui explique la contre-indication de la codéine chez les enfants de moins de 12 ans. (25)

Aujourd'hui disponibles uniquement sur ordonnance depuis le 12 juillet 2017, les spécialités à base de codéine ou d'éthylmorphine sont sur liste II pour la forme sirop et sur liste I pour les autres formes pharmaceutiques. Ceux à base de dextrométhorphan ou de noscapine sont sur liste I pour toutes les formes pharmaceutiques.

On retrouve la plupart du temps la codéine associée à un antalgique de palier 1 qui est le paracétamol.

a) FORMES COMMERCIALISEES (25)

La codéine est commercialisée : seule, en association avec du paracétamol, de l'ibuprofène, de l'acide acétylsalicylique ou avec d'autres molécules.

Les spécialités contenant de la codéine associée au paracétamol sont :

- **ALGICALM®**, comprimé, au dosage de 400 mg de paracétamol/25 mg de codéine.
- **ALGISEDAL®** 400 mg/25 mg, comprimé.
- **CLARADOL CODEINE®** 500 mg/20 mg, comprimé.
- **CODOLIPRANE®** et génériques, comprimé, aux dosages : 400 mg/20 mg ; 500 mg/30 mg.
- **DAFALGAN CODEINE®** 500 mg/30 mg, comprimé.
- **KLIPAL CODEINE®**, comprimé, aux dosages : 300 mg/25 mg ; 600 mg/50 mg.
- **LINDILANE®** 400 mg/25 mg, comprimé.
- **MIGRALGINE®** 400 mg/20 mg, gélule, spécialité associée à la caféine.
- **PRONTALGINE®** 400 mg/20 mg, comprimé, spécialité associée à la caféine.

Il y a également une spécialité en comprimé comprenant de la codéine avec de l'ibuprofène (**ANTARENE CODEINE®**), une spécialité associant de la codéine, de l'acide acétylsalicylique et du paracétamol sous forme de comprimés (**NOVACETOL®**) et une spécialité contenant de la codéine, de l'acide acétylsalicylique et de la caféine en comprimé (**SEDASPIR®**). De plus, on peut trouver de la codéine dans des spécialités sous forme de sirop ou solution buvable, associant plus ou moins d'autres actifs antitussifs, tel que : **DINACODE®**, **EUCALYPTINE LE BRUN®**, **EUPHON®**, **NEOCODION®** (existe aussi en comprimé), **PADERYL®** (existe aussi en comprimé), **POLERY®**, **PULMOSENUM®** et le **TUSSIPAX®** (existe aussi en comprimé).

b) INDICATIONS (25)

Les spécialités associant la codéine à de l'ibuprofène, du paracétamol ou de l'acide acétylsalicylique sont indiquées chez les patients âgés de plus de 18 ans (ou plus de 15 ans selon les spécialités), dans des douleurs modérées qui n'ont pas été soulagées par d'autres antalgiques de palier 1.

Les sirops et solutions buvables sont indiqués dans le traitement des toux sèches et irritatives chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

c) EPIDEMIOLOGIE

Depuis 10 ans, le nombre de cas de mésusage ou d'abus à la codéine a été multiplié par 2,5. Lorsque la codéine était accessible sans ordonnance : le Codoliprane était la spécialité la plus concernée dans les notifications spontanées rapportées auprès des CEIP-A entre 2007 et 2016, suivi du Dafalgan codéiné et du Prontalgine. Ces spécialités sont principalement consommées pour pallier à des douleurs rhumatismales ou des céphalées. (19)

4. TRAMADOL

C'est un antalgique opiacé sur liste I, agoniste des récepteurs aux opiacés μ , mais qui a également des effets sérotoninergiques et noradrénergiques (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline).

a) FORMES COMMERCIALISEES (26)

Le tramadol est commercialisé sous la forme de chlorhydrate de tramadol, seul dans les spécialités :

- **BIODALGIC®** 50 mg, comprimé effervescent
- **CONTRAMOL®** et génériques : solution injectable à 100 mg/2 ml, solution buvable à 100 mg/ml, gélule à 50 mg, et comprimé à libération prolongée à 100, 150 et 200 mg.
- **MONALGIC®**, comprimé à libération prolongée, aux dosages 100, 200 et 300 mg.
- **MONOCRIXO®**, gélule à libération prolongée, aux dosages 100, 150 et 200 mg.
- **OROZAMUDOL®** 50 mg, comprimé orodispersible.
- **TAKADOL®** 100 mg, comprimé effervescent.
- **TOPALGIC®** : solution injectable en ampoule 100 mg/2 ml, solution buvable 100 mg/ml, gélule 50 mg, ou comprimé à libération prolongée 100 mg ; 150 mg ; 200 mg

- **ZAMUDOL®**, gélule à libération prolongée aux dosages 50, 100, 150 et 200 mg
- **ZUMALGIC®**, comprimé effervescent, aux dosages 100 et 50 mg.

On retrouve aussi le tramadol associé au paracétamol : **IXPRIM®** et ses génériques, en comprimés effervescents et pelliculés, au dosage de 37,5 mg de tramadol/325 mg de paracétamol.

De plus, il y a une spécialité qui existe associant le tramadol au dexkétoprofène : **SKUDEXUM®** 75 mg de tramadol/25 mg de dexkétoprofène.

b) INDICATIONS (26)

Les spécialités contenant la molécule de tramadol sont indiquées dans le « traitement des douleurs modérées à sévères ».

c) EPIDEMIOLOGIE

Commercialisé en France depuis 20 ans, le nombre de notifications spontanées auprès des CEIP-A est en constante augmentation depuis le début de son suivi en 2010. La première consommation de tramadol se situe dans un cadre de prise en charge de la douleur, mais très vite la consommation se transforme en dépendance avec une recherche psychoactive de la molécule ou l'arrêt impossible lié aux effets indésirables survenant lors du sevrage. Ce n'est pas un antalgique anodin car une consommation excessive de tramadol peut entraîner des convulsions voir le décès de la personne : l'enquête DRAMES de 2015 montre que 1,5% des décès sont liés au tramadol (23). De plus d'après les enquêtes OSIAP, on se rend compte que c'est un médicament faisant l'objet d'ordonnances falsifiées. (19)

5. OXYCODONE

L'oxycodone est un stupéfiant dérivé de la thébaine deux fois plus puissant que la morphine.

a) FORMES COMMERCIALISEES (27)

L'oxycodone est commercialisée sous la forme chlorhydrate d'oxycodone, par voie orale ou injectable :

- **OXYCONTIN®** : comprimé pelliculé à libération prolongée, aux dosages 5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80 et 120 mg (tous les dosages sauf le 5 et 120 mg sont disponibles sous forme générique).
- **OXYNORM®** : forme buvable à 10 mg/ml, forme injectable à 10 et 50 mg/ml, forme gélule à 5, 10 et 20 mg (les formes injectables et gélules sont disponibles également sous forme générique).
- **OXYNORMORO®** : comprimés orodispersibles aux dosages 5, 10 et 20 mg.

b) INDICATIONS

Ces spécialités sont indiquées dans le « traitement des douleurs intenses qui ne peuvent être correctement traitées que par des analgésiques forts, notamment les douleurs cancéreuses ».(27)

c) EPIDEMIOLOGIE

Cette molécule fait part de signalements de pharmacodépendance seulement depuis 5 ans. Ce qui est problématique est que de plus en plus de prescripteurs ont une représentation plus positive de l'oxycodone par rapport à la morphine, elle se retrouve donc plus souvent prescrite. L'oxycodone étant plus puissante que la morphine, elle présente un risque de dépression respiratoire plus importante. Les notifications spontanées concernant l'oxycodone auprès des CEIP-A rapportent des hospitalisations pour effectuer un sevrage, des consommations abusives ou dépendantes lors de prise en charge de douleur chronique, des détournements de la voie d'administration, des IMV (intoxication médicamenteuse volontaire) et des usages autres que pour l'indication antalgique. Une autre problématique observée est que l'on retrouve l'oxycodone sur le marché parallèle avec des achats dans la rue, on se pose alors la question : « La sécurisation actuelle de la délivrance des stupéfiants est-elle suffisante ? ». (19)

6. POUDRE D'OPIUM

a) FORMES COMMERCIALISEES (28,29)

Les spécialités qui contiennent de la poudre d'opium sont la **LAMALINE®** et l'**IZALGI®**. Tous deux sur liste I aujourd'hui, la Lamaline® est disponible sous forme orale (gélule) ou rectale (suppositoire) tandis que l'Izalgi® n'existe que sous la forme gélule. La Lamaline®

contient du paracétamol et de la caféine en plus de la poudre d'opium et l'Izalgi® associe seulement la poudre d'opium au paracétamol.

b) INDICATIONS (28,29)

La Lamaline® est indiquée dans le traitement des douleurs qui n'ont pas répondu aux antalgiques périphériques, et l'Izalgi® est indiqué dans le traitement des douleurs aiguë ou qui n'ont pas répondu aux antalgiques de palier I.

Un plan de gestion des risques a été mis en place concernant seulement la spécialité Izalgi®.

c) EPIDEMIOLOGIE

La forme la plus concernée dans les cas d'abus ou de dépendance entre 2012 et 2016 est la forme gélule. Dans de rares cas, on observe un détournement de la voie d'administration par voie injectable ou inhalée dans un but récréatif. (19)

IV. PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE LA DEPENDANCE AUX OPIACES

Plusieurs solutions s'offrent aux patients dépendants pour effectuer un sevrage.

Le sevrage, s'il est brutal et non accompagné médicalement et psychologiquement, crée des symptômes d'hypervigilance, d'anxiété, d'hyperalgie généralisée, de troubles digestifs. Ces symptômes sont liés à un déséquilibre entre la balance Noradrénergique et le système endorphine. On a en effet une augmentation de la noradrénaline et une diminution du système endorphinique. (30)

Plusieurs prises en charge peuvent être proposées :

1° Aide au sevrage par des médicaments non opiacés : les benzodiazépines (pas souhaitable car addictives) ou certains antipsychotiques (cyamémazine) sont utilisés pour un effet sédatif et produire une diminution de l'anxiété. Une prise en charge symptomatique des douleurs et des troubles digestifs est souvent associée.

2° Prise en charge substitutive par des médicaments opiacés : ce sont la méthadone et la buprénorphine qui sont des agonistes complets et agonistes partiels des récepteurs aux opiacés respectivement.

PARTIE 2: LA POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES ET LA PLACE DU PHARMACIEN DANS LA LUTTE CONTRE LA PHARMACODEPENDANCE

I. LE DEVELOPPEMENT D'UNE POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES

A. QU'EST-CE QUE LA POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES ?

La politique de réduction des risques en toxicomanie est une politique de santé publique qui a pour but de réduire les dommages sanitaires et sociaux chez les usagers de drogues.

La loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 marque un changement dans la lutte contre la toxicomanie en matière de soins et de répression (31). Elle s'inscrit d'un point de vue légal dans la politique française de lutte contre les drogues et soulève la question de la prise en charge des sujets dépendants. Car, il s'avère qu'avant cette loi les usagers de drogues étaient pris en charge dans des unités de soins psychiatriques.

En France, la politique de réduction des risques est encadrée par l'article D. 3121-27 (32) et D. 3121-33 du Code de Santé Publique (33).

La réduction des risques a été développée dans les années 1980 suite à l'épidémie de VIH chez les injecteurs d'héroïne. En effet, le nombre de cas de sida chez les usagers de drogues a augmenté d'environ 22% de 1994 à 1995 en Europe.(34) Les collectivités ont alors pris conscience qu'il fallait mettre en place des dispositions suite à cette urgence sanitaire.

Le risque évoque la notion de « Danger » et concerne les risques :

- **Somatiques** : VIH, virus d'hépatites B et C, overdoses, accidents, infections bactériennes/fongiques.
- **Psychiatriques** : troubles dépressifs, troubles anxieux, troubles de l'humeur, psychoses, ...
- **Sociaux** : précarité, violences, désinsertion professionnelle, isolation sociale, ...

La réduction des risques, adaptée aux besoins de chaque usager comprend :

- L'information sur les risques associés à l'usage des substances psychoactives,
- La mise à disposition de matériel stérile et notamment les seringues par les CSAPA et CAARUD ou encore par les pharmacies,
- Des recommandations de pratiques comme le choix des points d'injection et le non-partage du matériel,
- L'accès aux traitements de substitution par les consommateurs d'opiacés.

En 2004, les pratiques à risques restent importantes. Selon l'enquête Coquelicot de 2004 portée sur 1462 usagers de drogues : (35)

- 25% des usagers de la voie nasale (sniff) partagent la paille de sniff,
- 81% des usagers de la voie inhalée (fumer) partagent la pipe à crack,
- 13% des usagers de la voie injectable partagent la seringue, 38% partagent le petit matériel (coton, cuillère, eau) et 74% réutilisent la même seringue.

On constate donc par ces chiffres que les mesures de prévention sont indispensables et qu'il faut continuer encore plus à promouvoir cette politique de réduction des risques.

Les traitements substitutifs aux opiacés ont pris une place importante dans la réduction des risques au fil du temps ; la méthadone souffrait d'une représentation péjorative. La réduction des risques comprend la distribution des préservatifs, des stéribox contenant des seringues et des désinfectants, des programmes d'échanges de seringues... La place des TSO dans cette politique est plus récente.

B. LES RISQUES SOMATIQUES LIES A LA CONSOMMATION DE DROGUES

Les risques sanitaires somatiques liés à la consommation de drogue les plus importants sont des infections chroniques (VIH, Hépatite virale B et C). On observe aussi les risques d'abcès, endocardites, septicémies, ophtalmomycoses, tétanos, botulismes, ou encore anthrax, qui sont entraînés directement par la consommation de drogues. (36)

Nous allons nous intéresser particulièrement au VIH et au VHC ; la co-infection simultanée par ces deux virus est fréquente. Chez les toxicomanes, la transmission se fait surtout par le partage de seringue et le VHC est 10 fois plus facilement transmissible que le VIH. (37)

Parmi les personnes atteintes du Sida, 10 à 30% de ceux-ci sont contaminés par le VHC. Et on sait que le fait d'être infecté par le VIH a un effet néfaste sur le VHC, augmentant ainsi sa charge virale.

1. HISTORIQUE DU VIH ET DU VHC

Les cinq premiers cas atteints du Sida, nommés au début par le terme « Syndrome d'immunodéficience humaine » sont découverts et décrits par le « Center for Disease Control » d'Atlanta, le 5 juin 1981. Ils rapportent au début une pneumonie à *Pneumocystis carinii* chez des hommes homosexuels, puis des sarcomes de Kaposi et enfin d'autres symptômes cliniques du Sida. Ce n'est qu'en 1983 que la première particule virale est isolée par des chercheurs de l'Institut Pasteur de Paris. Quelques années après, ce virus sera renommé HIV pour *human immunodeficiency virus*. (34)

Le virus de l'hépatite C n'a été découvert qu'en 1989. Avant 1989, chaque année plusieurs dizaines de milliers de personnes se contaminaient par le VHC.

2. EPIDEMIOLOGIE DU VIH ET DU VHC

Concernant la contamination par le VIH, dans les années 1990 les usagers de drogue intraveineuse d'Europe contaminés représentent la plupart des cas déclarés. En France, en 1995, le nombre de cas recensé par la Direction générale de la Santé est de 36 982 personnes (34) contre 149 000 personnes selon les dernières estimations de 2010 (38). Avec 18 millions de personnes infectées dans le monde entier en 1995 (34) et 11 ans après, environ 36,7 millions de personnes sont touchés par le VIH (39). Alors qu'en 2013, environ 100 nouvelles infections par an étaient découvertes chez les usagers de drogues selon l'INVS (40). En 2017 l'HAS (Haute Autorité de Santé) évoque la diminution du nombre de découverte de séropositivité dans cette population (38). On note malgré tout qu'en 2013, le taux d'incidence chez les usagers de drogue était 20 fois plus élevé que dans la population hétérosexuelle.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, en 2017 : 170 millions de personnes sont contaminées par le VHC dans le monde et plus de 350 000 personnes meurent tous les ans d'une pathologie liée à l'hépatite C. En 2011, en France, la prévalence d'anticorps contre le virus de l'hépatite C est retrouvée chez 344 500 personnes de 18 à 80 ans dont 192 700 ont une infection en cours. Le nombre de décès en 2011 était de 4,5 décès pour 100 000 habitants.(41) Cependant, ce qui reste problématique est que ce sont essentiellement des usagers de drogue qui font partie des nouveaux cas déclarés malgré les mesures de prévention mises en place.

On note qu'en 2016 selon l'OFDT, 1/3 des bénéficiaires de remboursement de MSO sont pris en charge pour une ALD et 21% d'entre eux ont des troubles psychiatriques, 6% une hépatite virale C et 2% une infection par le VIH. Mais cela ne représente qu'une infime partie de la prévalence de VHC et de VIH chez les usagers de drogues. Alors que les nouveaux traitements de l'hépatite C (antiviraux d'accès direct) sont sortis en 2014, on remarque que peu d'usagers de drogues atteints d'hépatite C chronique y ont accès. Cela nous fait réfléchir sur la prise en charge de ces patients.(42)

C. LE DEVELOPPEMENT DE L'ACCES AU MATERIEL STERILE

Michèle Barzach, ministre chargée de la Santé, a signé le « décret Barzach » n°87-328 le 13 mai 1987 permettant ainsi de libéraliser la vente des seringues en pharmacie. Auparavant, la vente de seringue était autorisée seulement sur prescription (43).

En 1990, 15 pays européens dont la France ont des PES (Programmes d'échange de seringues). Ces PES sont des structures qui mettent à disposition des usagers de drogue : du matériel d'injection stérile, du matériel qui sert à préparer l'injection (filtres, eau, récipient), ainsi que du matériel pour la consommation de drogues sans injection (pailles et pipes à crack, feuille d'aluminium...). Les PES ont aussi un rôle d'information sur le dépistage des infections, l'utilisation de préservatifs, l'accès aux traitements de la dépendance, etc... La pharmacie est une sorte de PES car elle distribue gratuitement ou non les seringues et les stéribox. (36)

Le décret du 7 mars 1995 régleme nte le commerce et l'importation des seringues et des aiguilles destinées aux injections parentérales en vue de lutter contre l'extension de la toxicomanie : « les seringues et les aiguilles destinées aux injections parentérales peuvent être délivrées dans les officines de pharmacie, les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé [...] ainsi qu'à titre gratuit par toute association à but non lucratif ou personne physique menant une action de prévention du sida ou de réduction des risques chez les usagers de drogues [...] » (44).

Selon les estimations du ministère de la Santé en 1994 : 9 millions de seringues sur les 120 millions de seringues à insuline sont utilisées par des toxicomanes (45). Cela équivaut à l'utilisation de trois ou quatre fois la même seringue.

Distribués en France au nombre de 3 millions par ans (46), le kit de prévention STERIBOX® est disponible depuis le 15 septembre 1994 dans toute la France.(47) Le but est de faciliter l'accès aux toxicomanes à du matériel stérile afin d'éviter de se contaminer par le Sida et les hépatites, mais également de les rapprocher du système de soins.

Il existe une convention entre le Ministère des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville et le Conseil national de l'Ordre des Pharmaciens, qui a établie des conditions pour respecter les normes pharmaceutiques et poser les modalités de mise en œuvre.

La STERIBOX® est fabriquée par un laboratoire pharmaceutique et contient :

- **2 seringues** : le corps de la seringue est serti, évitant sa réutilisation. Chaque Stéribox ne contient pas la même couleur de seringue, permettant ainsi d'éviter de partager accidentellement une seringue, particulièrement lors de consommations en groupe.
- **2 tampons alcoolisés** à 70° : pour désinfecter préalablement le site d'injection afin d'éviter les éventuels abcès, endocardites ou encore septicémies.
- **2 stéricups** contenant une cupule, un filtre coton et un tampon sec post injection : la cupule permet de chauffer l'opiacé. Le filtre en coton permet d'éliminer les impuretés lors de l'aspiration du liquide dans la seringue. Le tampon sec sert à faire une compression après l'injection de 2 à 3 minutes

- **2 ampoules plastiques d'eau pour préparation injectable**
- **1 préservatif**
- Des messages de prévention et un mode d'emploi

Pour acidifier le mélange dans la cupule, il faut de l'acide ascorbique ou de l'acide citrique donc de la vitamine C ou du citron. L'usage de citron pour acidifier le mélange est associé à la présence éventuelle de germes.



FIGURE 1 : CONTENU DE LA STERIBOX

La première génération de STERIBOX® ne contenait pas de stéricups. Elles n'ont été intégrées qu'en décembre 1999 dans la Stéribox2® suite à une enquête faite par l'association Apothicom. Cette enquête a montré un risque d'infections supplémentaires liées au partage de cuillères pour préparer le mélange ou de partage de filtre.(46)

Ce dispositif est vendu au prix conseillé de 1 euro en pharmacie. Les usagers étant libres de choisir entre les deux options, le pharmacien ne doit en aucun cas substituer la vente de seringues seules. La Stéribox est également disponible dans certaines associations ainsi que des distributeurs (Distribox, Totem) disposés sur la voie publique dont les pharmaciens sont en charge de distribuer des jetons pour en obtenir.

II. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE: LES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES

Deux molécules ont une autorisation de mise sur le marché aujourd'hui dans la prise en charge du sevrage aux opiacés : la méthadone et la buprénorphine. Leur indication est unique et exclusive « La pharmacodépendance majeure aux opiacés ». L'instauration de ces MSO (médicaments substitutifs aux opiacés) doit s'inscrire dans une prise en charge somatique, psychologique et sociale.

A. ASPECTS HISTORIQUES DE LA SUBSTITUTION

1. LA METHADONE

C'est en 1941, en Allemagne, que des chimistes (Bockmül, Ehrhart et Schaumann) ont synthétisé le premier médicament de substitution aux opiacés : la méthadone. Ils travaillaient à l'origine sur la recherche de molécules spasmolytiques. Il s'est avéré qu'un des composés dérivé de la nitrile phénylacétique contenait des propriétés spasmolytiques mais aussi antalgiques puissantes. Les Américains ont donné le nom à cette molécule : « Amidone » ou « Dolophine ». Le nom de « méthadone » est ensuite établi par le Council on Drug of American Medical Association. La méthadone est commercialisée dans un premier temps en tant qu'antalgique en Amérique et en Europe. (48)

Les Docteurs américains Dole et Nyswander ont démontré l'utilité de la méthadone dans le traitement de la dépendance aux opiacés dans le début des années 1960. Les très bons résultats et le faible coût de cette molécule ont fait d'elle un atout dans le monde médical, et elle s'est donc rapidement répandue aux Etats-Unis.

Ce n'est seulement qu'en 1963 en Colombie britannique, suite aux travaux du chercheur canadien Dr. Robert Halliday, que la méthadone a été utilisée dans un programme de traitement de substitution.

En France, la loi du 31 décembre 1970 constitue le cadre légal dans lequel s'inscrit la politique française de lutte contre les drogues.(49) Cette loi n'envisageait pas au début le recours à la substitution. C'est pourquoi la méthadone est arrivée tardivement en France au milieu des années 1990.

C'est en 1993 avec le plan triennal 1993-1996 que l'on parle réellement de mettre en place des traitements de substitution aux opiacés. (50)

2. LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

La première publication concernant la BHD (Buprénorphine Haut Dosage) et évoquant une alternative thérapeutique à l'utilisation de la méthadone fut écrite par M. Reisinger. (51)

Tout a commencé par l'intérêt porté par des prescripteurs belges comme M. Reisinger sur le Temgésic® (Buprénorphine à bas dosage) depuis 1984, prescrit alors sous forme sublinguale pour supprimer le manque. Le Temgésic® n'arrive en France qu'en 1987 mais uniquement sous une forme injectable utilisée comme analgésique. Certains usagers de drogue se mettent à en consommer, trouvant une alternative à la prise de codéine avant les injections d'héroïne. Le Temgésic® est commercialisé sous forme de comprimés sublinguaux dosés à 0,2 mg pour remplacer la forme injectable.

Pendant cette période, la buprénorphine était déjà utilisée au dosage de 8 mg aux Etats-Unis dans le cadre de la substitution. Ce n'est qu'en février 1996 que le Subutex® produit par le laboratoire Reckitt & Colman, arrive en France. (52)

B. PARTICULARITES GLOBALE DES MSO

Le médicament substitutif aux opiacés permet de substituer l'opiacé consommé par le patient. Il a pour but d'éviter l'apparition des symptômes de manque et est formulé de manière à éviter les pics plasmatiques et le côté pulsatile de l'héroïne comme le montre la figure 2 :

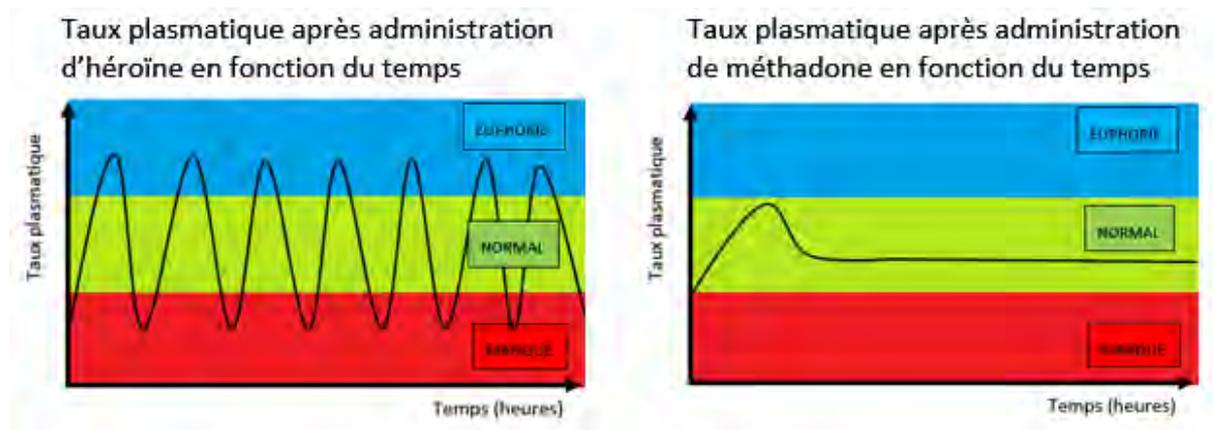


FIGURE 2 : DIFFERENCE DE PROFIL PLASMATIQUE ENTRE L'HEROINE ET LA METHADONE APRES ADMINISTRATION

Ces MSO ont la particularité :

- D'agir sur le craving.
- D'avoir une demi-vie longue.
- De ne pas entraîner d'effets euphoriques et peu d'effets secondaires.

Les MSO sont indiqués dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. Il faut noter que ces traitements sont les seuls à disposer dans leur AMM la notion obligatoire d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique.

C. OBJECTIFS DES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACÉS

Les premiers objectifs émis pour les centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST) pour la prescription de méthadone étaient :

- D'éviter l'apparition de problèmes sanitaires suite à la consommation d'opiacés en ayant pour objectif de diminuer l'utilisation de la voie injectable et la consommation de drogues illicites,
- De permettre d'engager les usagers dans « un processus thérapeutique et faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie, d'ordre psychiatrique et/ou somatique »,
- De permettre aux usagers une bonne insertion sociale.

L'objectif final était que chaque usager puisse avoir une vie sans consommation de substances addictives dont les MSO.

Le premier objectif va être d'éviter que le patient ait des envies irrésistibles de consommer la substance auquel il est dépendant (craving). Dans un deuxième temps, ces MSO permettront de limiter les risques associés à la consommation (somatiques, infectieux, psychologiques, ...) et de faciliter l'accès aux soins des personnes.

Selon la conférence de consensus de 2004, les objectifs actuels des MSO sont que les personnes dépendantes n'aient plus de comportement addictif et « de se dégager du centrage de leur existence sur les effets et la recherche délétères du produit, pour recouvrer tout ou partie de leur liberté et globalement une meilleure qualité de vie ». (53)

Aujourd'hui, les objectifs des TSO consistent pour les usagers à :

- Éviter les problèmes sanitaires liés à l'usage d'opiacés comme les overdoses ou les infections par exemple.
- Améliorer leur qualité de vie : soulager un état de manque, permettre une gestion autonome de la dépendance.
- Diminuer voir arrêter la consommation d'opiacés, ainsi que favoriser un moindre recours à la voie injectable : être abstinent *in fine* de tout opiacés y compris des MSO
- Faciliter l'accès à un suivi médical et notamment ce qui concerne les pathologies associées à la toxicomanie qui peuvent être psychiatrique (dépression, anxiété ...) et/ou somatique (hépatite virale, VIH).
- Permettre une insertion sociale dont professionnelle.

L'objectif final est de permettre au patient de vivre sans pharmacodépendance que ce soit aux opiacés mais aussi aux TSO.(53)

L'efficacité des traitements est liée directement :

- Au choix d'une molécule adaptée, à une posologie efficace permettant de réduire le craving
- A l'accompagnement du patient et de son quotidien en début de traitement
- A des propositions de suivis psychothérapeutiques et socio-thérapeutiques suffisants

D. EPIDEMIOLOGIE DES MEDICAMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES

Depuis leur mise sur le marché, on assiste à une augmentation permanente du nombre de personnes recevant un TSO en France. La France a la particularité par rapport aux autres pays européens à avoir une plus forte proportion de BHD délivrée, contrairement à la méthadone qui est délivrée pour 2/3 des patients sous TSO en UE. Aujourd'hui, en moyenne 65 doses par jour de MSO sont délivrées pour 10 000 habitants en France pour des patients âgés de 20 à 49 ans. (42)

1. NOMBRES DE PATIENTS SOUS TSO (42)

D'après les données de remboursement de l'Echantillon généraliste des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (EGB), couvrant les trois principaux régimes en 2016 : environ 150 000 personnes ont ce traitement délivré en officine de ville. De plus, en 2016 on note une nette prédominance de la buprénorphine haut dosage (environ 2/3 des MSO) sur la méthadone (environ 1/3 des MSO), et la Suboxone® ne représente que 5% des patients prenant un MSO :

- La buprénorphine est prescrite pour 102 000 patients, dont 7 000 sous Suboxone®,
- La prescription de méthadone représente 56 000 patients.

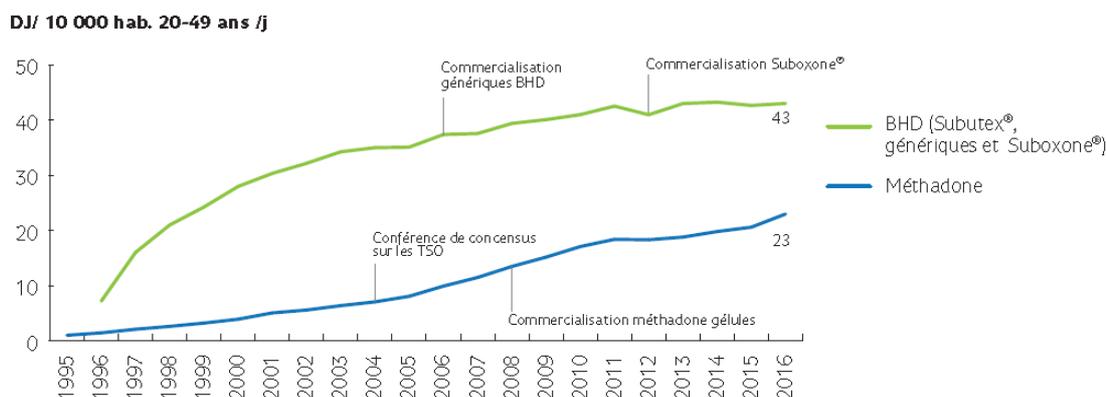
Les résultats ci-dessus ne tiennent pas compte des patients :

- Qui ont obtenus leur MSO en pharmacie de ville, mais qui ne se font pas rembourser leurs traitements,
- Qui se sont fait délivrer la méthadone seulement dans un établissement de santé ou CSAPA (En 2015, elle a délivré à 20 300 patients dans un CSAPA),
- Qui obtiennent un MSO hors parcours de soin notamment dans la rue ou par don.
- Qui ont eu une délivrance en prison

Si on tient compte de la totalité de ces patients-là, l'estimation globale aujourd'hui du nombre de patients prenant un TSO avoisine les 180 000.

2. EVOLUTION DES CONSOMMATIONS DE TSO DEPUIS LEUR EXISTENCE (42)

D'après la figure 3 ci-dessous, la consommation de BHD a augmenté rapidement de 1996 à 2003 puis à un rythme plus lent jusqu'en 2016. On note cependant une augmentation en 2006 dû à la sortie des génériques, et une petite baisse en 2008 liée à l'introduction de la forme gélule de la méthadone.



La dose journalière est de 8 mg pour la BHD et de 60 mg pour la méthadone.

Source : Données de vente Siamois, laboratoire Bouchara-Recordati, Médic'AM, Insee, estimation OFDT

FIGURE 3 : QUANTITES DE BHD ET DE METHADONE CONSOMMEES DE 1995 A 2016 (DOSE JOURNALIERE/10 000 HABITANTES AGES DE 20 A 49 ANS /J) (42)

En 2016, parmi les bénéficiaires d'un remboursement de BHD, plus de la moitié des patients reçoivent la forme princeps, environ ¼ la forme générique, 4% la Suboxone®, et une fraction des patients reçoit une combinaison des trois options. On remarque donc que malgré l'augmentation du nombre de patients sous Suboxone®, qui a doublé depuis sa commercialisation en 2012, ce médicament est encore peu prescrit.

Concernant la méthadone, sa consommation s'est lentement développée et à partir de 2004 on voit une forte progression grâce à la conférence de consensus sur les TSO qui permet une meilleure accessibilité. Depuis la sortie de la forme gélule en 2008, il y a une augmentation du nombre de bénéficiaires de la méthadone et on observe plus de personnes traitées par gélule (52% en 2016), que par sirop. Depuis la commercialisation de la forme gélule, un suivi national d'addictovigilance et toxicovigilance des deux formes de la méthadone a été mis en place. Cette veille est coordonnée par le CEIP-A (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance) et le CAPTV (Centre Antipoison et de Toxicovigilance) de Marseille.

E. PHARMACOLOGIE DES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES, MODALITES DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Les médicaments de substitution aux opiacés sont des médicaments dont la demi-vie est longue, contrairement à celle des drogues (demi-vie de 3 à 10 minutes pour l'héroïne). La substitution est licite et permet un usage contrôlé.

1. LA METHADONE

La méthadone est un agoniste complet opiacé à longue durée d'action classé dans la liste des stupéfiants. En France, l'AMM de la méthadone sous la forme sirop a été obtenu le 21 mars 1995, puis pour la forme gélule le 20 septembre 2007. (54)

a) FORMES COMMERCIALISEES

La méthadone est commercialisée sous la forme « méthadone chlorhydrate », et est disponible sous la forme sirop à différents dosages (54) :

- **METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml sirop**
- **METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 5 mg/3,75 ml sirop**
- **METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 10 mg/7,5 ml sirop**
- **METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 20 mg/15 ml sirop**
- **METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 40 mg/15 ml sirop**
- **METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 60 mg/15 ml sirop**



FIGURE 4 : PHOTO DES FORMES METHADONE SIROP (55)

Egalement existante sous la forme sèche gélule, la méthadone est commercialisée en France depuis le 21 avril 2008, à ces différents dosages :

- **METHADONE AP-HP 1 mg gélule**
- **METHADONE AP-HP 5 mg gélule**
- **METHADONE AP-HP 10 mg gélule**
- **METHADONE AP-HP 20 mg gélule**
- **METHADONE AP-HP 40 mg gélule**



FIGURE 5 : PHOTO DES FORMES METHADONE GELULE (56)

b) INDICATIONS (54)

La forme sirop de la méthadone est indiquée dans le « **traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique** ».

En ce qui concerne la forme gélule de la méthadone, elle a pour indication : « **Traitement de substitution des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique, en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives** ».

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) est en cours dans le cadre du traitement de la douleur par la méthadone.

c) STRUCTURE CHIMIQUE

La méthadone est le diphényl-4,4-diméthylamino-6heptanone-3. Sa formule brute est $C_{21}H_{27}NO$ et elle a pour formule développée plane :

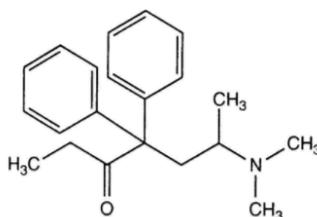


FIGURE 6 : FORMULE DEVELOPPEE PLANE DE LA METHADONE (57)

Cette molécule est composée de deux isomères optiques par le carbone asymétrique en position 6 : une forme dextrogyre et une forme lévogyre. En France, on utilise un mélange racémique même si l'action agoniste mu est associée plus particulièrement à la forme dextrogyre.

d) COMPARAISON MORPHINE - METHADONE

Il existe des similitudes structurelles entre la morphine et la méthadone. Ces deux molécules ont également des similitudes pharmacologiques comme la fixation de la méthadone sur les récepteurs morphiniques. La pharmacocinétique est différente à cause du groupement aryle de la méthadone. (48)

e) MECANISME D'ACTION ET EFFETS PHARMACOLOGIQUES (48)

La méthadone est un agoniste complet des récepteurs morphiniques μ_1 et μ_2 . La forme dextrogyre de la molécule a une affinité 10 fois plus importante que la forme lévogyre, et l'action pharmacologique n'est pas la même. La forme lévogyre a une action au niveau cardiaque et est responsable de l'allongement du QT.

Elle a des propriétés analgésiques et antitussives comme les autres opiacés, ainsi qu'un potentiel de dépendance, mais les propriétés euphorisantes sont minimales par rapport aux autres opiacés comme l'héroïne du fait de sa demi-vie qui permet une concentration stable dans le temps.

On peut noter que les effets par voie intraveineuse de la méthadone sont les mêmes que ceux retrouvés avec l'injection d'héroïne (flash et euphorie), même si cette voie est peu utilisée par les usagers de drogue.

Le rôle de la méthadone est d'éviter les sensations de flash, l'euphorie et les symptômes de manque.

f) PHARMACOCINETIQUE

(1) ABSORPTION

La méthadone est bien absorbée par voie orale, à hauteur de 80%, car elle est très lipophile et est présente au bout de 30 minutes dans le plasma. (48)

(2) DISTRIBUTION

La méthadone subit un premier passage hépatique. Elle est ensuite distribuée vers les organes de stockage (foie, rein, tissus adipeux, ...) et sa liaison aux protéines plasmatiques est

de 60 à 80% ce qui explique qu'elle s'élimine lentement. Concernant son volume de distribution dans l'organisme, il est de 50 à 100 litres et donc plus important que celui de la morphine (15 à 30 litres). On ne retrouve finalement que 2% de méthadone libre dans la circulation pouvant se fixer sur les récepteurs opiacés. (48,54)

Après administration unique, la méthadone a une demi-vie de 12 à 18 heures en moyenne mais comprend une importante variabilité inter-individuelle de 13 à 47 heures pour des patients ayant entre 100 et 200 mg par jour. Pour une personne prenant de la méthadone régulièrement, la demi-vie se situe en moyenne vers 24 heures. Cette longue demi-vie d'élimination est intéressante car elle permet l'administration d'une seule prise journalière. Cependant, chez certains métaboliseurs rapides où la demi-vie sera plus faible, le fractionnement est nécessaire. (48,54)

La méthadone passe la barrière placentaire et est également sécrétée dans le lait lors de l'allaitement.

(3) METABOLISME

La méthadone est métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450, donc peut être influencé par les inhibiteurs et activateurs de ce cytochrome. Elle est N-déméthylée et subit une cyclisation sans conjugaison.

Pendant les premières semaines de traitement, on a une auto-induction de la métabolisation donc la vitesse de métabolisation augmente avec le temps. La voie la plus importante est l'obtention de la « norméthadone » par N-déméthylation (48):

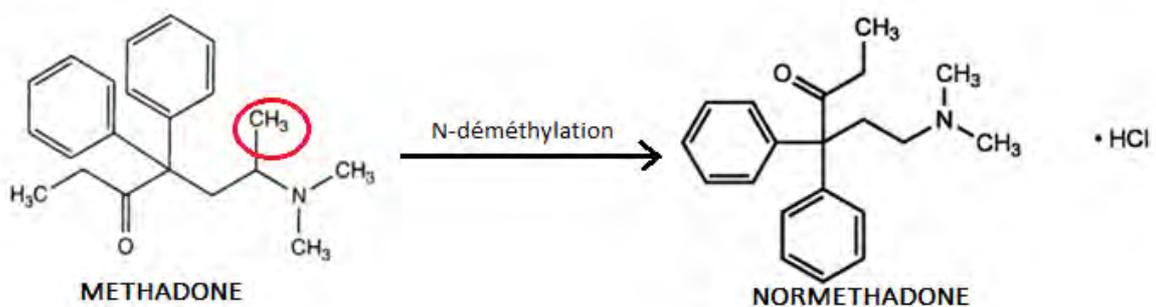


FIGURE 7 : TRANSFORMATION DE LA METHADONE EN NORMETHADONE (57,58)

L'autre voie ne concerne que 2% de la méthadone et donne deux molécules actives pharmacologiquement : « méthadol » et « norméthadol ».

(4) EXCRETION

La voie urinaire est la principale voie d'excrétion. 20% de la dose initiale est excrétée sous forme inchangée dans les urines, et 13% sous la forme de métabolites. La méthadone et ses métabolites sont également excrétés par voie hépatobiliaire où l'on retrouve dans les fèces les mêmes composants que dans les urines : 20 à 40% de la dose initiale s'y retrouve sous la forme métabolisée. Minoritairement, on peut retrouver la méthadone dans la sueur, la salive, les phanères et le lait maternel. (48,54)

g) POSOLOGIES ET MODALITES DE PRISE

Lors de la première administration, le praticien doit s'assurer que son patient n'a pas pris d'opiacés dans les dix heures selon l'AMM, mais 24h minimum sont requises selon la conférence de consensus de 2004 sur les TSO. (53,54)

La méthadone est prise quotidiennement, par voie orale, de préférence le matin.

La première dose administrée se situe entre 20 et 30 mg puis l'adaptation de la posologie doit se faire progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines afin de prévenir les signes de sevrage. Le dosage sera augmenté par paliers de 1 à 3 jours de 5 à 10 mg maximum et cette augmentation ne doit pas dépasser 50% de la dose initiale par semaine. (30)

La dose d'entretien se situe entre 60 et 100 mg journalière en moyenne mais peut être supérieure. L'arrêt du traitement n'est pas conseillé mais possible en baissant progressivement le dosage par paliers de 5 à 10 mg, à un rythme hebdomadaire.

h) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La méthadone est formellement contre-indiqué avec la Naltrexone, suite à de nombreux cas graves de syndromes de sevrage, indiqué par le courrier des Laboratoires Bouchara-Recordati transmis par l'Afssaps le 28 septembre 2011 (59).

Voici les niveaux d'associations résumés sous forme de tableau qui sont contre-indiqués, déconseillés, avec précautions d'emploi ou à prendre en compte (54):

TABLEAU 2 : INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES AVEC LA METHADONE (54)

NIVEAU D'INTERACTION	QUOI ?
CONTRE-INDIQUE	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Morphiniques agonistes – antagonistes</u> (Nalbuphine, Buprénorphine, Pentazocine) et <u>Morphiniques antagonistes partiels</u> (Naltrexone, Nalméfène). → Risque de syndrome de sevrage par fixation compétitive sur les mêmes récepteurs et donc augmentation de l'effet de la méthadone • <u>Torsadogènes</u> (Citalopram, Escitalopram, Dompéridone, Hydroxyzine) → Risque de troubles du rythme ventriculaire (torsade de pointe)
DECONSEILLE	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Antiarythmiques de classe Ia</u>, <u>Antiarythmiques de classe III</u>, <u>Antiparasitaires</u> (Halofantrine, Luméfantrine, Pentamidine, Artémimol, Chlonoquine, Pipéraquline), <u>Macrolides (injectables)</u> (Erythromycine, Spiramycine), <u>Neuroleptiques</u>, <u>Autres</u> (Les arsénieux, Dolasétron IV, Ondansétron IV, Moxifloxacine, Méquitazine, Mizolastine, Prucalopride, Torémifène, Vandétanib, Vincamine IV) → Risque d'allongement de l'intervalle QT et de troubles du rythme ventriculaire (torsade de pointe) • <u>Alcool</u> → Majoration de l'effet sédatif de la méthadone
PRECAUTION D'EMPLOI	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Macrolides</u> (Azithromycine, Clarithromycine, Roxithromycine), <u>Bêta-bloquants</u> (Bisoprolol, Carvédilol, Métoprolol), <u>les médicaments bradycardisants</u> et <u>hypokaliémiants</u> → Risque de troubles du rythme ventriculaire (torsade de pointe) • <u>Fluoroquinolones</u> (Ciprofloxacine, Lévofloxacine, Norfloxacine), <u>Autres</u> (Cimétidine, Fluvoxamine, Voriconazole) → Augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone : risque de surdosage • <u>Les inducteurs enzymatiques</u>, <u>Antiviraux</u> (Amprénavir, Nelfinavir, Bocéprévir), <u>Inhibiteurs de protéases boostés par Ritonavir</u> → Baisse des concentrations plasmatiques de méthadone : risque de syndrome de sevrage • <u>Autres</u> : Alfuzosine, Anagrélide, Bédaquiline, Fluoxétine, Olanzapine → Allongement de l'intervalle QT et risques de troubles du rythme ventriculaire (torsade de pointe) • Télaprévir → Augmentation de l'intervalle QT, baisse des concentrations plasmatiques de méthadone : risque de syndrome de sevrage
A PRENDRE EN COMPTE	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Traitement de substitution nicotinique</u> → Risque de surdosage quand le tabac est remplacé par le traitement substitutif • <u>Autres analgésiques morphiniques</u>, <u>barbituriques</u>, <u>benzodiazépines</u> et <u>apparentés</u>, <u>antitussifs morphine-like</u>, <u>antitussifs morphiniques vrais</u> → Risque de dépression respiratoire, fatale si il y a un surdosage • <u>Autres médicaments sédatifs</u> → Addition des effets déprimeurs du système nerveux central et baisse de la vigilance

i) EFFETS INDESIRABLES (54,60)

La méthadone peut être à risque d'overdoses si le dosage est trop élevé. En effet, pour un enfant ou une personne naïve de la consommation d'opiacés, la méthadone peut être mortelle à partir de 1 mg/kg. Comme rappelé dans la lettre aux professionnels de santé le 20 octobre 2011 sur le bon usage des spécialités METHADONE AP-HP, sirop et gélule : les professionnels de santé dont le pharmacien doivent rappeler au patient que les spécialités de méthadone sirop et gélule doivent donc être tenu hors de la vue et la portée des enfants. Cette dose est également létale pour un adulte peu ou non dépendant aux opiacés. Les symptômes de ce surdosage sont l'apparition d'un myosis, une bradypnée, une bradycardie, un œdème pulmonaire, une somnolence, une apnée. Le principal risque c'est l'apparition d'une dépression respiratoire avec une dépression du système nerveux central, pouvant entraîner le coma puis le décès.

Lorsque le traitement par la méthadone vient d'être instauré, les effets indésirables souvent présents sont : l'euphorie, les vertiges, la somnolence, les nausées et vomissements, la constipation, la sédation, l'hypersudation, la dysurie, ainsi que les œdèmes.

Aux doses normales d'utilisation, les effets indésirables les plus fréquents sont la constipation, les nausées et l'hypersudation.

Pour limiter les risques, la forme gélule a été conceptualisée d'une certaine façon : elle est conditionnée dans un blister sécurisé (child proof) permettant d'éviter l'ouverture par les enfants. De plus, l'Afssaps a demandé de formuler la gélule de façon à ce qu'elle ne puisse pas être injectée par les usagers : en effet, elle contient de la carboxymethylcellulose qui est un gélifiant.

j) CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes (54):

- Insuffisance respiratoire grave
- Enfant de moins de 15 ans
- Hypersensibilité à la méthadone
- Association avec des médicaments contre-indiqués (détaillés ci-dessus dans le tableau n°2)

k) PRECAUTIONS D'EMPLOI

Pour la forme sirop, il faut prendre en compte le pourcentage de saccharose non négligeable (0,6 g de saccharose par mL de sirop) pour les patients diabétiques ou les patients faisant un régime pauvre en sucre. De plus, de l'alcool est également présent à 14 mg

d'éthanol par ml de sirop, ce qui amène à être vigilant lors de la prescription de cette forme à des patients alcooliques.

Les sujets âgés, les femmes enceintes ainsi que les patients atteints de pathologies particulières (asthme, insuffisance respiratoire, rénale ou hépatique grave, insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie, hypertrophie prostatique, épilepsie, diabète) nécessitent une attention particulière. (54)

l) FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE (54)

Il n'y a pas de contre-indication à l'administration de méthadone chez une femme enceinte. Par contre, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en augmentant le dosage pour équilibrer le traitement.

Il faudra être vigilant après l'accouchement, car la consommation chronique de méthadone d'une femme enceinte peut entraîner un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né. Ce sevrage pourra apparaître quelques heures à quelques jours après l'accouchement.

La méthadone passant dans le lait maternel, il faut évaluer le bénéfice/risque avant de décider de l'allaitement. Ce médicament peut diminuer la sécrétion de lait chez la mère allaitante, mais l'allaitement peut aussi prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage si le nouveau-né a été exposé à la méthadone in utéro.

m) PLAN DE GESTION DES RISQUES DE LA FORME GÉLULE (61)

Un plan de gestion des risques national a été mis en place en 2008 pour la forme gélule de la méthadone et comprend :

- **La mise en place de la sécurisation du produit ainsi que son accès :**
 - La sécurisation des blisters « child proof » pour éviter l'ingestion accidentelle par les enfants
 - Les agents gélifiants ajoutés dans la forme gélule
 - Un dosage maximum établi à 40 mg
 - La prescription initiale de la forme gélule est réservée aux médecins de centres spécialisés avec une durée maximale de prescription de 14 jours
 - La délivrance se fait sur la présentation d'une ordonnance sécurisée et la dispensation est fractionnée de 1 à 7 jours.
 - Un protocole de soins entre le médecin traitant, le médecin conseil de la caisse primaire d'assurance maladie et le patient est établi selon le protocole L.324-1 du Code de la Sécurité Sociale.

- **Une surveillance renforcée de pharmacovigilance et pharmacodépendance mis en place par le laboratoire :**
 - Tout effet indésirable grave ou abus grave doit être déclaré immédiatement à l'ANSM (anciennement l'Afssaps)
 - Un bilan doit être transmis mensuellement à l'ANSM avec les cas de pharmacovigilance et pharmacodépendance, le nombre de patients traités, les informations sur le mésusage et la substitution

- **En partenariat avec l'InVS, l'ANSM a mis en place une surveillance renforcée de pharmacovigilance, pharmacodépendance et toxicovigilance**

- **Une étude observationnelle de cohorte** a été mise en place par le laboratoire commercialisant la méthadone gélule pour observer les patients qui passent de la forme sirop à la forme gélule

- **Un plan de communication envers les professionnels de santé et les patients prenant la forme gélule de la méthadone a été établi :**
 - Une lettre d'information leur a été envoyée concernant les informations sur la mise sur le marché, le bon usage et les risques d'utilisation
 - Une lettre d'accompagnement est donnée au patient lors de première prescription ou première délivrance pour les informer du risque de mésusage de ce médicament
 - Des revues ont également diffusé les informations sur le bon usage de ce médicament. (61)

Ce plan de gestion des risques est en évolution vers un nouveau plan en cours de validation, qui sera bientôt accompagné d'un livret pour les patients traité par méthadone (62).

2. LA BUPRENORPHINE

L'AMM de la BHD a été obtenu le 31 juillet 1995 et la disponibilité en pharmacie de ville le 19 février 1996. La buprénorphine est très utilisée en France. Son service médical rendu a été qualifié d'important dans l'indication du traitement de substitution aux opiacés, par la commission de la transparence (renouvellement d'inscription du 6 décembre 2017).

a) FORMES COMMERCIALISEES

Cette molécule proche de la morphine est commercialisée en France sous la forme « buprénorphine chlorhydrate » en comprimé sublingual. Le Subutex®, princeps de la molécule est disponible à différents dosages :(63)

- **SUBUTEX® 0,4 mg**
- **SUBUTEX® 2 mg**
- **SUBUTEX® 8 mg**



FIGURE 8 : PHOTO DES FORMES SUBUTEX® COMPRIMEES (55)

Le Subutex® est génériqué depuis 2006, et est présenté sous différentes spécialités :

- **BUPRENORPHINE 0,4 mg** : Laboratoires ARROW, BIOGARAN, CRISTERS, EG, MYLAN, SANDOZ, TEVA.
- **BUPRENORPHINE 1 mg** : Laboratoires ARROW, MYLAN, SANDOZ, TEVA.
- **BUPRENORPHINE 2 mg** : Laboratoires ARROW, BIOGARAN, CRISTERS, EG, MYLAN, SANDOZ, TEVA.
- **BUPRENORPHINE 4 mg** : Laboratoires ARROW, MYLAN, SANDOZ, TEVA.
- **BUPRENORPHINE 6 mg** : Laboratoires ARROW, MYLAN, SANDOZ, TEVA.
- **BUPRENORPHINE 8 mg** : Laboratoires ARROW, BIOGARAN, CRISTERS, EG, MYLAN, SANDOZ, TEVA.



FIGURE 9 : PHOTO DES FORMES BUPRENORPHINE GÉNÉRIQUE COMPRIMÉES (55)

b) INDICATIONS

Le Subutex® et ses génériques sont indiqués dans le « **traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d’une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique** ». (64)

Il est prescrit chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans.

c) STRUCTURE CHIMIQUE

La buprénorphine est le chlorhydrate de 21-cyclopropyl-7α-[2-hydroxy-3,3-diméthyl-2butyl]-6,14endo-éthano-6,7,8,14-tétrahydrooripavine et a pour formule C₂₉H₄₂ClNO₄ :

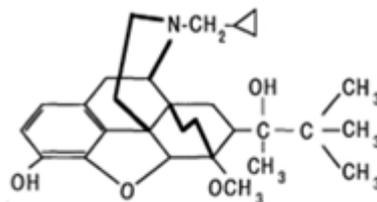
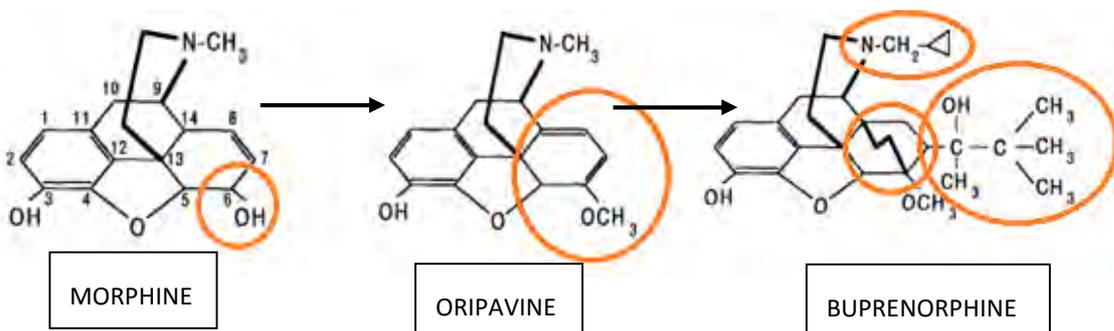


FIGURE 10 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA BUPRENORPHINE (65)

Elle est obtenue à partir de la structure pentacyclique de la morphine, avec pour intermédiaire l’oripavine :

FIGURE 11 : TRANSFORMATION DE LA MORPHINE A LA METHADONE (65)



Pour passer de la morphine à l'oripavine, un radical méthoxyle (O-CH₃) remplace l'hydroxyle de la morphine en position 6. De plus, la double liaison des carbones C7-C8 est déplacée à C6-C7, et une nouvelle double liaison est créée en C8-C14. Puis, pour obtenir la buprénorphine à partir de l'oripavine, il y a formation d'un hexacycle entre les carbones C6 et C14, une chaîne latérale est ajoutée au carbone C7, et un radical cyclopropyle est ajouté sur la chaîne latérale. (65)

d) *MECANISME D'ACTION ET EFFETS PHARMACOLOGIQUES*

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu aux opiacés et un antagoniste des récepteurs kappa. Le fait que ce soit un agoniste partiel, diminue le risque de dépression centrale et particulièrement sur la fonction cardio-respiratoire. On a donc une marge thérapeutique plus large mais qui peut être diminuée dans certains cas, en cas d'association avec des benzodiazépines par exemple. La buprénorphine est décrite comme étant « 30 fois plus puissante chez l'homme que la morphine » sur le système nerveux central (65).

e) *PHARMACOCINETIQUE (64,65)*

(1) ABSORPTION

L'absorption par voie orale est faible car la buprénorphine subit un effet de premier passage important et donc une transformation. C'est pourquoi l'administration se fait par voie sublinguale, même si on ne connaît pas bien sa biodisponibilité par cette voie on l'estime entre 15 et 30%. 90 minutes après l'absorption du comprimé par voie sublinguale, la concentration plasmatique est à son maximum et complète après 5 heures. Mais, elle est soumise à des variations inter et intra-individuelles importantes.

(2) DISTRIBUTION

La distribution se fait rapidement et la demi-vie de la buprénorphine est de 2 à 5 heures. La buprénorphine se lie aux protéines plasmatiques fortement à hauteur de 96%. Elle est distribuée principalement dans le cortex, l'hypothalamus, le noyau strié, l'hippocampe, le mésencéphale, la moelle et le foie.

On retrouve un volume de distribution pour la buprénorphine de 150 à 190 litres, plus élevé que celui de la méthadone (50 à 100 litres) et la morphine (15 à 30 litres).

(3) METABOLISATION

La Buprénorphine subit une transformation au niveau de l'intestin grêle et du foie. Elle est N-désalkylée en position 14 et glucuroconjugée.

On obtient donc pour métabolite la N-désalkylbuprénorphine qui a une activité faible en tant qu'agoniste μ .

(4) ELIMINATION

La demi-vie d'élimination est assez longue : elle peut être de 20 à 25 heures. Cela s'explique par le caractère lipophile de la buprénorphine et par le fait qu'elle soit en partie réabsorbée.

Son élimination se fait par voie fécale principalement (70%) sous forme inchangée et sous forme de métabolites, et donc minoritairement par voie urinaire pour les deux formes également (30%).

f) POSOLOGIES ET MODALITES DE PRISE (53,64)

La voie d'administration de la buprénorphine est sublinguale : le patient doit mettre le comprimé sous la langue pendant 5 à 10 minutes. Il est conseillé notamment de boire un peu d'eau avant la prise afin d'humidifier la bouche et faciliter la dissolution du comprimé.

Si le traitement est initié pour une dépendance à l'héroïne ou un autre opiacé y compris la méthadone, on commence le traitement dès que les premiers signes de sevrage apparaissent à l'arrêt de la prise d'opiacé. Si cette condition n'est pas respectée, le risque est de précipiter un syndrome de sevrage chez ce patient, la buprénorphine ayant une affinité supérieure à celle de la majorité des opiacés.

À l'instauration du traitement, la posologie initiale se situe entre 0,8 mg et 4 mg par jour en une seule prise. Mais selon la conférence de consensus de 2004 sur les TSO, la dose initiale en réalité est supérieure à l'AMM et se situe plutôt entre 4 mg et 8 mg par jour (53). Il est conseillé pendant cette période, que le patient soit suivi quotidiennement avec une délivrance quotidienne afin de vérifier l'observance ainsi que le bon usage du médicament par voie sublinguale.

Les doses sont augmentées progressivement par paliers de 1 à 2 mg jusqu'à obtenir la dose minimale efficace.

La posologie d'entretien est de 8 mg par jour en général, mais il peut être nécessaire chez quelques patients d'avoir des doses plus importantes, allant jusqu'à 16 mg par jour posologie maximale possible.

g) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (64)

Les associations formellement contre-indiqués avec la prise de buprénorphine sont :

- **Méthadone** : la compétition de fixation entre la méthadone et la buprénorphine sur les récepteurs cibles entraîne la survenue d'un syndrome de sevrage
- **Analgésiques morphiniques de palier III** : le risque est le même qu'avec la méthadone
- **Naltrexone et Nalméfène** : antagonistes des récepteurs aux opiacés, leur association avec la buprénorphine pourra entraîner la survenue d'un syndrome de sevrage.

En ce qui concerne les associations déconseillées :

- **Analgésiques de palier II** (Tramadol, codéine, dihydrocodéine) : de même qu'avec la méthadone et les analgésiques morphiniques de palier III, on a un risque de syndrome de sevrage, par fixation compétitive sur les mêmes récepteurs
- **Ethylmorphine** : on a le même phénomène qu'avec les analgésiques de palier II
- **Alcool** : risque de dépression centrale lors de l'association avec la buprénorphine

Les associations nécessitant des précautions d'emploi sont notamment les **benzodiazépines** et les **autres dépresseurs du système nerveux central** : ils risquent de potentialiser la dépression du système nerveux central. Les associations à prendre en compte sont également avec les **inhibiteurs du CYP3A4** (augmentation de la concentration de la buprénorphine), ainsi que les **inducteurs du CYP3A4** (baisse de la concentration de la buprénorphine). On adaptera donc la posologie de la buprénorphine en conséquence lors des associations avec ces inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4.

h) EFFETS INDESIRABLES (64)

Les effets indésirables les plus fréquents sont les effets du syndrome de sevrage comme l'insomnie, les céphalées, les nausées, la transpiration excessive. On observe fréquemment des vomissements ou une constipation chez les patients.

La buprénorphine peut également induire des troubles psychiatriques chez le patient (état anxieux, agitation, nervosité et dans de rares cas des hallucinations).

Le potentiel de dépendance est relativement faible du fait que c'est un agoniste partiel, ce qui justifie que la buprénorphine ne soit pas un stupéfiant.

Parmi les effets indésirables fréquemment rapportés, on peut aussi observer des spasmes musculaires, une hypotension orthostatique, une somnolence et des vertiges, une dysménorrhée chez les femmes ainsi que des leucorrhées.

En cas de surdosage, on observera une sédation, un myosis, une hypotension, des nausées et des vomissements, et plus grave une dépression respiratoire pouvant entraîner le décès. Des cas de décès imputables à la buprénorphine par dépression respiratoire sont rapportés la plupart du temps associé à des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres opiacés.

i) CONTRE-INDICATIONS (64)

Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Insuffisance respiratoire grave
- Insuffisance hépatique sévère
- Enfant de moins de 15 ans
- Hypersensibilité à la buprénorphine
- Intoxication alcoolique aiguë ou *délirium tremens*
- Association avec des médicaments contre-indiqués (détaillés ci-dessus)

j) PRECAUTIONS D'EMPLOI (64)

La buprénorphine, par son action de dépression centrale doit être utilisée avec précaution chez les asthmatiques ou les insuffisants respiratoires.

Chez l'insuffisant hépatique, on s'expose à des concentrations de buprénorphine plus élevées que chez un sujet sain, du fait de la métabolisation hépatique subite de la buprénorphine. Ces patients doivent donc être surveillés plus attentivement afin d'éviter un surdosage et une diminution posologique sera parfois nécessaire. De plus, la prise de buprénorphine chez des patients atteints d'hépatite virale, peut accentuer le processus de destruction du foie, ceci pouvant être fatal.

Concernant les patients ayant une insuffisance rénale, une modification posologique ne sera pas nécessaire sauf en cas d'insuffisance rénale sévère.

k) FEMME ENCEINTE ET ALLAITANTE (64)

On peut utiliser la buprénorphine lors d'une grossesse, mais une adaptation de la posologie sera nécessaire. Un syndrome de sevrage chez le nouveau-né peut survenir quelques heures à quelques jours après la naissance en raison de l'imprégnation pendant la grossesse. Les signes cliniques les plus fréquemment observés sont une perturbation de l'alimentation, des cris, un sommeil perturbé, une irritabilité, des tremblements, une hypertonie, une myoclonie et des convulsions.

Pendant l'allaitement, seulement une infime quantité de buprénorphine passe dans le lait maternel. L'allaitement ne permet pas de prévenir la survenue du syndrome de sevrage chez le nouveau-né, car les quantités passant dans le lait sont trop faibles.

3. LA SUBOXONE®

Ce médicament disponible depuis 2012 est une association de BHD et de Naloxone. L'objectif est de prévenir le mésusage lié à l'injection, la Suboxone® n'étant pas efficace après injection. (66)

a) FORMES COMMERCIALISEES

La Suboxone® est composée de buprénorphine sous la forme « buprénorphine chlorhydrate » et de Naloxone sous la forme « Naloxone chlorhydrate ». Elle est commercialisée en comprimé sublingual et sous deux dosages différents :

- **SUBOXONE® 2 mg/0,5 mg** : Buprénorphine 2 mg / Naloxone 0,5 mg
- **SUBOXONE® 8 mg/2 mg** : Buprénorphine 8 mg / Naloxone 2 mg

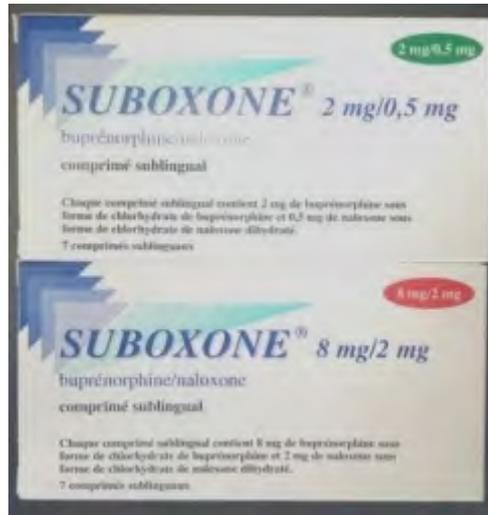


FIGURE 12 : PHOTO DES FORMES SUBOXONE COMPRIME (55)

b) INDICATIONS

La Suboxone® est indiquée dans le « traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique. La naloxone est un composant destiné à empêcher le mauvais usage du produit par voie intraveineuse ». (67)

Ce médicament est prescrit chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 15 ans.

c) STRUCTURE CHIMIQUE

La Suboxone® est composée de buprénorphine et naloxone. La naloxone est le chlorhydrate de N-allyl-noroxymorphone et a pour formule C₁₉H₂₁NO₄ :

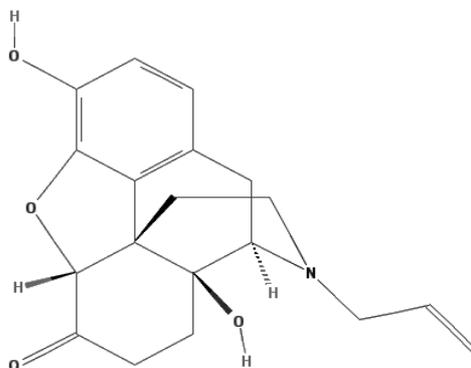


FIGURE 13 : STRUCTURE CHIMIQUE DE LA NALOXONE (68)

Pour la structure de la buprénorphine, se référer précédemment dans la partie structure chimique de la buprénorphine.

d) MECANISME D'ACTION ET EFFETS PHARMACOLOGIQUES

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs μ et la naloxone est un antagoniste de ces récepteurs. Quand la naloxone est administrée par voie orale ou sublinguale, elle subit un effet de premier passage hépatique. Alors que par voie veineuse elle se fixera sur les récepteurs μ . La Suboxone® administrée par voie sublinguale n'aura que la molécule de buprénorphine d'efficace. (69)

*e) SIMILITUDES ET DIFFERENCES ENTRE LES SPECIALITES
SUBOXONE® ET SUBUTEX® (69)*

La Suboxone® a la même législation que la spécialité Subutex®, la même forme galénique et voie d'administration, la même prise unique journalière, les mêmes modalités d'instauration et de suivi de traitement, les mêmes effets indésirables et contre-indications.

La Suboxone® n'est disponible qu'en deux dosages différents.

Elle a un gout de citron lors de la prise par voie sublinguale, ce qui rend la prise plus agréable qu'avec le Subutex® qui peut être très amer.

Le schéma posologique à l'instauration est le même avec une dose initiale de 2 à 4 mg de buprénorphine dès lors que les signes de manque apparaissent. Mais, la posologie maximale journalière de la buprénorphine de la Suboxone® en France est supérieure à celle du Subutex® : 24 mg contre 16 mg respectivement. Le Subutex® est contraint à une prise journalière, ce qui n'est pas forcément le cas avec la Suboxone® : en effet, trois schémas thérapeutiques différents s'offrent à cette association buprénorphine-naloxone :

- Une prise quotidienne
- Une prise tous les deux jours avec une dose double quotidienne : c'est-à-dire qu'un traitement par le Subutex® au dosage de 8 mg par jour, correspondra à 16 mg de Suboxone® tous les deux jours
- Une prise trois fois par semaine : par exemple, une prise le lundi, le mercredi et le vendredi. La dose du lundi et du mercredi étant double et la dose du vendredi étant triple, sans dépasser 24 mg par jour.

Ces deux dernières modalités ne pourront être mises en place que lorsque le patient sera bien stabilisé avec une prise quotidienne.

On évitera la prescription au cours de la grossesse par manque de données.

4. LE SULFATE DE MORPHINE (66,70)

Le sulfate de morphine (Skénan®, Moscontin®, Actiskénan®) ne possède pas d'AMM dans le traitement de la dépendance aux opiacés, mais on le retrouve parfois prescrit dans la dépendance aux opiacés dans le cadre de la « circulaire Girard ». Cette circulaire du 27 juin 1996 publiée par la Direction générale de la santé, permet la prescription du sulfate de morphine en cas d'échec de traitement par BHD ou méthadone ou de contre-indications à leur utilisation.

Depuis 2011, on observe une augmentation de la consommation de Skénan® hors du contexte de prise en charge. En effet, la « pénurie » d'héroïne en Europe entraîne une dégradation de sa pureté. L'héroïne devient moins attractive et les usagers consomment par défaut le sulfate de morphine. Le sulfate de morphine a une image positive de drogue car c'est un médicament qui n'aura donc pas de produits de coupe. L'attractivité du sulfate de morphine résulte également en un prix moins élevé que l'héroïne.

C'est le Skénan® LP en gélules qui est la spécialité la plus détournée. Les gélules sont ouvertes et le principe actif extrait est injecté.

Ce sulfate de morphine est consommé par des jeunes de 20 à 30 ans déjà polyusagers et injecteurs dans une situation sociale difficile. Il est consommé également par des personnes plus âgées en difficulté avec leur traitement de substitution et plus particulièrement avec la méthadone. Prescrit pour être consommé par voie orale et consommé tel quel par certains, le sulfate de morphine est aussi injecté, sniffé ou fumé.

La prescription de sulfate de morphine est faite dans le cadre :

- d'un suivi d'un traitement de dépendance,
- d'un traitement de substitution associé à un traitement de la douleur,
- d'un passage d'usage de sulfate de morphine à la méthadone.

Malgré ces faits émergents depuis plusieurs années, on observe que la prescription de ces analgésiques majeurs dans l'indication de substitution aux opiacés reste faible, même s'il est difficile de l'évaluer compte tenu de l'indication d'AMM dans la douleur.

5. AVANTAGES BHD VS METHADONE (30)

La BHD est un agoniste partiel et expose à un risque de surdosage moindre comparé à la méthadone. En effet, le profil de sécurité de la BHD serait supérieur à la méthadone avec un nombre d'overdoses divisé par 10. La buprénorphine peut entraîner une dépression respiratoire lorsque la consommation est associée aux benzodiazépines ou à l'alcool ou à d'autres dépresseurs centraux.

La buprénorphine crée également une sédation moins importante. De plus, Le syndrome de sevrage semblerait moins long et moins pénible avec la BHD.

Et enfin, la prescription et la délivrance de la BHD est moins contraignante et nécessite un contrôle moins important. Socialement, la BHD est mieux acceptée que ce soit pour le patient ou l'entourage.

6. LA NALOXONE : ANTIDOTE DES OVERDOSES AUX OPIACES

La Naloxone est antagoniste pur des récepteurs aux opiacés. Elle est administrée en IV lors d'overdoses ou par voie nasale depuis peu, et permet d'antagoniser les effets liés aux morphinomimétiques dont la méthadone. Si la Naloxone est administrée seule chez un patient n'ayant pas reçu de morphinomimétiques, elle n'a aucune action pharmacologique.

Elle a une efficacité moindre lorsqu'il s'agit de prendre en charge une dépression respiratoire lié à la buprénorphine ou aux fentanylloïdes du fait de leur forte affinité pour les récepteurs mu, il est donc impératif d'avoir une prise en charge médicale après l'administration. (71)

a) FORMES COMMERCIALISEES

Elle est commercialisé seule ou en association. Sous sa forme seule, elle est commercialisée sous la forme de « chlorhydrate de naloxone anhydre » en solution injectable et en solution pour pulvérisation nasale (71):

- **NARCAN® 0,4 mg/ml en solution injectable** et ses génériques :
 - NALOXONE AGUETTANT 0,4 mg/ml en solution injectable
 - NALOXONE MYLAN 0,4 mg/1 ml en solution injectable en ampoule

- **NALSCUE® 0,9 mg/0,1 ml** en solution pour pulvérisation nasale

b) LE NARCAN (72)

Le Narcan® dispose d'une AMM depuis le 24 octobre 1977.

C'est un médicament sur la liste I et doit donc bénéficier d'une prescription médicale pour pouvoir être délivré.

Le Narcan® et ses génériques sont indiqués dans :

- « le traitement des dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques en fin d'intervention chirurgicale à but thérapeutique ou diagnostique,
- le diagnostic différentiel des comas toxiques
- le traitement des intoxications secondaires à des morphinomimétiques,
- et la confirmation de la non-dépendance aux opiacés chez le toxicomane sevré, depuis suffisamment longtemps comme préalable éventuel à la mise en route d'un traitement par un antagoniste morphinique de longue durée d'action. »(72)

Utilisé en anesthésie, la dose administrée en I.V. sera de 1 à 2 µg/kg. En réanimation dans le diagnostic différentiel des comas toxiques, une ampoule à 0,4 mg/1 ml est injectée par voie I.V et s'il n'y a pas de modifications cliniques c'est qu'il n'y a pas d'intoxication à des morphiniques. Pour traiter les intoxications aux morphinomimétiques, la dose initiale injectée est de 0,4 à 2 mg de chlorhydrate de Naloxone, puis augmenté de 0,1 mg progressivement jusqu'à un retour à une ventilation normale. Et enfin, dans le cas d'une confirmation d'une non-dépendance aux opiacés chez un toxicomane sevré, on injecte 0,2 mg dans un premier temps et s'il n'y a aucune réaction après 2 à 3 minutes, une nouvelle injection de 0,6 mg est faite, etc... : s'il n'y a pas de syndrome de sevrage, on peut débiter le traitement par le chlorhydrate de Naltrexone.

Les effets indésirables qui peuvent être observés se manifestent lors d'administration de doses trop fortes chez des patients qui ont eu des morphinomimétiques : frissons, hyperventilation, vomissements, agitation ou encore anxiété. A très forte dose, on peut voir des cas d'hypertension artérielle ou d'œdème pulmonaire favorisés par des antécédents cardio-vasculaires.

Concernant les interactions médicamenteuses, l'association de Naloxone est à risque avec les médicaments sédatifs où les risques de dépressions du système central peuvent s'additionner. L'association est déconseillée avec l'alcool et à prendre en compte avec les barbituriques et les benzodiazépines où le risque de dépression respiratoire est majoré.

La seule contre-indication est l'hypersensibilité à la Naloxone, il faut également faire attention et prendre en compte les patients qui ont des risques cardio-vasculaires.

c) LE NALSCUE : UN MEDICAMENT RECENT



FIGURE 14 : PHOTO DU NALSCUE (73)

Le Nalscue® a obtenu son AMM le 28 juillet 2017 après une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) de cohorte débuté le 5 novembre 2015 (73).

L'entrée en vigueur de l'AMM est effective le 8 janvier 2018. N'étant pas listé il peut être délivré sans prescription médicale, comme pendant l'ATU, par les établissements de santé, les CSAPA, les unités sanitaires pénitentiaires ainsi que les centres qui ont une équipe mobile de soins aux personnes dans une situation précaire. A compter du 8 janvier, les CAARUD peuvent désormais délivrer le Nalscue® s'ils sont formés et qu'ils ont signé une convention avec un CSAPA ou un pharmacien titulaire d'officine pour s'en procurer, selon l'article D3121-33-4 du Code de la Santé Publique. La convention ainsi établie doit être envoyée à l'ARS de la région concernée (74,75).

L'évaluation du Nalscue® n'est pas terminée, il manque son agrément aux collectivités ainsi que les informations sur le remboursement éventuel, les pharmacies d'officines ne peuvent donc pas à ce jour délivrer de Nalscue®.

Ce médicament est indiqué dans le « *traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes (tels que héroïne, morphine, codéine, oxycodone, méthadone, buprénorphine), caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée* » chez les adultes et les enfants ayant un âge égal à 1 mois ou plus (du à la présence d'alcool benzylique) (76).

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés lors d'administration du Nalscue sont des effets indésirables cardiovasculaires (hypotension, hypertension, tachycardie, trouble du rythme cardiaque) chez des patients qui ont des antécédents cardiovasculaires ou si l'administration se fait en même temps qu'un médicament qui a des effets indésirables cardiovasculaires également. Des signes de sevrage peuvent également apparaître si l'inhibition des effets morphiniques est trop brutale.

Il peut être utilisé chez la femme enceinte. Cependant, chez les enfants une surveillance médicale d'au moins 24 heures après l'administration de Nalscue est nécessaire

car il y a un risque de syndrome de sevrage plus important que chez l'adulte lors de la levée des effets morphiniques.

La conduite à tenir face à un patient ayant eu une intoxication aux opiacés, lors de l'administration de Nalscue, est la suivante :

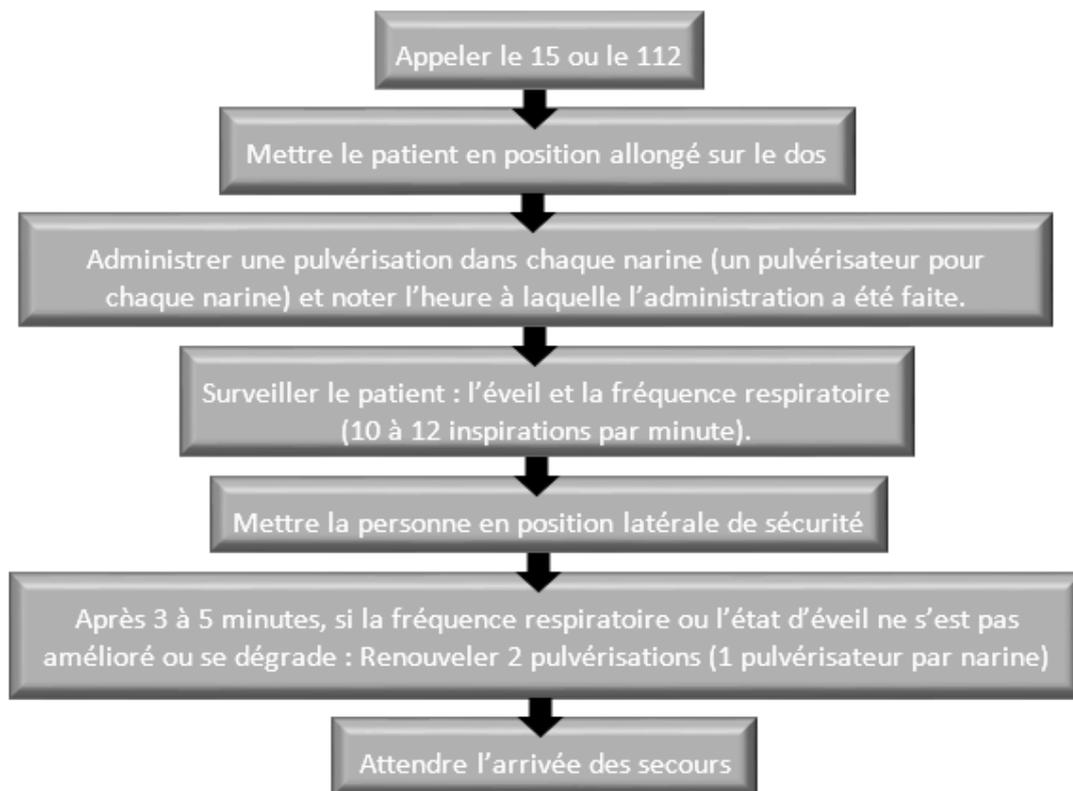


FIGURE 15 : CONDUITE A TENIR POUR L'ADMINISTRATION DE NALSCUE (77)

Le patient sera ensuite surveillé pendant plusieurs heures en milieu hospitalier et en unité de soins intensifs si le cas est aggravé.

F. CADRE REGLEMENTAIRE : PRESCRIPTION ET DELIVRANCE
(53,54,64,78)

TABEAU 3 : CADRE REGLEMENTAIRE DE LA METHADONE ET LA BUPRENORPHINE (53,54,64,78)

	<i>Méthadone®</i>	<i>Subutex® et génériques, Suboxone®</i>
<i>Prescripteur initial</i>	Médecin exerçant en CSAPA ou services hospitaliers spécialisés (relai en ville possible)	Tout médecin
<i>Liste</i>	Stupéfiant	Liste I assimilé stupéfiant (règles de prescription et délivrance des stupéfiants)
<i>Durée de prescription</i>	<u>Sirop</u> : 14 jours <u>Gélule</u> : 28 jours	28 jours
<i>Ordonnance</i>	Ordonnance sécurisée Prescription en toutes lettres Nom de la pharmacie obligatoire	
<i>Délai de présentation</i>	3 jours	3 mois
<i>Fractionnement</i>	7 jours, sauf mention particulière par exemple « délivrance en une fois » ou « délivrance quotidienne »	
<i>Renouvellement</i>	Interdit	
<i>Chevauchement</i>	Interdit, sauf si mention expresse	
<i>Suivi du traitement</i>	<u>Sirop</u> : relai ou renouvellement en ville possible <u>Gélule</u> : en relai d'un traitement de Méthadone® Sirop stabilisé depuis au moins un an	Tout médecin

1. QUI PEUT PRESCRIRE LES MEDICAMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES ?

Contrairement à la buprénorphine qui peut être prescrite par tout médecin, la méthadone doit être prescrite initialement par un médecin exerçant en CSAPA ou par un médecin hospitalier lors d'une hospitalisation ou d'une consultation.(79)

Un relai en ville est possible pour la prescription de la méthadone, selon certaines conditions :

- Le patient doit avoir une posologie de méthadone stabilisée et être capable de gérer son traitement de façon autonome
- Les dosages urinaires effectués doivent être négatifs aux opiacés
- Le primo-prescripteur doit établir une ordonnance de délégation permanente qui indique le nom du médecin de ville relais
- Il est conseillé que le patient reste en contact avec son primo-prescripteur en cas de : dysfonctionnement du système de prise en charge, si le patient souhaite passer sous la forme méthadone gélule, si le médecin de ville rencontre un problème dans la modification de posologie...

La méthadone peut être prescrite pour une durée maximale de 14 jours pour la forme sirop, et jusqu'à 28 jours pour la forme gélule. Cependant, le passage de la forme sirop à gélule ne peut se faire qu'après un an de substitution et stabilisation sous la forme méthadone sirop. Cette forme gélule ne peut être initialement prescrite que par un médecin du CSAPA ou de services hospitaliers spécialisés, donc un patient suivi par son médecin de ville devra de retour se rendre vers son centre de primo-prescription. Ensuite, le retour vers un médecin de ville est possible en suivant les mêmes modalités décrites ci-dessus. Avant 2011, la forme gélule nécessitait une obligation de renouvellement semestriel dans les centres primo-prescripteurs, ce qui n'est plus le cas depuis.

2. LES REGLES DE PRESCRIPTION DES MEDICAMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES

La prescription est établie sur une ordonnance sécurisée étant donné que la méthadone est un stupéfiant et que la buprénorphine suit une partie de la réglementation des stupéfiants.

Cette prescription doit respecter les règles de l'ordonnance sécurisée, selon l'article Art E. 5132-3 du Code de la santé publique : nom prénom, sexe, date de naissance, comme illustré sur le tableau 3.

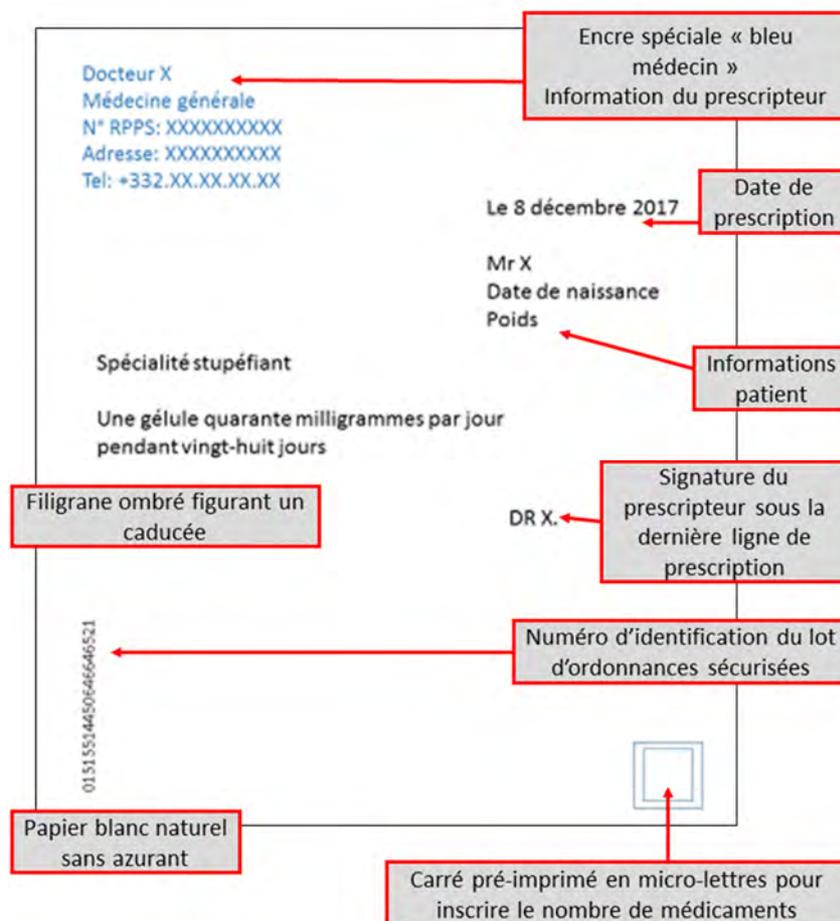


FIGURE 16 : REGLES DE PRESCRIPTION D'UNE ORDONNANCE SECURISEE

Le praticien indique le nom de la spécialité ainsi que son dosage. La prescription doit se faire en toutes lettres, et le praticien doit indiquer le nombre d'unités par prise et le nombre de prises. Le nom de la pharmacie, choisi par le patient, et contactée par le médecin prescripteur, doit figurer sur l'ordonnance, que ce soit pour la méthadone ou la BHD (L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale). De plus, selon l'article R. 5132-30 du Code de la Santé Publique, la durée de prescription est indiquée, ne pouvant pas dépasser les 28 jours voire diminuée selon les médicaments (80). Il faut noter aussi que le nombre de lignes de médicaments prescrits sur l'ordonnance doit être indiqué dans le carré pré-imprimé en micro-lettres en bas à droite.

3. LES REGLES DE DELIVRANCE DES MEDICAMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES

En ce qui concerne la méthadone, le patient doit présenter son ordonnance sous 3 jours à la pharmacie suite à la date de prescription ou suivant la dernière fraction délivrée. Selon l'article R. 5132-33 du Code de la Santé Publique, si ce délai est dépassé le pharmacien ne peut pas exécuter l'ordonnance dans sa totalité, il déconditionne en ne délivrant que la

quantité de traitement restant à courir (33). Pour la buprénorphine, l'ordonnance doit être présentée dans un délai de 3 mois après sa rédaction.

La délivrance par la pharmacie de buprénorphine et méthadone est fractionnée par périodes de 7 jours, sauf si le médecin le précise sur l'ordonnance. Un accord entre le patient et la pharmacie peut être convenu pour une délivrance fractionnée inférieure à 7 jours.

Le renouvellement et le chevauchement sont interdits sauf si une mention est expressément écrite par le médecin pour ce dernier, mais cela doit rester exceptionnel.

Le pharmacien doit conserver une copie de l'ordonnance pendant 3 ans, en remettant au patient l'original qui en est sa propriété.

G. MODALITES DU SEVRAGE : INSTAURATION DE TRAITEMENT ET SUIVI DU PATIENT (30,51,54)

Le tableau 4 présente la prise en charge des patients dépendants aux opiacés selon le Vidal Reco.

TABLEAU 4 : PRISE EN CHARGE DE LA DEPENDANCE AUX OPIACES, VIDAL RECO (81)

Dépendance aux opiacés récente mineure	Dépendance aux opiacés majeure	Dépendance aux opiacés majeure avec des troubles psychiatriques sévères et une grande précarité
Aide au sevrage	<p>1) Le patient est mis sous BHD haut dosage:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Induction du traitement</u> : La posologie initiale est de 4 à 8 mg (dose supérieure à l'AMM) à prendre une seule fois par jour par voie sublinguale ➤ <u>Evaluation 24 à 48h après</u> : On recherche la posologie optimale → pendant les 2 premières semaines, on augmente de 2 à 4 mg tous les 1 à 3 jours ➤ <u>Stabilisation après 1 à 2 semaines</u> : La BHD est à la posologie de 8 à 12 mg par jour, avec pour posologie maximale de 16 mg par jour <p>2) Suivi du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Bilan Biologique</u> : sérologie VIH/VHC, bilan hépatique, ASAT, ALAT, gamma GT ➤ <u>Consultations</u> : hebdomadaires ou à un autre rythme selon le cas <p>3) Maintien, changement ou sevrage planifié du TSO</p>	<p>1) Le patient est mis sous Méthadone</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Induction du traitement</u> : Le patient prend la forme Méthadone sirop dans un premier temps dans un CSST (centres spécialisés de soins aux toxicomanes) ➤ <u>Adaptation posologique et évaluation</u> <p>2) Suivi du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ <u>Bilan Biologique</u> : sérologie VIH/VHC, bilan hépatique, ASAT, ALAT, gamma GT ➤ <u>Consultations</u> : hebdomadaires ou à un autre rythme selon le cas <p>3) 1 an après, si le patient est stabilisé :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Relai par Méthadone sous la forme gélule à discuter

1. LE DIAGNOSTIC DE L'ADDICTION ET LES RECHERCHES DE COMORBIDITES (30)

Le diagnostic de l'addiction ou trouble de l'usage est posé à l'aide des critères de diagnostiques du DSM. Ce diagnostic se fait sur l'entretien médical avec le patient, des possibles dosages urinaires d'opiacés et éventuellement des informations données par l'entourage du patient.

Le médecin recherche s'il existe des comorbidités psychiatriques comme les troubles anxieux et dépressifs qui sont les plus fréquents ainsi que les troubles psychotiques.

Les comorbidités somatiques sont également recherchées, notamment les pathologies infectieuses telles que le VIH ou VHC et celles qui justifieront d'une adaptation de posologie (insuffisance respiratoire, rénale et/ou hépatique).

De plus, le médecin évalue la consommation quantitative du ou des opiacé(s) consommés ainsi que la fréquence et le mode d'administration pratiqué.

2. EXPLIQUER LES OBJECTIFS DU TRAITEMENT AU PATIENT

Il est nécessaire d'informer le patient dès le départ sur les objectifs du traitement. Les informations sur le suivi dans un établissement de santé ou dans un CSAPA, les objectifs de la substitution, la recherche de toxiques urinaires, la dangerosité du traitement etc... permettent d'améliorer l'adhésion du patient, de diminuer le mésusage et d'améliorer l'efficacité de la prise en charge.

L'entourage du patient peut y être sensibilisé tout comme le patient, et donc être un bon soutien psychologique, ce qui améliorera la compréhension et l'observance.

De plus, il est important d'expliquer que ce traitement s'installe dans la durée : de plusieurs années à 10 ans ou parfois plus. L'arrêt du traitement n'est pas l'objectif principal. Il est souvent rapporté que la durée du traitement doit à minima être aussi longue que celle de la consommation antérieure.

3. INSTAURATION DU TRAITEMENT

Que ce soit pour la méthadone ou la buprénorphine, le dosage sera adapté jusqu'à ce que le craving et les signes de manque disparaissent.

Avant toute chose, le médecin recherche s'il existe des interactions médicamenteuses entre le MSO et les médicaments ou substances pris par le patient (alcool, benzodiazépines, inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques...).

Concernant la méthadone, le médecin prescrira un dosage urinaire avant d'instaurer le traitement. Cette recherche servait à l'origine à s'assurer que le patient ne bénéficie pas de plusieurs suivis avec une prescription de méthadone. Aujourd'hui, elle a plus pour objectif de vérifier la consommation d'opiacés avant la prescription.

Le patient est informé des signes de surdosage afin qu'il puisse réagir rapidement à la prise de contact avec un professionnel de santé en cas d'apparition de ces signes.

Au début, pour adapter les dosages, le médecin voit le patient quotidiennement puis de façon hebdomadaire.

La collaboration du pharmacien est indispensable tout au long du parcours de soin du patient sous TSO notamment en début de traitement afin de l'accompagner lors de la délivrance quotidienne : il est un soutien important pour le patient.

4. MODALITES DE DELIVRANCE

La délivrance quotidienne et la prise du traitement sur le lieu de délivrance (en centre ou en pharmacie) peuvent constituer un cadre bénéfique et sécurisant pour le patient, notamment en début de traitement. Pour cela, le patient doit être d'accord et l'accepter, ainsi que le pharmacien qui délivre le traitement étant donné que ce protocole nécessite du temps.

5. SUIVI MEDICAL ET CLINIQUE

En début de traitement, les rendez-vous sont généralement plurihebdomadaires. Les premières semaines sont très importantes pour mettre en place une relation de confiance entre le patient et les professionnels de santé. Les professionnels doivent surveiller l'apparition éventuelle de signes de sous ou surdosage. Un travail pluridisciplinaire se met alors en place entre les médecins, pharmaciens et autres professionnels de santé.

Les rendez-vous deviennent hebdomadaires ou pluri-mensuels quand le patient est bien stabilisé. Mais, dans certains cas les rendez-vous peuvent être plus fréquents même après quelques mois ou années de traitement.

6. SUIVI BIOLOGIQUE

Le suivi biologique ultérieur par dosage urinaire de substances se fait au cas par cas et ne consiste pas à contrôler le comportement du patient, mais est utile pour évaluer objectivement si la prise en charge est bonne et adapter le traitement si besoin. Les substances pouvant être analysées pendant le suivi du patient sont : la méthadone, les opiacés naturels et de synthèse, la cocaïne, l'amphétamine, les dérivés amphétaminiques, le cannabis, le LSD, l'alcool...

Un bilan hépatique est fait avant toute instauration de traitement, puis la fonction hépatique est contrôlée régulièrement lors du suivi.

III. IMPACT DE LA POLITIQUE DE REDUCTION DES RISQUES

A. RESULTATS ATTENDUS DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (53)

Les objectifs de la substitution se situent à un niveau individuel et à un niveau populationnel.

Tout d'abord, les traitements substitutifs aux opiacés ont comme objectif pour le patient d'avoir une meilleure santé et de retrouver un statut social correct. En termes de santé, l'objectif est la modification du comportement addictif et la diminution des risques de comorbidités notamment infectieuses. Au niveau social, cela consiste à avoir accès à un logement stable, un accès à une couverture sociale, de permettre une insertion sociale et professionnelle, d'avoir une qualité de vie meilleure pour le patient ainsi que pour son entourage.

En termes de santé publique, on attend une diminution du nombre de décès et de la morbidité liés à la consommation de drogues par une diminution des overdoses, ainsi que la baisse du nombre de consommateurs d'héroïne et des risques liés à la pratique des injections et de sniff la concernant. De plus, on attend un meilleur traitement des infections associées et de la prévention de celles-ci (hépatites, vih, tuberculose). Et enfin, les TSO ont pour but d'améliorer la prise en charge des comorbidités psychiatriques (anxiété, dépression...), de voir des issues de grossesse plus favorables.

Pour finir, l'impact sur l'économie nationale est très attendu. Notamment, on attend une baisse du trafic et de la délinquance, une diminution du nombre d'incarcérations en lien avec les usages de drogues, une baisse des montants de prise en charge et du coût social, une limitation du développement de l'économie parallèle et l'amélioration du rapport coût/bénéfice.

B. RESULTATS OBTENUS PAR LES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES

Depuis la mise sur le marché de la méthadone et de la BHD, l'accès à ces TSO s'est largement étendu. En effet, le nombre de patients traités a été multiplié presque par dix, d'environ 18 500 patients sous BHD en 1996 et 2 700 sous méthadone, nous estimons aujourd'hui en France à 180 000 le nombre de patients sous TSO (3).

En 2004, la moitié des patients traités ont une situation sociale satisfaisante en termes d'accès à un logement et de revenus. On note également que la délinquance a baissé : de 17

00 infractions à la législation des stupéfiants pour l'héroïne avant les TSO à 5 000 en 2003. (53)

La mise en place de la réduction des risques a permis tout d'abord une réduction de la mortalité consécutive à des overdoses avec l'héroïne : divisé par plus de cinq entre 1994 et 2002. De plus, on note un effondrement de l'usage d'injection intraveineuse, de 70 à 80 % avant les TSO contre 14 à 20 % en 2003. (53)

La morbidité a également diminuée : on observe une baisse du nombre de personnes contaminées par le VIH, en partie lié à l'instauration des TSO. Plus de patients ont par ailleurs accès au traitement de l'hépatite C. La politique de réduction des risques en France a eu un impact plus positif sur la réduction de transmission du VIH que du VHC, mais de 2004 à 2011 l'enquête coquelicot montre un fléchissement important d'usagers de drogue atteint du VHC (37,53).

La baisse de la séroprévalence du VHC de 2004 à 2011 montré dans l'enquête Coquelicot reflète l'impact de la politique de réduction des risques. En effet, sur 1462 usagers de drogues en 2004, l'enquête Coquelicot montre que 6 usagers de drogues sur 10 sont contaminés par le VHC, et 1 usager de drogues sur 10 est contaminé par le VIH. Dans l'enquête de 2011, sur 1568 usagers de drogues, 44% sont contaminés par le VHC et toujours 1 usager de drogue sur 10 est contaminé par le VIH (35,37). L'hépatite C étant la seule maladie virale chronique à pouvoir être guérie, les espoirs sont présents quant à l'éradication de ce virus. Aujourd'hui, 90% des patients guérissent après 12 semaines de traitement. Mais cela nécessite de continuer les actions de prévention et particulièrement dans le monde de la toxicomanie.

Pour finir, l'instauration des TSO a impacté positivement sur le coût social selon la conférence de consensus de 2004, en terme de coûts judiciaires d'incarcérations, de police et gendarmerie, de sida et de surdoses.

C. LES LIMITES DES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACES : VERS UNE DERIVE DES CONSOMMATIONS

Malgré un large accès des TSO, des inégalités pèsent. En effet, certaines zones géographiques n'ont pas suffisamment de prescripteurs de MSO et de pharmacies les délivrant, et parfois même des départements n'ont pas de centre de soins spécialisés pour les toxicomanies (CSAPA ou CAARUD). (53)

Le 1^{er} février 2018, le bilan de 9 ans de suivi a été présenté à la *Commission des Stupéfiants et Psychotropes*. De 2008 à 2017, le nombre de patients traités par méthadone augmente mais il y a également une augmentation du nombre de patients hospitalisés et l'obtention illégale ne cesse de croître (9,7% des consommateurs de méthadone en 2016, contre 5,9% en 2008). Ce qui est encore plus inquiétant, c'est que pendant la dernière année

de suivi, le nombre de personnes naïves ou occasionnelles consommant de la méthadone augmente, le nombre de comas profonds suite à une overdose parmi les patients traités également, ainsi que le nombre de tentatives de suicide. (82)

Le risque principal des MSO est le décès par surdosage, augmenté par la consommation associée de benzodiazépines ou d'alcool. L'OFDT révèle dans le tableau de bord des traitements substitutifs aux opiacés, qu'en 2015 un patient sous TSO sur 5 a été hospitalisé (42). Concernant les décès, l'enquête DRAMES (Décès en relation avec les médicaments et les substances) de 2015 révèle que 41% des décès par surdoses sont liés aux MSO et que la majorité de ces décès sont liés à la consommation de méthadone : 31% pour la méthadone vs 10% pour la buprénorphine (42). Ces décès sont 4,5 fois plus importants que ceux liés à l'héroïne, et 6 fois plus que ceux imputables à la BHD (66). Ces chiffres interrogent sur la dangerosité de la méthadone et ses limites d'utilisation. Les restrictions actuelles de prescription et de délivrance sont-elles suffisantes et adéquates à l'évolution de notre société?

On observe également depuis quelques années un mésusage dans la consommation des TSO et plus particulièrement pour la BHD. En effet, la BHD est utilisée principalement en injection intraveineuse lors de mésusage avec les complications qui l'accompagnent : détresse respiratoire et surdosage, infections locorégionales et systémiques. De plus, le marché parallèle se développe, induisant ainsi des primodépendances aux MSO. (42)

Nous nous intéressons dans la partie suivante aux spécificités du mésusage qui se développe depuis quelques années maintenant.

IV. TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX OPIACÉS ET USAGES DETOURNÉS

A. LES MODALITÉS DE MÉSUSAGE OBSERVÉS CHEZ LES PATIENTS SOUS TSO (83)

Le mésusage observé chez la population consommatrice de MSO peut être une porte d'entrée dans l'addiction aux opiacés ou évoluer ensuite vers une prise en charge médicale.

Il concerne principalement la BHD où le mode d'administration recommandé est la prise par voie sublinguale. Cependant, on observe des modes d'obtention variés (noir, troc, entourage...) et des consommations par d'autres voies : inhalation, sniff, ou injection.

L'inhalation consiste à consommer la BHD sous forme de cigarette : le patient broie le comprimé afin d'en obtenir une poudre et il mélange cela avec du tabac pour créer sa cigarette. Les motivations des usagers sont d'avoir un effet « shoot » et également de passer plus inaperçu avec la BHD caché dans la cigarette. De plus, des usagers évoquent une rentabilité au niveau financier du fait qu'un seul comprimé de 8mg peut donner 3 cigarettes. (83)

Le sniff et l'injection de BHD sont deux pratiques qui peuvent créer des dommages considérables sur la santé du patient. Les patients utilisent cette voie d'administration afin de créer un effet « shoot » et il est rapporté notamment pour la voie nasale une baisse d'anxiété ainsi qu'une levée des inhibitions.

Des personnes utilisent la BHD en autosubstitution dans le but de gérer un manque lié le plus souvent à la prise d'héroïne. La BHD peut atténuer des douleurs liées à un syndrome de sevrage.

Les personnes qui utilisent ces modes d'administration peuvent être des personnes en sous-dosage. En effet, si les doses de BHD prescrites sont insuffisantes, certains patients gèrent le manque en augmentant la biodisponibilité du produit par d'autres modes d'administration. On retrouve également ce mésusage chez des personnes ayant des comorbidités psychiatriques et des personnes qui ne sont pas sous traitement substitutif aux opiacés et qui considèrent la BHD comme une drogue.

L'OFDT révèle dans son tableau de bord des TSO qu'en 2016 dans les CSAPA, parmi les usagers de BHD où c'est la BHD qui pose le plus de problème ou est à l'origine de la prise en charge :

- 39% la consomment par voie orale,
- 27% par injection,
- 27% par sniff,
- Et une minorité, 5% par voie inhalée fumée.

Depuis 2009, les pratiques des voies orale, inhalation et sniff augmentent mais l'utilisation de la voie injectable tend à diminuer. (42)

Nous allons nous intéresser à ce mésusage à partir de l'enquête OPPIDUM dans la partie suivante.

B. LE MESUSAGE DES TSO EN CHIFFRES : L'ENQUETE OPPIDUM 2016 DANS LES PAYS DE LA LOIRE (84)

1. QU'EST-CE QUE L'ENQUETE OPPIDUM ? (85)

L'enquête OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est menée dans toute la France par les 13 centres d'addictovigilance et existe au niveau national depuis 1995.

Elle se déroule chaque année en octobre pendant 4 semaines et a pour principaux objectifs d'effectuer une pharmacosurveillance et une veille sanitaire des substances psychoactives.

C'est une enquête pharmacoépidémiologique, transversale, annuelle et nationale.

Les patients interrogés sont des patients qui ont consommé une ou des substances psychoactives (excluant le tabac et l'alcool) la semaine avant l'enquête et qui ont un abus, une dépendance ou sont sous Traitement de Substitution aux Opiacés.

Les lieux de l'enquête sont : les CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), les CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues), les consultations jeunes consommateurs, les équipes hospitalières de liaison, les unités de soins en milieu carcéral et les consultations ou hospitalisations pour la prise en charge des addictions.

Les objectifs de l'enquête sont :

- De pouvoir expliquer plus facilement les abus
- De connaître ce qui est pratiqué actuellement en matière de consommation des substances psychoactives
- De savoir les modalités d'usage des médicaments de substitution aux opiacés
- D'évaluer l'abus et la pharmacodépendance aux substances psychoactives
- De connaître les consommations dans des milieux particuliers comme les CAARUD ou en milieu carcéral.

Au final, les données des enquêtes permettent d'informer et de sensibiliser les professionnels de santé et les centres de soins. Nous allons nous intéresser aux résultats de Nantes de l'enquête OPPIDUM 2016, centre OPPIDUM des Pays de la Loire.

2. DESCRIPTION DES PATIENTS AYANT PARTICIPES A L'ENQUETE

330 sujets ont participé à l'étude et la moyenne d'âge de ces patients est de 35,4±9,3 ans (de 18 à 82 ans).

La première substance psychoactive consommée par les patients est majoritairement le cannabis (82,1%), suivi de l'héroïne (6,7%) puis des solvants (2,1%) et des drogues de synthèse-Phénéthylamines (2,1%). Seulement 2 patients ont signalé la BHD comme 1^{er} produit consommé.

Pour la majorité des patients, c'est l'héroïne et le cannabis le 1^{er} produit qui a entraîné une dépendance, suivi de la BHD en 3^{ème} position concernant seulement 10 patients (3%).

Concernant la consommation de MSO au moment de l'enquête, dont les résultats sont illustrés dans la figure suivante : 26,4% des patients sont sous BHD (Subutex® et génériques) le jour de l'enquête, sachant que 1,2% d'entre eux prennent de la BHD hors protocole. Pour la méthadone (sirop et gélule), 51,5% des patients interrogés en prennent lors de l'enquête, dont 1,5% hors protocole. Et pour finir, 1,2% des patients prennent de la Suboxone® et sont tous sous protocole.

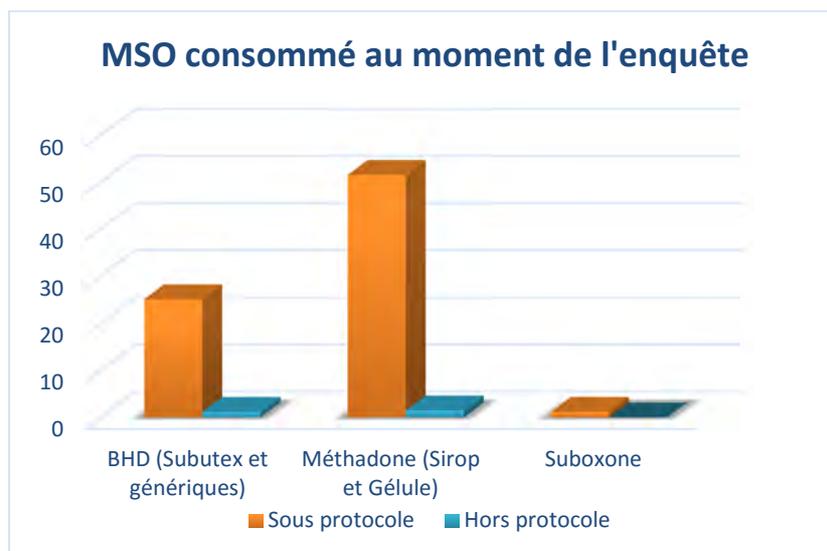


FIGURE 17 : MSO CONSOMME AU MOMENT DE L'ENQUETE

3. 1ER MSO UTILISE PAR LES PATIENTS

Parmi les 330 patients, 75,2% ont précisé quel était le premier MSO consommé (protocole ou non) et la moyenne d'âge de la première consommation est de 25,7±6,9 (de 14 à 53 ans). Parmi eux, la BHD était en première position (76,2%), puis la méthadone (17,3%), la Suboxone® (2,4%) et pour le restant ce sont le Néocodion®, le Temgésic®, le Skénan® et le Diantalvic®.

En comparant l'âge des sujets au moment de l'enquête en 2016 et l'âge de la consommation du 1^{er} MSO, il ressort une ancienneté de la prise du 1^{er} MSO en moyenne de **9,6±7,0 ans**.

Parmi tous les sujets, 77,6% (n=256) consomment un MSO dans le cadre d'un protocole :

- Protocole Méthadone : 165 patients (64,5%)
- Protocole Buprénorphine haut dosage : 83 patients (32,4%)
- Protocole Suboxone® : 4 patients (1,6%)
- Autre Protocole = Skenan : 4 patients (1,6%)

Nous allons nous intéresser au pourcentage du 1^{er} MSO consommé en fonction du MSO pris actuellement sous ou hors protocole, illustré dans la figure suivante :

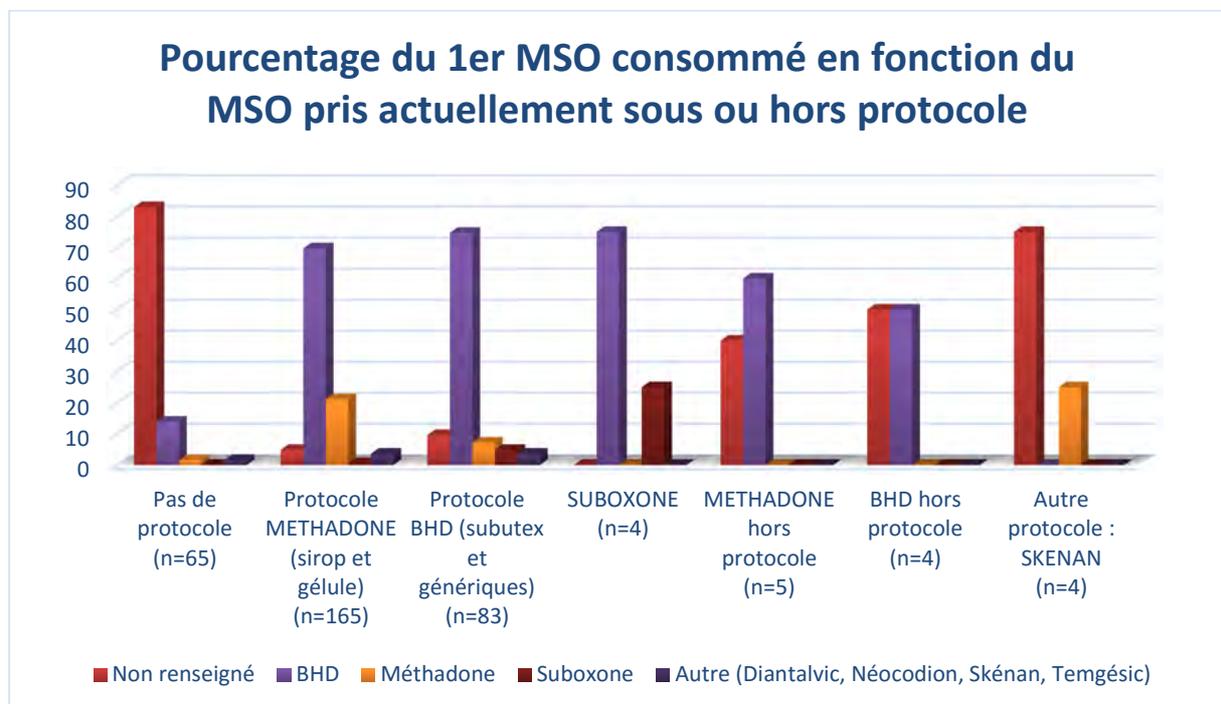


FIGURE 18 : POURCENTAGE DU 1^{ER} MSO CONSOMME EN FONCTION DU MSO PRIS ACTUELLEMENT SOUS OU HORS PROTOCOLE

On remarque que parmi les personnes actuellement sous protocole méthadone, BHD ou Suboxone®, le 1^{er} MSO consommé au cours de leur vie est la buprénorphine majoritairement : 69,7% (n=115) des patients sous un protocole méthadone, 74,7% (n=62) des patients sous un protocole BHD et 75% (n=3) des patients sous un protocole Suboxone®.

Les personnes qui ne prennent pas de MSO actuellement n'ont pas répondu à la question de quel a été le 1^{er} MSO consommé au cours de leur vie à hauteur de 83% (n=54), cependant parmi ceux qui ont répondu on retrouve majoritairement là aussi la BHD comme 1^{er} MSO consommé pour 13,85% (n=9) des patients.

60% (n=3) des patients prenant actuellement de la méthadone hors protocole ont consommé pour la première fois la BHD, aucun n'a déclaré avoir consommé de la BHD en 1^{er} MSO. Concernant la BHD prise actuellement hors protocole, la moitié des patients (n=2) ont consommé pour la première fois de la BHD, l'autre moitié de la méthadone.

4. FOCUS PATIENT SOUS PROTOCOLE METHADONE ET BUPRENORPHINE

Dans le tableau qui suit, nous allons présenter les données socioéconomiques des patients qui sont sous protocole méthadone ou buprénorphine lors de l'enquête :

TABLEAU 5 : DONNEES SOCIOECONOMIQUES DES PATIENTS SOUS PROTOCOLE METHADONE ET BUPRENORPHINE

	Méthadone sous protocole (n=165)	Buprénorphine sous protocole (n=83)
<i>Sexe</i>	Masculin : 79% (n=128) Féminin : 21% (n=34)	Masculin : 81,7% (n=67) Féminin : 18,3% (n=15)
<i>Vie en couple</i>	30,9% (n=51)	28,9% (n=24)
<i>Activité professionnelle</i>	33,5% (n=54)	36,6% (n=30)
<i>Logement stable</i>	84,7% (n=133)	85,4% (n=70)
<i>Niveau d'études</i>	Primaire : 3,1% (n=5) Cap/Bep : 59,9% (n=97) Bac : 25,9% (n=42) Supérieur : 11,1% (n=18)	Primaire : 1,2% (n=1) Cap/Bep : 52,5% (n=42) Bac : 30% (n=24) Supérieur : 16,2% (n=13)
<i>Ressources économiques</i>	Grande Précarité : 4,9% (n=8) Précarité avec compensation sociale : 58% (n=94) Revenus réguliers : 37% (n=60)	Grande Précarité : 3,7% (n=3) Précarité avec compensation sociale : 52,4% (n=43) Revenus réguliers : 43,9% (n=36)

On remarque que les patients sous MSO au moment de l'enquête sont en majorité des hommes, sans activité professionnelle et célibataires pour la plupart. Ils ont majoritairement un logement stable. Leur niveau d'étude est pour plus de la moitié un niveau Cap/Bep, et de 25% à 30% environ un niveau Bac. Une minorité a un niveau faible (primaire) et fort (études supérieurs) d'étude. Et enfin, on constate que les ressources économiques des patients sont majoritairement précaires avec une compensation sociale.

5. PARTICULARITE DE LA FORME GALÉNIQUE DE BHD CONSOMMÉE

On observe parmi les patients sous BHD, une surreprésentation de la forme Subutex® princeps (41%), ce qui peut amener la discussion sur le mésusage connu et pratiqué par certains patients qui consiste en l'injection de la buprénorphine. Les données de répartition des formes galéniques de BHD consommées sont détaillées dans le graphique suivant :

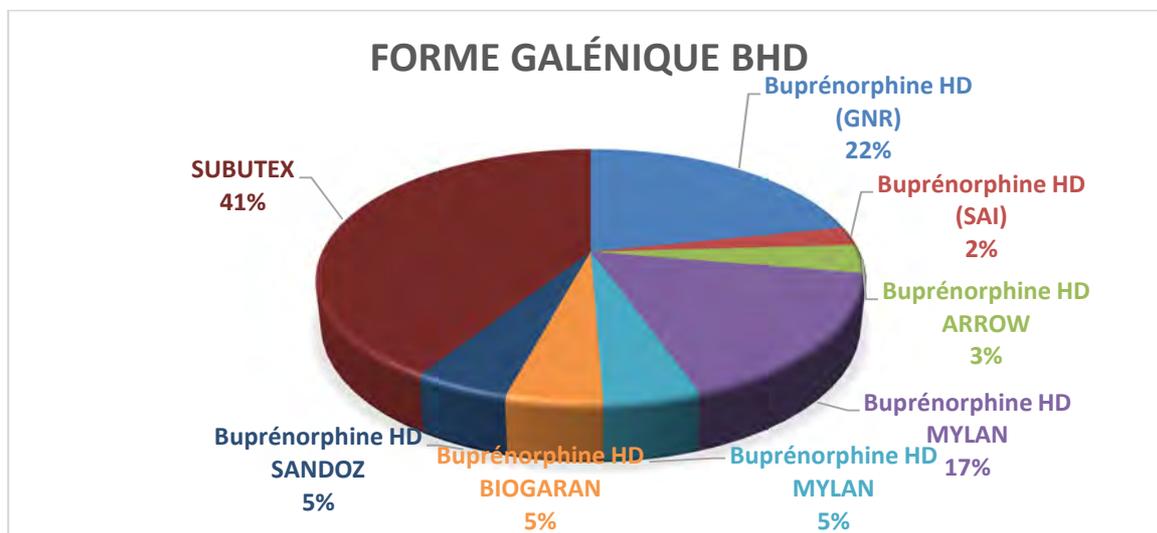


FIGURE 19 : FORME GALÉNIQUE DE BHD CONSOMMÉE PARMI LES PATIENTS TRAITÉS ACTUELLEMENT DANS L'ENQUÊTE

6. CONSOMMATION ASSOCIÉE À LA PRISE DE MSO

Nous allons détailler maintenant quelles sont les consommations de substances psychoactives associées à la prise de MSO, illustrées dans la figure suivante :

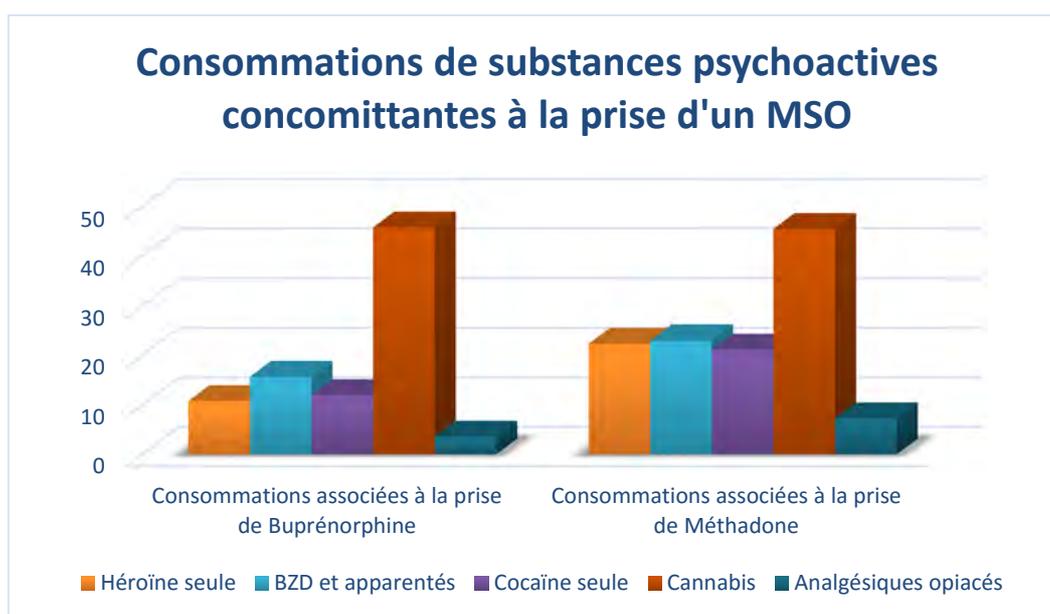


FIGURE 20 : CONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES CONCOMITANTE À LA PRISE D'UN MSO

Un patient donné peut avoir répondu à la consommation de plusieurs substances concomitantes à la prise du MSO, donc nous nous retrouvons avec un pourcentage supérieur à 100% concernant la méthadone (119,4%).

Les consommations associées à la méthadone ont tendance à être supérieures par rapport à celles associées à un traitement substitutif aux opiacés par buprénorphine.

On remarque qu'un peu moins de la moitié des patients sous buprénorphine (45,8%, n=38) ou méthadone (45,5%, n=75) consomment en plus de leur MSO, du cannabis.

Certains patients sous traitement substitutif aux opiacés consomment encore des opiacés. En effet, 10,8% (n=9) des patients sous buprénorphine, et 22,4% (n=37) des patients sous méthadone, consomment de l'héroïne. Ainsi que 3,6% (n=3) des patients sous buprénorphine et 7,3% (n=12) des patients sous méthadone consomment des analgésiques opiacés.

On sait que l'association de benzodiazépines à la prise d'un MSO augmente le risque de surdosage, or 15,7% (n=13) des patients sous BHD en consomment ainsi que 23% (n=38) des patients sous méthadone.

7. CONDUITES ASSOCIEES

Les conduites associées à la prise d'un MSO sont détaillées dans le tableau suivant :

TABLEAU 6 : CONDUITES ASSOCIEES A LA PRISE DE MSO

	Méthadone sous protocole (n=165)	Buprénorphine sous protocole (n=83)
<i>Tabac</i>	93,3% (n=152)	90,4% (n=75)
<i>Dépendance alcoolique</i>	26,1% (n=43)	23,5% (n=19)
<i>Usagers de substances par voie IV</i>	15,8% (n=26)	13,3% (n=11)
<i>Usagers de substances par voie nasale</i>	26,1% (n=43)	37,3% (n=31)
<i>Usagers de substances par voie inhalée (hors cannabis)</i>	10,3% (n=17)	7,2% (n=6)

Les consommations problématiques associées à la prise de MSO ont tendance à être supérieures avec la méthadone que la buprénorphine. Cependant, 37,3% des patients sous buprénorphine versus 26,1% des patients sous méthadone, consomment des substances par voie nasale. Cette différence peut notamment s'expliquer par le risque de mésusage de la buprénorphine par voie nasale, ce que l'on ne retrouve pas avec la méthadone du fait de sa galénique.

Globalement :

- 31,7% des patients prenant un MSO consomment des substances problématiques par voie nasale
- 14,6% des patients prenant un MSO consomment des substances problématiques par voie IV
- 8,75% des patients prenant un MSO consomment des substances problématiques par voie inhalée (hors cannabis)

8. DUREE DE PRISE DU MSO

Aucune recommandation n'est émise à ce jour concernant la durée de traitement des MSO, nous allons décrire les durées de prise des TSO des patients inclus dans OPPIDUM.

Le graphique ci-dessous présente le pourcentage de patients sous méthadone ou buprénorphine en fonction du début de consommation de leur MSO.

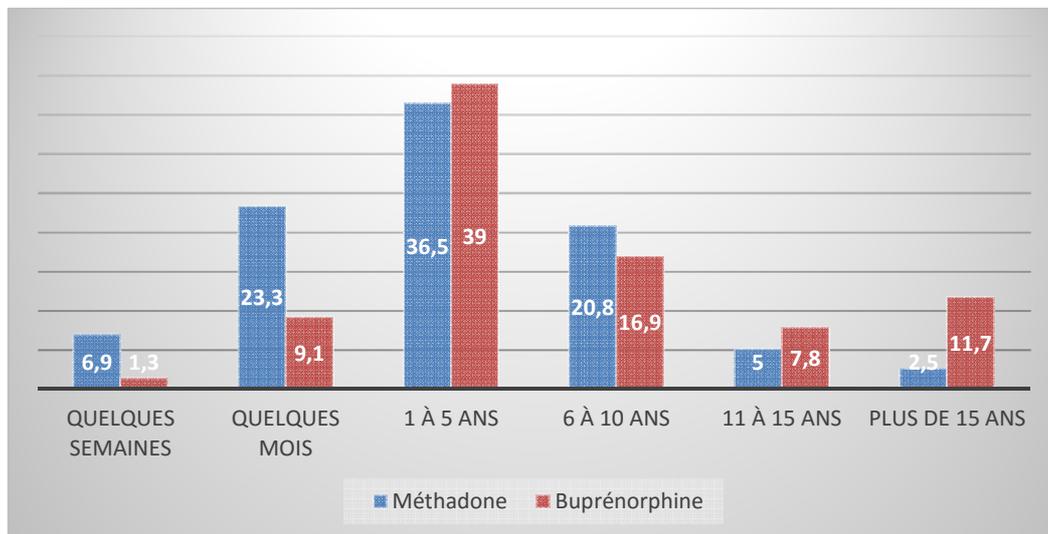


FIGURE 21 : DEBUT DES CONSOMMATIONS DU MSO (METHADONE OU BUPRENORPHINE) EN %

La majorité des patients ayant répondu à l'enquête a commencé à prendre un médicament substitutif aux opiacés il y a 1 à 5 ans : 39% (n=30) des patients sous buprénorphine et 36,5% (n=58) des patients sous méthadone.

Il faut noter que 5% (n=8) des patients sous méthadone et 14,3% (n=11) des patients sous buprénorphine ont dit consommer leur MSO depuis quelques années mais sans précision.

On observe une tendance à ce que plus de patients sous buprénorphine (11,7%, n=9) que sous méthadone (2,5%, n=4) consomment leur MSO depuis plus de 15 ans.

9. VOIE D'ADMINISTRATION DU MSO

Les résultats suivants, illustrés dans le prochain tableau, décrivent le mésusage des MSO concernant la voie d'administration pratiquée par ces patients :

TABLEAU 7 : VOIE D'ADMINISTRATION DU MSO

	Méthadone sous protocole (n=165)	Buprénorphine sous protocole (n=83)
<i>Voie orale</i>	98,8% (n=160/162)	85,7% (n=66/77)
<i>Voie inhalée (fumée)</i>	0	1,3% (n=1/77)
<i>Voie nasale (sniffé)</i>	0,6% (n=1/162)	27,3% (n=21/77)
<i>Voie IV</i>	1,2% (n=2/162)	10,4% (n=8/77)

85,7% des patients sous buprénorphine disent l'utiliser par voie orale, ce qui veut dire que 14,3% ne l'utilisent pas du tout par la voie d'utilisation indiquée dans l'AMM. Plus d'1/4 disent consommer la buprénorphine par voie nasale, environ 10% par voie IV, et une plus faible partie par voie inhalée.

10. MODALITES DE CONSOMMATION DU MSO

TABLEAU 8 : MODALITES DE CONSOMMATION DU MSO

	Méthadone sous protocole (n=165)	Buprénorphine sous protocole (n=83)
<i>Augmentation depuis 6 mois</i>	26,7% (n=43/161)	27,3% (n=21/77)
<i>Produit obtenu illégalement</i>	15,2% (n=25/165)	11,1% (n=9/81)
<i>Prise concomitante d'alcool</i>	16,7% (n=27/162)	14,3% (n=11/77)

Plus d'1/4 des patients ont augmenté leur consommation de MSO depuis 6 mois, environ 14% d'entre eux obtiennent le produit illégalement et environ 15% consomment de l'alcool concomitamment à la prise du MSO.

C. CONCLUSION

Les résultats de l'enquête OPPIDUM 2016 dans les Pays de la Loire amènent à une réflexion sur le mésusage des médicaments substitutifs aux opiacés exercé par un bon nombre de patients suivi dans un protocole de soin.

Etant en effet plus facile d'accès, on remarque la prédominance de la buprénorphine comme premier MSO consommé sous ou hors protocole.

Nous nous intéressons particulièrement au mésusage à la suite des résultats de cette enquête :

La majorité des patients prennent la forme princeps (Subutex®). Cela peut s'expliquer par le mésusage par certains patients de la voie d'administration de la buprénorphine. La plupart des patients préfèrent le Subutex® car ils ont des craintes quant aux effets indésirables liés à l'injection du générique. (83)

Mais, le Subutex® n'est pas préféré uniquement des personnes pratiquant l'injection de la BHD mais également des personnes qui l'utilisent en inhalation. En effet, la buprénorphine sous sa forme princeps s'effrite plus facilement que sous sa forme générique, facilitant donc la création de la cigarette par l'utilisateur. (83)

Le risque principal du mésusage de la BHD est le risque de décès par surdosage, même s'il est moins important qu'avec les agonistes. Ce risque est majoré par la consommation concomitante de benzodiazépines et d'alcool, or dans l'enquête OPPIDUM environ ¼ des patients sous BHD ou méthadone sont dépendant à l'alcool, et environ 20% consomment des benzodiazépines et apparentés.

Les risques liés à l'inhalation de la BHD sont le risque de craving et l'atteinte à la gorge et aux poumons. Les risques liés à l'injection de la BHD sont les complications vasculaires (thromboses, phlébites) et infectieuses (VIH, hépatites, abcès, septicémie,...). En effet, l'injection de BHD sous sa forme générique semble plus dangereuse que l'injection sous forme princeps (Subutex®), pouvant donner des nécroses au point d'injection. Cela serait dû à la différence de taille des particules des excipients et particulièrement l'amidon de maïs qui peut créer un « syndrome de Popeye ». (83) Ce syndrome donne des gonflements au niveau des mains et des avant-bras.

Des décisions ont été prises antérieurement fin 2014 concernant les excipients dans les génériques de la BHD : le talc et la silice ont été enlevés suite à de nombreux signalements auprès de la pharmacodépendance.

Beaucoup d'efforts sont à faire concernant l'abstinence de produits psychoactifs quand le patient prend un MSO. On a certes observé que pour la majorité des consommations

associées au MSO, c'est le cannabis qui est le plus consommé. Mais environ 10% à 22% des patients sous MSO, consomment de l'héroïne.

Concrètement, plus d'1/3 des patients sous TSO consomment des substances problématiques par voie nasale, environ 15% par voie IV et moins de 10% par voie inhalée (hors cannabis).

C'est un fait inquiétant sachant que le développement des MSO dans la politique de réduction des risques a certes pour objectif d'empêcher le craving lié à la consommation d'opiacés, mais également l'abstinence à court ou moyen terme d'opiacés afin de réduire notamment les risques liés à l'injection : la transmission du Sida, de l'hépatite C...

Encore plus préoccupant, concernant le détournement du mode d'administration et presque essentiellement pour la buprénorphine : plus d'1/4 la consomment par voie nasale (sniffé), environ 10% se l'injectent et une faible partie l'inhalent.

Après plus de 20 ans d'existence des médicaments substitutifs aux opiacés, on s'interroge toujours sur leur durée de prescription optimale dans la mesure où aucune recommandation n'a été émise à ce jour. Dans l'enquête, la majorité des patients (plus d'1/3) est sous traitement substitutif aux opiacés depuis 1 à 5 ans. Mais, on retrouve quand même environ 18% de patients qui prennent leur MSO depuis 6 à 10 ans. Seulement 6,4% le prennent depuis 11 à 15 ans et 7,1% depuis plus de 15 ans, mais cela reste non négligeable. L'interprétation de ces résultats doit être faite avec prudence car le recrutement des sujets dans OPPIDUM se fait majoritairement en structures de soins type CSAPA ou hôpital ; ces structures vont surtout prendre en charge les patients au début de leur traitement puis vont instaurer des relais en médecine de ville. Les patients OPPIDUM ne sont pas représentatifs de l'ensemble des patients sous TSO, notamment ceux dont l'instauration a été faite en médecine générale, ni en terme de médicament prescrit, ni en terme de durée.

V. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA TOXICOMANIE

Les consommations des patients dépendants aux opiacés évoluent : de l'usage de l'opium du pavot aux détournements d'opiacés de synthèse utilisés en thérapeutique, comme le sulfate de morphine ou la codéine. La dispensation des opiacés de synthèse est encadrée par le monopole pharmaceutique, donc les pharmaciens d'officine se retrouvent en première ligne pour veiller à l'absence de trafic de médicaments et de dépendance.

A. LE PHARMACIEN : DE NOMBREUX ATOUTS

Repartis harmonieusement sur le territoire français, les officines au nombre de 33 pour 100 000 habitants (au 1^{er} janvier 2017), sont directement accessibles. En effet, une pharmacie ne peut s'installer que dans certaines conditions pour respecter le maillage territorial. 74 441 pharmaciens sont inscrits à l'ordre en 2016 (86).

Le pharmacien est un professionnel de santé disponible avec de larges horaires d'ouvertures, et un service de garde assurant sa disponibilité aussi bien de jour comme de nuit.

Il oriente si nécessaire, donne des conseils accompagnés d'une délivrance ou non, accompagne le patient dans son parcours de soins.

A l'écoute et compétent, il n'exerce pas de jugement ni de stigmatisation. Le pharmacien exerce un métier de contact humain, empathique et proche de ses patients dont le mot d'ordre est d'aider les patients.

B. RÉGLEMENTATION EN MATIÈRE DE DÉPENDANCE

De nombreux textes en matière de dépendance encadrent la profession du pharmacien : le Code de la Santé Publique et le Code de Déontologie des pharmaciens sont opposables et en sont la base législative et réglementaire. Tout manquement à l'un des deux peut donner lieu à une juridiction disciplinaire du Conseil Régional de l'Ordre des pharmaciens. Les personnes devant respecter ces textes sont rappelées dans l'article R.4235-1 du Code de Déontologie et sont donc : tous les pharmaciens libéraux inscrits à l'Ordre et les étudiants ayant validé leur stage de 6^{ème} année et donc aptes à faire des remplacements. Il est indispensable de connaître et maîtriser ces textes afin d'assurer une prise en charge optimale du patient dépendant.

Le code de déontologie montre que la lutte contre les addictions fait partie des missions du pharmacien, et exige qu'il :

➤ **Lutte contre la toxicomanie :**

Art R.4235-2 « Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage. » (87)

Le rôle du pharmacien est de participer à la prise en charge des patients dépendants, de les accompagner. Il se doit de garantir que le sujet pharmacodépendant reste ou adhère à un parcours de soin. Il doit tenter d'orienter les personnes dépendantes et non intégrées dans un parcours de soin vers des structures adaptées.

➤ **Respecte la confidentialité et le secret médical des patients:**

« Le secret professionnel s'impose à tous les pharmaciens dans les conditions établies par la loi. » (88)

➤ **Ne fasse pas de différences entre les patients :**

Art. R.4235-6 « Le pharmacien doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art. » (89)

Malgré certaines situations difficiles qui peuvent se présenter au quotidien, le pharmacien ne peut pas refuser un patient. Il doit avoir la même qualité de soin et de prise en charge pour tout le monde. En effet, certains pharmaciens peuvent se retrouver devant des situations complexes avec des patients sous traitement substitutif aux opiacés : par exemple la demande d'une avance de médicament car le patient en prend plus qu'il ne faudrait. Le pharmacien doit chercher des solutions à ces situations délicates (sous-dosage, détournement...).

Tout comme le devoir de déclarer les effets indésirables des médicaments, le pharmacien doit aussi déclarer les cas d'abus au CEIP (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté) (90), selon l'article R.5132-114 :

« Tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté ».

En permettant aux CEIP de connaître les pratiques actuelles des sujets dépendants et de connaître les médicaments potentiellement dangereux, le pharmacien participe à l'addictovigilance qui a pour missions principales :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés
- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs,
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes
- La diffusion d'alertes (91)

Le pharmacien, en adressant ses fiches de déclarations au CEIP, est un maillon essentiel et participe donc aux décisions qui seront prises en matière d'abus de substances psychoactives et de pharmacodépendance.

C. LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT DEPENDANT

1. LA DELIVRANCE DU MSO PAR UN PHARMACIEN COMPETENT

La méthadone était au début prescrite et délivrée seulement dans des structures spécialisées. Puis, rapidement avec l'arrivée de la buprénorphine, la prescription des MSO s'est étendue aux médecins généralistes et leur délivrance en officine de ville. Depuis plus de 20 ans, les TSO sont prescrits par les médecins généralistes et dispensés par les pharmacies de ville, à plus de 90% (92).

Dans une démarche de réduction des risques, le pharmacien accompagne les personnes dépendantes aux opiacés tout en respectant leurs choix.

Durant sa formation universitaire, le pharmacien est formé pour accompagner les patients dépendants qu'ils soient traités ou non. Concernant les patients non traités, son rôle sera principalement d'assurer la réduction des risques et de rediriger au mieux ces patients vers des centres de soins ou tout simplement de les informer de ce qui existe en matière de prise en charge de la toxicomanie. Il est sensibilisé aux dangers et aux conséquences des consommations de drogue, à la dépendance aux substances ou aux médicaments dont les opiacés, aux symptômes de sur- et sous-dosage des MSO...

La prise en charge d'un patient prenant un médicament substitutif aux opiacés repose sur plusieurs aspects du métier. Les MSO étant des stupéfiants ou suivant une partie de la réglementation des stupéfiants, la réglementation en découlant pour leur prescription et leur délivrance doit être appliquée avec rigueur. De plus, cette pathologie chronique nécessite un bon suivi du patient et un accompagnement au long cours.

2. LA PLURIDISCIPLINARITE ENTRE LE PHARMACIEN ET LE MEDECIN

Le pharmacien travaille en collaboration avec les autres professionnels de santé et saura et devra garder le secret médical. Le dialogue entre les pharmaciens et les médecins est important et doit être systématique tout au long de la prise en charge du patient sous traitement substitutif aux opiacés :

- Lors de première prescription
- Lorsque le patient n'est pas connu du médecin ou du pharmacien, lors d'un changement/déménagement par exemple
- Lorsqu'il y a un changement de dosage
- Lorsqu'il y a un chevauchement d'ordonnance
- Lorsque le médecin ou le pharmacien rencontre une difficulté avec le patient
- Et pour tout autre motif qui nécessite une concertation

D. ROLE DU PHARMACIEN : EVITER UNE MESURE RADICALE

Depuis quelques mois, malgré des contrôles stricts et la bienveillance qu'apportent les pharmaciens dans leur délivrance, le phénomène du *purple drank* emporte avec lui une décision de l'ANSM de suppression d'exonération des médicaments contenant de la codéine. En effet, la codéine était facile d'accès jusqu'au 12 juillet 2017, délivrée sans ordonnance à l'officine. Les pharmaciens étaient confrontés régulièrement aux demandes douteuses de sirop contre une toux récalcitrante.

Le *purple drank* est un breuvage « maison » composé de sirop de codéine, de prométhazine et de soda (principalement du Sprite®). Cette boisson est née dans le sud des Etats-Unis (Houston, Texas) dans les années 1960-70. Ce n'est que dans les années 1990-2000 que ce phénomène prend de l'ampleur et devient alors un enjeu majeur de santé publique. Le nom de *purple drank* vient du fait qu'aux Etats-Unis le sirop antitussif codéiné comprend un colorant violet, d'autres noms y sont également associés comme : *syrup, sizzurp, lean, the barre, Texas tea...* Les réseaux sociaux, de nombreuses promotions dans des chansons de rappeurs américains, ainsi que des sportifs professionnels, ont contribué à rendre célèbre ce phénomène.(93)(92)

En France, les premiers signalements auprès de l'addictovigilance de l'ANSM, ont commencé en 2013.

En Mars 2016, l'ANSM met en garde les professionnels de santé de l'usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes, à des fins « récréatives » ou de « défonce » (94).

Les composants de cette boisson sont :

- La codéine : c'est un opiacé indiqué dans le traitement de la toux ou des douleurs d'intensité modérée à intense, et est contre-indiqué aux moins de 12 ans.
- La prométhazine : c'est antihistaminique H1 indiqué dans le traitement symptomatique des manifestations allergiques et en cas d'insomnies occasionnelles.

Le dextrométhorphan peut être utilisé également, mais plus rarement.

L'effet recherché est un état de « défonce » lié aux propriétés sédatives des médicaments, un sentiment de toute-puissance, ainsi que des effets hallucinogènes.(93)

La population consommatrice concerne principalement des adolescents mais également de jeunes adultes, et de proportion équivalente entre garçons et filles.

Les symptômes liés à cette consommation, rapportés lors de signalements d'abus au réseau d'addictovigilance sont :

- Des troubles de la vigilance (sommolence)
- Des troubles du comportement (agitation, syndrome confusionnel et délirant)
- Des crises convulsives généralisées

On retrouve également l'association du *purple drank* à d'autres substances comme de l'alcool ou le cannabis, ce qui potentialise les effets, mais induit des intoxications plus nombreuses qui peuvent aboutir à des détresses respiratoires voir des comas.

En 2006, 3,1 millions de personnes aux Etats-Unis déclarent avoir consommé des médicaments antitussifs à des doses supérieures, pour se procurer des sensations fortes.(95)

D'après l'article d'Addictive Behaviors sur le *purple drank*, publié en 2013, sur un total de 2349 étudiants américains pour une moyenne d'âge de 20 ans, 6,5% en avaient déjà consommé (96).

L'ANSM publie le 17 juillet 2017 : « Par arrêté en date du 12 juillet, les conditions d'exonération à la réglementation des substances vénéneuses relatives aux médicaments contenant de la codéine, de l'éthylmorphine, du dextrométhorphan ou de la noscapine, sont supprimées. [...] Cette mesure fait suite à l'identification de nombreux cas d'abus et d'usage détournés de ces médicaments en particulier chez les adolescents et de jeunes adultes. ». (97)

Les médicaments à base de codéine ou d'éthylmorphine sont désormais sur liste II pour la forme sirop, et sur liste I pour les autres formes pharmaceutiques. Ceux à base de dextrométhorphan ou de noscapine sont sur liste I, quel que soit la forme pharmaceutique.

B. ETUDE TSOD : ENQUETE OFFICINALE DANS LES PAYS DE LA LOIRE

I. INTRODUCTION

Dans un contexte de réduction des risques liés à la consommation d'opiacés notamment illicites, les traitements de substitution aux opiacés (TSO) ont été commercialisés il y a un peu plus de 20 ans maintenant. Les deux molécules ayant cette indication en France sont la méthadone et la buprénorphine. De nombreux patients bénéficient ou ont bénéficié de ce traitement. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de chacune des molécules tout comme la Conférence de consensus de la HAS en 2004 ne mentionne de durée de traitement (53). A ce jour, à notre connaissance, il n'existe pas de données rapportant la durée des traitements de substitution chez les patients traités.

Le CEIP-A (Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendance-Addictovigilance) a mis en place une étude dans les officines des Pays de la Loire en collaboration avec les étudiants en 6^{ème} année de pharmacie. Le protocole de cette étude a été soumis au GNEDS (Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé) et validé. J'ai participé à la rédaction du questionnaire ainsi qu'à la réalisation du protocole.

Le protocole soumis au GNEDS est inséré ci-dessous et reprend des notions déjà abordées auparavant dans ce travail.

Cette étude a pour objectif d'évaluer la durée de prise en charge par les traitements substitutifs aux opiacés dans une population de patients venant chercher leur traitement à l'officine.

Il s'agit d'une recherche non interventionnelle, multicentrique, observationnelle, transversale, respectant l'anonymat des patients participants à l'étude.

Les objectifs secondaires de cette étude sont également d'évaluer les facteurs associés à la prise en charge par les traitements substitutifs aux opiacés.

Les données seront issues d'un questionnaire, totalement anonyme, constitué de deux sous-parties : une partie remplie par l'investigateur et l'autre partie complétée avec le patient.

II. PROTOCOLE DE L'ETUDE

A. JUSTIFICATION DE L'ETUDE

1. LA LUTTE CONTRE LA TOXICOMANIE : UN ENJEU MAJEUR

La loi n°70-1320 du 31 décembre 1970 marque un changement dans la lutte contre la toxicomanie en matière de soins et de répression (31). Elle s'inscrit d'un point de vue légal dans la politique française de lutte contre les drogues.

La réduction des risques a été développée dans les années 1980 suite à une épidémie de VIH chez les injecteurs d'héroïne. Elle concerne les risques :

- **Somatiques** : VIH, virus d'hépatites B et C, overdoses, accidents, infections bactériennes/fongiques.
- **Psychiatriques** : troubles dépressifs, troubles anxieux, troubles de l'humeur, psychoses, ...
- **Sociaux** : précarité, violences, désinsertion professionnelle, isolation sociale, ...

La réduction des risques, adaptée aux besoins de chaque usager, comprend :

- L'information sur les risques associés à l'usage des substances psychoactives
- La mise à disposition de matériel stérile et notamment les seringues par les CSAPA et CAARUD ou encore par les pharmacies.
- Des recommandations de pratiques comme le choix des points d'injection et le non-partage du matériel.
- L'accès aux traitements de substitution par les consommateurs d'opiacés

La mise en place de la réduction des risques a permis tout d'abord une réduction de la mortalité suite à des overdoses avec l'héroïne : divisé par plus de cinq entre 1994 et 2002. La morbidité a également diminuée : on observe une baisse du nombre de personnes contaminées par le VIH, en partie lié à l'instauration des TSO. De plus, on note un effondrement de l'usage d'injection intraveineuse depuis les TSO, avec 70 à 80 % en 1995 contre 14 à 20 % en 2003 (53).

2. LE TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (TSO) : ANCRE ENTRE L'HOPITAL ET LA VILLE, UN TRAITEMENT PRESCRIT DANS UNE LARGE POPULATION

Vingt ans après l'obtention de leur AMM en France, la méthadone en 1993 et la buprénorphine en 1996, les TSO ont prouvé leur importance dans la politique de réduction des risques.

Ils ont permis un meilleur accès aux soins des personnes dépendantes aux opiacés, ainsi qu'une baisse de la mortalité et de la morbidité (53).

Depuis la mise sur le marché des TSO, le nombre de personnes bénéficiant de ce traitement ne cesse d'augmenter. En France, environ 180 000 personnes ont bénéficié d'un TSO en 2016, dont 158 000 qui ont eu un remboursement de TSO délivré en ville. On estime donc le nombre de personnes utilisant un TSO supérieur car ce nombre n'inclut pas les personnes qui se procurent de la buprénorphine ou de la méthadone par le marché noir par exemple. (42)

On note une prédominance de prescription de la buprénorphine haut dosage (63 % de bénéficiaires) par rapport à la méthadone (37 % de bénéficiaires) (42). Ceci s'explique notamment par la différence de législation incombant à la prescription de ces deux médicaments. En effet, la buprénorphine pouvant être initialement prescrite par un médecin généraliste en ville, contrairement à la méthadone prescrite par des médecins de CSAPA ou à l'hôpital, est plus accessible. Les contraintes liées à la prescription de méthadone peuvent expliquer la prédominance de délivrance de la buprénorphine haut dosage. Cependant, on note une augmentation de bénéficiaires de la méthadone depuis l'introduction de la forme gélule début 2008 (98).

Malgré l'efficacité reconnue des TSO sur un plan socio-sanitaire, des mésusages sont observés. Afin de le limiter ou de le repérer le plus tôt possible pour améliorer la prise en charge, le suivi du patient par les professionnels de santé et notamment les pharmaciens est indispensable. Dans l'étude OPPIDUM de 2016, 12% (et 16% en 2015) des patients inclus sous protocole buprénorphine l'utilisaient par voie intraveineuse (18% pour le Subutex®, 4% pour le générique) et 11% par voie nasale (12% pour le Subutex® et 10% pour le générique). Chez ces mêmes patients, la buprénorphine est obtenue également de manière illégale par 13% d'entre eux (17% pour le Subutex® et 8% pour le générique). L'obtention illégale est également observée chez 8% des patients sous protocole de substitution par méthadone. La buprénorphine est également rapportée comme étant parfois le premier psychotrope expérimenté et/ou à entraîner une dépendance (99,100). Le nomadisme médical et pharmaceutique (qui consiste à avoir plusieurs prescripteurs ou pharmacies de délivrance), peut, surtout si les deux coexistent : présumer d'usage non conforme à l'AMM (autorisation de mise sur le marché) ou de revente du TSO (83). Néanmoins, entre 2004 et 2014, selon les données de remboursement de l'Assurance Maladie, on observe une baisse de prévalence du nomadisme médical parmi les bénéficiaires d'un remboursement de buprénorphine haut

dosage : 3 % des patients avaient 5 prescripteurs ou plus en 2013 *versus* 10 % en 2006, et 3 % avaient 5 pharmacies ou plus la même année en 2013 *versus* 8 % en 2006 (83).

3. LE PHARMACIEN D'OFFICINE, UNE PLACE PRIVILEGIEE DANS LE DISPOSITIF DE SURVEILLANCE

Le pharmacien d'officine, se situe à l'interface médecin-patient. Il a un rôle de garant de la réglementation en vigueur et des recommandations de bon usage des médicaments. Il a surtout un rôle de conseil auprès des sujets à qui il va délivrer des médicaments.

En effet, d'après le Code de Déontologie (Art R. 4235-2), il « exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale, [et] contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie » (101).

De plus, selon l'article L 5125-1-1A du Code de la Santé Publique (CSP), les pharmaciens d'officine « concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé » (101). Le conseil peut être demandé, mais il doit aussi être donné lors des échanges entre le pharmacien et le patient. L'exercice officinal doit s'inscrire dans le respect des bonnes pratiques de la pharmacie clinique. **Pour remplir cette mission, le pharmacien doit avoir obligatoirement, dans le cadre de son exercice quotidien, un dialogue avec ses patients.**

Dans le cadre de la consommation des traitements substitutifs aux opiacés, le pharmacien a un rôle particulièrement important. Car au-delà du médicament prescrit, le pharmacien doit évaluer la globalité du traitement du patient et notamment :

- L'adhésion au traitement :
 - La conformité avec la **voie d'administration** : un détournement de voie d'administration de la buprénorphine (ou plus rarement celui de la méthadone) peut induire des conséquences graves sur la santé (abcès au point d'injection, sclérose, infections locales ou générales (VIH, hépatites...)).
 - La conformité avec l'**indication** : l'effet recherché est-il en lien avec un traitement de substitution aux opiacés, ou d'un autre ordre (recherche d'effet psychoactif positif, association avec d'autres psychotropes pour potentialiser l'effet...).
 - La conformité de la **dose consommée** avec la prescription (plus importante que prescrite, inférieure à la prescription, motif de la différence...etc.)
- Le mode d'obtention conforme au RCP ou avec une transgression : nomadisme médical et/ou pharmaceutique, don, achat dans la rue...

Un des enjeux majeurs de cette évaluation est le repérage des consommations problématiques afin de pouvoir agir rapidement et orienter le patient vers un médecin ou une structure appropriée.

Cette évaluation fait partie intégrante du métier de pharmacien. Elle doit d'ailleurs donner lieu le cas échéant à des notifications d'addictovigilance de la part de ces derniers ; ils ont une part importante dans le circuit des vigilances sanitaires.

La notification spontanée des cas d'abus ou de dépendance constitue, au même titre que la déclaration de toute vigilance sanitaire, une obligation réglementaire pour tout professionnel de santé (Art 5132-114 du CSP) et fait donc partie inhérente des missions du pharmacien. Cette notification passe par le recueil d'informations tel qu'envisagé par le formulaire officiel, validé et reconnu par l'ANSM.

4. EN FRANCE, UNE STRUCTURE DEDIEE D'ADDICTOVIGILANCE

Le réseau des Centres d'Évaluation et d'Information sur les Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) 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.

Parmi ces objectifs, on retrouve des missions directement en lien avec les pratiques officinales, comme l'information des risques pour la santé publique concernant l'abus de drogues ou de médicaments, ou encore le recueil des cas de pharmacodépendance et d'abus de substances psychoactives (licites et illicites).

Le CEIP de Nantes travaille régulièrement en partenariat avec des réseaux de pharmaciens auxquels il assure une formation continue sur le potentiel de dépendance des médicaments et des substances. De plus, depuis plus de dix ans la faculté de Pharmacie de Nantes sollicite le CEIP afin de former les étudiants en 6ème année option officine à la problématique de la surveillance des médicaments du point de vue de la dépendance dans le cadre de l'exercice officinal. Pour ceci, les praticiens du CEIP assurent une formation d'une matinée aux étudiants et un travail pratique, qui consiste en général à recueillir 3 notifications, leur est demandé au cours de leur stage de 6ème année.

5. NECESSITE DE L'ETUDE

Un peu plus de vingt ans après la mise en place des traitements substitutifs aux opiacés tel que la méthadone en 1995 et la buprénorphine en 1996, qu'en est-il de la prise en charge des patients prenant ces traitements? En effet, aucune recommandation n'a été émise à ce jour concernant la durée de prescription après l'instauration de ces traitements dans le cadre d'un sevrage aux opiacés. Le RCP ne contient pas non plus d'informations concernant la durée de traitement.(102)

Les objectifs des TSO consistent pour les usagers à :

- Éviter les problèmes sanitaires liés à l'usage d'opiacés comme les overdoses ou les infections par exemple.
- Améliorer leur qualité de vie : soulager un état de manque, permettre une gestion autonome de la dépendance.
- Diminuer voir arrêter la consommation d'opiacés, ainsi que favoriser un moindre recours à la voie injectable.
- Leur faciliter l'accès à un suivi médical et notamment ce qui concerne les pathologies associées à la toxicomanie qui peuvent être psychiatrique (dépression, anxiété ...) et/ou somatique (hépatite virale, VIH).
- Leur permettre une insertion sociale dont professionnelle.

L'objectif final est de permettre au patient de vivre sans pharmacodépendance que ce soit aux opiacés mais aussi des TSO (53).

Alors qu'après la loi n°70-1320 de 1970, le sevrage et l'abstinence restent les objectifs à court terme (50), l'ANAES (maintenant regroupé au sein de l'HAS) et la FFA annoncent en 2004 dans la conférence de consensus sur la place des traitements de substitution : « Le maintien de la substitution est un objectif prioritaire, et non son arrêt. ». De plus, ils indiquent que : « Il n'y a pas de durée optimale pour un TSO ; Il est illusoire de fixer une durée *a priori* au processus de diminution en vue de l'arrêt d'un TSO » (53).

Selon l'OFDT dans son tableau de bord des TSO, publié en 2018 : « Les traitements substitutifs aux opiacés (TSO) s'inscrivent dans la durée, cinq années après un premier remboursement, 43% des patients poursuivent leur traitement ». En effet, 1 an après le remboursement du TSO, 62% des patients sont encore sous TSO, 2 ans après ce sont 47% et 5 ans après ce sont 43%. Et, les patients sous méthadone maintiennent plus leur traitement les trois premières années que ceux sous BHD.(42)

On peut comprendre que les TSO sont inscrits dans une logique de traitement d'une pathologie chronique, au vue de la complexité et du long parcours à suivre pour un sevrage

en opiacés. D'ailleurs, la conférence de consensus de 2004 sur les TSO rapporte que le MSO « sera maintenu aussi longtemps que nécessaire, voire indéfiniment. » (53).

De plus, le risque de rechute est important à l'arrêt d'un traitement de substitution. Donc, les recommandations ordinales des médecins et des pharmaciens datant d'octobre 2017 précisent que « Le suivi et la prescription doivent s'inscrire dans la durée et toujours intégrer la réduction des risques et des dommages. L'addiction est une **maladie chronique, évolutive et à rechutes.** » (103). La question que l'on se pose alors est : faut-il, pour se protéger du risque de rechute, ne jamais arrêter un TSO dès lors que l'on a commencé à le prendre et que l'on est abstinent aux opiacés ? Ou prenons nous le risque d'arrêter un TSO par dégression du dosage du MSO sur un temps donné, sachant que le patient peut rechuter ? On se pose la question de quel est, finalement, le bénéfice-risque de prendre ou ne pas prendre ce MSO. D'un point de vue bénéfice-risque, il serait sûrement plus judicieux de ne jamais l'arrêter, mais cela se passe-t-il en réalité ?

Cette année, 20 ans après la mise sur le marché des deux MSO actuellement commercialisés, le CEIP a décidé de réaliser un travail se focalisant sur la durée de ces traitements. **Compte-tenu de la place du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients sous TSO et de l'intérêt que représente la participation d'étudiants en pharmacie en fin de cursus à ce type de projet, réaliser cette étude en officine via la passation d'un questionnaire effectuée par les étudiants stagiaires semblait le plus judicieux et approprié.**

Cette étude respecte l'anonymat des patients participants à l'enquête et le contenu de celle-ci ne relève que de questions qui doivent être habituellement posées au comptoir. Ce travail repose sur l'échange et le rôle du pharmacien pour connaître les réponses à nos questions et en particulier : « Depuis combien de temps les personnes intégrées dans un protocole de soin de traitement substitutif aux opiacés, prennent leur traitement ? »

Cette étude permettra de décrire les durées et modalités de consommation des TSO dans la population d'âge majeur se présentant au comptoir officinal.

Une étudiante a choisi de réaliser sa thèse d'exercice dans le cadre de ce travail.

B. RESUME DU PROTOCOLE

Titre de l'étude	État des lieux des consommations de traitements substitutifs aux opiacés : durée d'utilisation ?
Mots clés	Traitement substitutif aux opiacés, méthadone, buprénorphine, durée
Responsable de la recherche	CHU de Nantes
Investigateur coordonnateur Co Coordonnateurs	Dr Marylène Guerlais Dr Caroline Victorri-Vigneau
Nombre de centres prévus	L'ensemble des pharmacies d'officine accueillant un stagiaire de 6e année, appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers
Type d'étude	Recherche non interventionnelle
Planning de l'étude	Durée totale = 10 mois
Design de l'étude	Anonyme Multicentrique Transversale Descriptive Observationnelle
Objectifs de l'étude	- <u>Objectif principal</u> : Evaluer la durée de traitement de substitution aux opiacés des patients ayant une délivrance de TSO dans les pharmacies participantes. - <u>Objectif(s) secondaire(s)</u> : - décrire les parcours de consommation du traitement de substitution aux opiacés (TSO) - décrire les modalités de consommation du TSO actuel dont l'adhésion au traitement. - Evaluer la satisfaction du patient vis-à-vis du TSO - Comparer la buprénorphine et la méthadone en termes de durée de traitements, les modalités de consommation et bénéfice ressenti. - Evaluer les différences de perception entre les patients et l'équipe officinale concernant le respect des modalités de consommation
Nombre de cas prévisionnel	Il s'agit d'une étude pilote, il n'y a pas de calcul du nombre de sujets. Pour des raisons de faisabilité, l'étudiant stagiaire interrogera au moins les 2 premiers patients sous TSO se présentant à l'officine.
Calendrier des différentes visites et des différents examens	1 seul entretien par patient sous TSO se présentant au comptoir de la pharmacie d'officine pour une délivrance de son TSO.

<p>Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion</p>	<p><u>Critères de sélection</u> : Tout patient se présentant à la pharmacie pour une délivrance d'ordonnance de TSO.</p> <p><u>Critères d'inclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sujet majeur • sujet qui bénéficie d'un traitement substitutif aux opiacés • sujet ayant accepté de répondre au questionnaire <p><u>Critère d'exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n'étant pas en mesure de répondre au questionnaire • refus que les données soient utilisées à des fins de recherche
<p>Traitement, acte, combinaison d'actes à l'étude (si applicable)</p>	<p>Complétion d'un questionnaire de façon anonyme. Il n'y a pas de changement de prise en charge du patient qui soit lié à l'étude.</p>
<p>Critère de jugement principal</p>	<p>Calcul de la durée moyenne du traitement par TSO (Buprénorphine et/ou Méthadone) depuis la première prise jusqu'au jour du remplissage du questionnaire.</p>
<p>Critère(s) de jugement secondaire(s)</p>	<p>- description des parcours de consommation incluant : opiacés consommés initialement, arrêt/reprises du/des TSO, changement de TSO, modifications posologiques, autres changements dans la prise en charge (médecin/pharmacien)</p> <p>- description des modalités de consommation du TSO actuel incluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fréquence de délivrance • prévalence de l'adhésion évaluée par la conformité de la voie d'administration avec le RCP, des doses prescrites, des modalités de prises • prévalence de la transgression pour l'obtention <p>- Analyse de la satisfaction du patient vis-à-vis de son TSO :</p> <ul style="list-style-type: none"> • quantitative : via les réponses chiffrées à une échelle d'évaluation comprise entre 1 et 10 • qualitative
<p>Analyse statistique</p>	<p><u>Analyse descriptive des variables recueillies</u> :</p> <p>Les variables quantitatives seront exprimées en moyenne, écart-type et intervalle de confiance.</p> <p>Les variables qualitatives seront exprimées en effectifs et en pourcentages.</p> <p><u>Analyse comparative</u> :</p> <p>Les comparaisons univariées seront effectuées par des tests usuels (test t Student, Chi deux, Fischer).</p> <p>Les analyses seront réalisées à partir du logiciel Excel® et du logiciel en ligne Biostatgv®.</p>
<p>Soumission à un comité d'éthique</p>	<p>Soumission au Groupe Nantais d'Éthique dans le Domaine de la Santé (GNEDS), novembre 2017</p>

C. OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

1. OBJECTIF ET CRITERE D'EVALUATION PRINCIPAL

Objectif principal : Evaluer la durée de traitement de substitution aux opiacés des patients ayant une délivrance de MSO dans les pharmacies participantes.

Critère d'évaluation principal : Calcul de la durée moyenne du traitement par MSO (buprénorphine et/ou méthadone) depuis la première prise jusqu'au jour du remplissage du questionnaire.

2. OBJECTIFS ET CRITERES D'EVALUATION SECONDAIRES

Objectifs secondaires :

- Décrire les parcours de consommation du/des traitement(s) de substitution aux opiacés (TSO).
- Décrire les modalités de consommation du MSO actuel dont l'adhésion.
- Evaluer la satisfaction du patient vis-à-vis du TSO.
- Comparer la buprénorphine et la méthadone en termes de durées de traitement, de modalités de consommation et de bénéfices ressentis.
- Evaluer les différences de perception entre les patients et l'équipe officinale concernant le respect des modalités de consommation.

Critères d'évaluation secondaires :

- Description des parcours de consommation incluant : opiacés consommés initialement, arrêt/reprises du/des MSO, changement de traitement, modifications posologiques, autres changements dans la prise en charge (médecin/pharmacien)
- Description des modalités de consommation du MSO actuel incluant :
 - fréquence de délivrance
 - prévalence de l'adhésion évaluée par la conformité de la voie d'administration avec le RCP, des doses prescrites, des modalités de prises
 - prévalence de la transgression pour l'obtention
- Analyse de la satisfaction du patient vis-à-vis de son TSO :
 - Quantitative : via les réponses chiffrées à une échelle d'évaluation comprise entre 1 et 10
 - Qualitative

D. POPULATION ETUDIEE

1. DESCRIPTION DE LA POPULATION ET RECRUTEMENT DES SUJETS

L'étude se déroule dans la région des Pays de La Loire.

La population étudiée comprend tous les patients majeurs se présentant à l'officine avec une prescription de buprénorphine ou méthadone en tant que traitement de substitution aux opiacés.

Le recrutement s'effectue au comptoir, par les étudiants en pharmacie en 6^{ème} année filière officine inscrits à l'UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers, effectuant leur stage de fin d'étude en officine durant 6 mois entre décembre 2017 et juin 2018.

2. CRITERES D'INCLUSION

Tous les patients majeurs se présentant à l'officine pour une délivrance de traitement de substitution aux opiacés, maîtrisant la langue française, et acceptant de répondre au questionnaire.

3. CRITERES DE NON INCLUSION

Les patients mineurs, les patients n'étant pas en mesure de répondre aux questions ou refusant que leurs données soient utilisés à des fins de recherche ne seront pas inclus dans l'étude.

E. DEROULEMENT DE L'ETUDE

1. METHODOLOGIE GENERALE DE LA RECHERCHE

a) COORDINATION ET ROLE DES PROFESSIONNELS IMPLIQUES DANS L'ETUDE

Un comité de pilotage pluridisciplinaire, réunissant pharmacologues, méthodologiste et attaché de recherche clinique, a été constitué afin d'assurer la construction, la mise en place et le suivi du projet.

Ce comité est composé des membres suivants :

- Dr Caroline Victorri-Vigneau, MCU – PH, Service de Pharmacologie Clinique, CHU Nantes ; UFR de médecine de Nantes ; unité INSERM UMR 1246 « MethodS in Patients-centered outcomes and HHealth Research » université de Nantes et Tours.
- Dr Marylène Guerlais, pharmacien praticien attaché, Service de Pharmacologie Clinique, CHU ; responsable de l'UE Conseil à l'officine UFR de pharmacie et de la formation des étudiants en 6^{ème} année de pharmacie des UFR de Nantes et Angers à la déclaration en pharmacodépendance.
- Morgane Rousselet, ingénieure de recherche clinique, Service de Pharmacologie Clinique, CHU Nantes ; service d'addictologie du CHU de Nantes
- Alexiane Le Dréau, étudiante en pharmacie 6^{ème} année de pharmacie, réalisant sa thèse sur ce sujet.

La coordination scientifique et opérationnelle de l'étude sera assurée par les professionnels du CEIP-A du CHU de Nantes. Ils auront pour mission de diriger et surveiller le bon déroulement de l'étude.

Ce sont les étudiants en 6^{ème} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers effectuant leur stage en officine qui seront chargés de recueillir les données de l'étude. Pour ce faire, tous les étudiants :

- ont été sensibilisés à la problématique et informés de la mise en place de l'étude
- ont bénéficié d'une formation sur le questionnaire et la manière dont il doit être renseigné avec le patient lors des séances d'enseignement dirigé inhérentes à leur formation et organisées par les professionnels du CEIP-A impliqués dans cette étude.

Les étudiants seront régulièrement en contact avec les coordinateurs de la recherche afin d'assurer la qualité de la recherche tout au long de la période d'étude.

b) DESIGN DE L'ETUDE

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive multicentrique. Les données sont recueillies de manière transversale (consommation de MSO actuelle) et historique (consommation de MSO dans la vie entière).

c) LIEU DE L'ETUDE

L'ensemble des officines accueillant un étudiant de 6^{ème} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers en stage, et comprenant dans leur file active des patients sous TSO, participeront à l'étude.

d) OUTILS DE L'ETUDE

Information des pharmaciens maitres de stage :

Une prise de contact avec les pharmaciens maîtres de stage accueillant les étudiants stagiaires sera effectuée pour leur exposer l'étude et pour s'assurer de la présence de patients sous TSO dans la file active.

Questionnaire :

Les informations nécessaires à l'étude seront recueillies via un questionnaire ad hoc, construit et validé par un comité de pilotage (cf. paragraphe ci-dessus « Coordination et rôle des professionnels impliqués dans l'étude », questionnaire en Annexe n°2). Il est constitué de deux parties :

- pour la première partie, le patient sera sollicité lorsqu'il se présente à l'officine. L'utilisation des données à des fins de recherche lui sera précisée et l'anonymat de ce questionnaire lui sera expressément spécifié. Les données recueillies étant celles habituellement obtenues par le pharmacien dans la prise en charge du patient, les informations inscrites sur le questionnaire ne modifieront en rien la prise en charge du patient au sein de l'officine. Toutefois cela lui sera également précisé.

- Une seconde partie du questionnaire sera complétée par l'étudiant stagiaire à partir des éléments de l'historique du patient (dossier patient à l'officine) et de l'équipe officinale. Ces données, anonymes, sont également celles dont disposent le pharmacien dans le cadre de la prise en charge habituelle du patient à l'officine et ne modifient en rien la prise en charge ou la relation patient-pharmacien.

L'ensemble du questionnaire (partie complétée avec le patient et partie complétée par l'étudiant seul) permettront de recueillir les variables suivantes :

- Données socio-démographiques : âge, sexe, couverture sociale (sécurité sociale et mutuelle complémentaire), situation professionnelle actuelle.
- Durée de traitement de substitution : « depuis combien de temps prenez-vous un traitement substitutif aux opiacés ? »
- Evolution de la prise en charge depuis le début du traitement par MSO : opiacé consommé avant la mise sous TSO, switches dans le traitement, arrêts, modifications posologiques, changement de pharmacie/médecin
- Evaluation des modalités de consommation et d'obtention du MSO actuellement consommé : molécule, dosage, posologie, statut du prescripteur, fréquence de délivrance, transgression pour l'obtention repérée par l'équipe officinale et/ou rapportée par le patient
- Evaluation de l'adhésion : modalités de prise conformes avec le RCP/la prescription (constatée par l'équipe officinale et/ou rapportée par le patient).
- Evaluation de la satisfaction du patient vis-à-vis de son TSO

En cas de refus, seules les raisons de refus seront collectées de manière strictement anonyme. Le tableau de suivi des motifs de refus figure en annexe n°3.

Cette évaluation, comme de nombreux actes officinaux, nécessite de pouvoir dialoguer au calme et dans la discrétion avec le patient. Il est devenu obligatoire pour le pharmacien de disposer d'un espace de confidentialité.

2. DEROULEMENT ET PASSATION DU QUESTIONNAIRE

Il s'agit d'une évaluation unique pour chaque patient inclus sous forme d'hétéro questionnaire encadré par un étudiant de 6^{ème} année sensibilisé et formé comme décrit ci-dessus.

Les étapes suivantes seront effectuées par l'étudiant de 6^{ième} année dans toutes les officines accueillant un stagiaire. **L'étudiant doit mener ce travail uniquement si les conditions de discrétion et de confidentialité de l'entretien peuvent être assurées (zone en retrait, pas lors des périodes de pointes...), comme ce qui est demandé pour toute délivrance habituelle de TSO :**

- Accueil au comptoir des patients venant pour une délivrance d'ordonnance de TSO.
- Identification des sujets à inclure après vérification des critères d'inclusion.
- Une information orale complète et précise sera prodiguée à chaque patient, accompagné d'une explication sur support papier pour que le patient ait une trace des informations explicatives de l'étude. **Cette information orale comprendra la possibilité pour le patient de refuser la recherche, l'anonymat et la confidentialité des données recueillies et le fait que les données ne modifieront en rien la prise en charge du patient à l'officine. Le patient pourra à tout moment refuser de participer.**
- Recueil de l'accord oral de participation du patient. Le fait qu'il accepte de répondre au questionnaire tiendra lieu de consentement. La participation du patient sera notifiée dans son dossier pharmaceutique le cas échéant.
- Invitation à s'isoler du comptoir pour assurer la confidentialité des données recueillies.
- Passation du questionnaire avec le stagiaire. **Ni le nom, prénom ou la date de naissance ne seront renseignés sur le questionnaire afin de garantir l'anonymat des données recueillies.**
- Renseigner la seconde partie du questionnaire seul ou avec l'aide de l'équipe. Les données pour répondre à cette partie du questionnaire sont disponibles à l'aide de l'ordonnance, de l'historique du patient ainsi que de l'équipe officinale.
- Une fois que l'étudiant aura complété les questionnaires pour l'ensemble des patients sous TSO, les documents complètement anonymes seront retournés au CEIP-A qui sera chargé du traitement des données.

En cas de refus, seules les raisons de refus seront collectées de manière strictement anonyme.

L'évaluation aura lieu dans un local adapté à la confidentialité pour chaque officine.

Le temps de passation du questionnaire est évalué à 5min.

L'évaluation sera adaptée au patient. Une attention toute particulière sera donnée à la bonne compréhension des questions par le patient, qui seront reformulées si nécessaire.

Les questionnaires seront saisis sur une base de données sécurisée puis analysés selon le plan d'analyse détaillé au paragraphe « statistiques ».

3. CALENDRIER DE L'ETUDE

L'étude a une durée approximative de 10 mois.

Septembre à décembre 2017 : élaboration, mise en place de l'étude et démarches réglementaires (soumission au comité d'éthique). Prise de contact avec les pharmacies accueillant les étudiants stagiaires pour s'assurer de la présence de patients sous TSO dans la file active.

Décembre 2017 : présentation de l'étude aux étudiants stagiaires en 6^{ème} année de pharmacie dans le cadre de leur formation en addictologie au sein de l'UFR pharmaceutique dont ils dépendent : Nantes et Angers.

Décembre 2017 à avril 2018 : inclusion des patients par les étudiants formés, complétion des questionnaires, réception des questionnaires complétés.

D'avril 2018 à mai 2018 : analyse statistique des données.

Mai 2018 : diffusion des résultats.

F. DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

1. RECUEIL ET TRAITEMENT DES DONNEES DE L'ETUDE

a) RECUEIL ET CIRCUIT DES DONNEES

Le recueil des données sera réalisé sur des questionnaires en format papier par un étudiant stagiaire de 6^{ème} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers préalablement formé à l'étude. Le recueil des informations sera réalisé dans un espace éloigné du comptoir et garantissant la confidentialité des données recueillies. Ils seront anonymisés lors du recueil de données.

Lorsque l'ensemble des questionnaires seront complétés, ils seront retournés au CEIP-A par voie postale afin de procéder au traitement des données. Les questionnaires seront totalement anonymes.

L'ensemble des étapes du traitement des données (création de la base de saisie, saisie et analyse des données) sera réalisé par les membres du CEIP participant à l'étude.

Une base de données informatique *ad hoc* type Excel sera créée à l'image du questionnaire. La saisie des données sur la base informatique aura lieu lorsque le recueil sera terminé. Le CEIP-A de Nantes sera également responsable du contrôle qualité des données de l'étude.

b) CODAGE DES DONNEES

Les données recueillies dans cette étude, sur les questionnaires comme sur la base de données informatiques, seront totalement anonymes. Aucune donnée permettant

d'identifier les sujets ayant participé à l'étude, ne figurera sur le questionnaire. Aucun codage des données n'est nécessaire.

Les questionnaires ne seront numérotés que lors de la saisie informatique des données (numéro d'incrémentation selon un ordre arbitraire), afin de pouvoir retourner aux données originales anonymes si besoin lors de l'analyse.

c) ORIGINE ET NATURE DES DONNEES NOMINATIVES RECUEILLIES ET JUSTIFICATION DU RECOURS A CELLES-CI

Pas de données nominatives

d) TRAITEMENT DES DONNEES

Les questionnaires en format papier seront conservés au CEIP. La base de données informatique ne sera accessible qu'aux membres du CEIP impliqués dans l'étude. Les fichiers informatiques de données seront sauvegardés et conservés par le CEIP-A de Nantes pour la durée légale d'archivage.

2. STATISTIQUES

a) DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES, Y COMPRIS DU CALENDRIER DES ANALYSES INTERMEDIAIRES PREVUES

Analyse principale :

La durée du traitement de substitution sera décrite par la moyenne et écart-type ainsi que par la médiane et l'écart interquartile (EIQ) en fonction de chaque molécule.

Analyses secondaires :

- 1- Analyse descriptive de toutes les variables de l'analyse :
 - a. Moyennes, écart-type, médiane, IEQ pour les variables quantitatives
 - b. Effectifs et pourcentages par modalités pour les variables qualitatives.

- 2- Analyse comparative univariée des patients sous buprénorphine et sous méthadone, en fonction des durées de traitements ainsi que des patients dont les modalités de prises respectent le RCP ou la prescription et ceux avec une mauvaise adhésion au traitement. Les analyses seront effectuées avec les tests usuels adaptés (tests de comparaison de moyenne paramétriques ou non-paramétriques, tests du chi 2 ou Fisher exact si les effectifs sont insuffisants). Chaque test d'hypothèse sera réalisé avec un risque alpha à 0.05.

b) JUSTIFICATION STATISTIQUE DU NOMBRE D'INCLUSIONS

Du fait de son caractère exploratoire, et pour des raisons de faisabilité, c'est une période d'inclusion (4 mois du stage des étudiants en 6^{ième} année appartenant aux UFR de Sciences Pharmaceutiques de Nantes et Angers) qui a été choisie et non un nombre de sujets dans ce projet de recherche. Toutefois, afin d'obtenir un nombre de données exploitable sans surcharger le travail du stagiaire, un nombre de 2 questionnaires minimum par étudiant a été fixé dans les officines ayant des patients sous TSO dans leur file active.

c) DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU

Le degré de significativité prévu est de 0.05.

d) CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE LA RECHERCHE

Aucune analyse intermédiaire n'est prévue

e) METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEE OU NON VALIDES

Dans le cas où un questionnaire serait rempli de manière incomplète, c'est à dire s'il manquait des données, sans que cela n'altère la fiabilité et la qualité du reste de l'évaluation, les données recueillies seront traitées pour l'analyse finale. Les données manquantes ne seront pas remplacées et seront décrites en termes d'effectifs et de pourcentages correspondants.

G. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

1. DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE

Les données anonymes de chaque patient ne seront transmises qu'au CEIP-A.

2. DONNEES INFORMATISEES ET SOUMISSION A LA CNIL

La constitution d'une base anonyme se fera par l'intermédiaire d'une saisie de données anonymisées *via* le logiciel Excel. La base de données ainsi constituée sera supprimée dès que l'analyse statistique sera effectuée. Les données recueillies seront totalement anonymes dès la soumission du questionnaire au patient et ne permettront pas de remonter, même indirectement, à l'identité des patients, il n'est donc pas nécessaire de saisir la CNIL.

3. AMENDEMENTS AU PROTOCOLE

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée. La note d'information devra faire l'objet de modifications si nécessaire.

4. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche de l'étude, qui sera nécessairement cité. L'ordre des auteurs sera établi par les investigateur-coordonateur.

H. CONSIDERATIONS ETHIQUES

1. INFORMATION ET NON OPPOSITION

Cette étude est à l'initiative du CEIP-A, dont les professionnels font partis du comité de pilotage et se sont impliqués dans toutes les étapes de construction du protocole de l'étude.

Pharmacien d'officine : un appel téléphonique sera passé à chaque maître de stage pour obtenir leur accord quant à la mise en place de cette étude au sein de leur officine par l'étudiant stagiaire qu'ils accueilleront.

Etudiant de 6^{ème} année : une information relative aux objectifs et aux modalités pratiques de l'étude a largement été diffusée auprès de l'ensemble des étudiants lors des séances d'enseignements dirigés (ED) inhérentes à leur formation et organisées par les professionnels du CEIP-A impliqués dans cette étude.

Les sujets participants à l'étude : les patients seront accueillis à leur arrivée au comptoir par les étudiants en 6^{ème} année. Ces derniers seront chargés d'informer oralement les patients de la réalisation de cette étude. Les objectifs et les modalités pratiques de l'étude seront présentés de manière claire et intelligible pour le patient. La notion de confidentialité et d'anonymat des données sera rappelée. La participation du patient à cette étude sera notifiée dans le dossier pharmaceutique du patient le cas échéant.

Dans le cadre de cette étude, et au vu de son caractère anonyme et non-interventionnel, un accord oral sera recueilli auprès du patient. Par ailleurs, le fait qu'il accepte de répondre au questionnaire tiendra lieu de consentement. Si le patient refuse de participer, le questionnaire ne sera pas complété. Les raisons de refus seront colligées de manière anonyme par les étudiants de 6^{ème} année.

2. RELATION THERAPEUTIQUE

Cette étude ne modifiera en aucun cas ni la pratique médicale, ni la relation pharmacien-patient. En effet, la prise en charge est réalisée de manière habituelle dans les pharmacies d'officine ; le questionnaire totalement anonyme permet de colliger par écrit les informations recueillies habituellement par les pharmaciens dans le cadre de la prise en charge des patients sous TSO. Le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) sera consulté afin de rendre un avis éthique concernant cette étude.

I. FINANCEMENT DE L'ETUDE

Cette étude ne nécessite pas de financement spécifique. Les structures impliquées dans cette étude disposent du matériel nécessaire à la mise en place de l'étude et à la conduite des évaluations.

III. RESULTATS

Nous présentons l'analyse des données recueillis fin mars 2018. Le nombre de patients sous traitement substitutif aux opiacés ayant participé à l'étude TSOD est de 83. Parmi eux, 48 patients sont traités actuellement par la méthadone et 35 par la buprénorphine.

A. DONNEES SOCIOECONOMIQUES DES PATIENTS

1. SEXE ET AGE

Sur les 83 patients ayant répondu au questionnaire, 24% sont des femmes (n=20/82) et 76% sont des hommes (n=62/82). Ils sont âgés de 23 à 62 ans, avec une moyenne d'âge de 40,65 ans.

Il y a peu de différence entre les patients traités par buprénorphine et méthadone. En effet, la moyenne d'âge des patients sous méthadone est de 40,48 ans et de 40,85 ans pour les patients sous buprénorphine. Les patients sous méthadone sont âgés de 25 à 62 ans et les patients sous buprénorphine sont âgés de 23 à 58 ans.

2. COUVERTURE SECURITE SOCIALE ET COMPLEMENTAIRE SANTE

92,8% (n=77/83) des patients bénéficient d'une couverture sécurité sociale, mais 6 patients n'y ont pas accès. Parmi ces 77 patients, 26,5% (n=22/83) sont couverts par la CMU (Couverture Maladie Universelle) et 66,3% (n=55/83) ont une mutuelle complémentaire santé.

3. SITUATION PROFESSIONNELLE

Les patients sous MSO en activité professionnelle s'élève à 61% (n=50/82).

Les patients sous buprénorphine ont une activité professionnelle pour la majorité (88,2% ; n=30/34) contrairement à la méthadone où les patients en activité professionnelle ne représentent que 41,7% d'entre eux (n=20/48), $p < 0,0001$.

B. RESULTATS DE LA PARTIE DU QUESTIONNAIRE REMPLIE SANS LE PATIENT

1. DUREE DE SUIVI DU PATIENT DANS LA PHARMACIE

En moyenne, les patients de l'étude sont suivis dans leur pharmacie actuelle depuis 5 ans ½ (2036 jours). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

TABEAU 9 : DUREE DE PRISE EN CHARGE DES SUJETS DE LA 1ERE FOIS A AUJOURD'HUI

	Suivi pharmacie (en jours)
<i>Méthadone Gélule</i>	70 à 9125 j (9 NR)
<i>Méthadone Sirop</i>	730 à 7300 j (1 NR)
Total	70 à 9125 j (10 NR)
Fréquence (n=38)	2168 jours
<i>Subutex®</i>	90 à +2190 j
<i>Buprénorphine générique</i>	120 à +1825 j (2 NR)
<i>Subutex® + Buprénorphine générique</i>	1460 et 3650 j
Total	70 à +2190 j (2 NR)
Fréquence (n=33)	1879 jours

Les patients sous méthadone sont pris en charge dans leur pharmacie actuelle entre 70 jours et 25 ans (9125 jours). Les patients sous buprénorphine sont globalement pris en charge depuis moins longtemps, de 70 jours à plus de 6 ans (2190 jours).

En moyenne, les patients sous méthadone sont suivis dans leur pharmacie actuelle depuis environ 6 ans (2168 jours) et les patients sous buprénorphine depuis environ 5 ans (1879 jours).

L'objectif de cette question est de savoir si les données obtenues par le pharmacien sont liées à un suivi récent ou non et de savoir si ce sont des patients « fidèles » ou plutôt nomades. La durée de suivi depuis 5 ans ½ en moyenne traduit une prise en charge longue du patient et donc un vrai lien établi entre le pharmacien et le patient.

2. TRAITEMENT TSO PRIS ACTUELLEMENT

La répartition du nombre de patients par MSO pris actuellement est décrite dans le graphique ci-dessous :

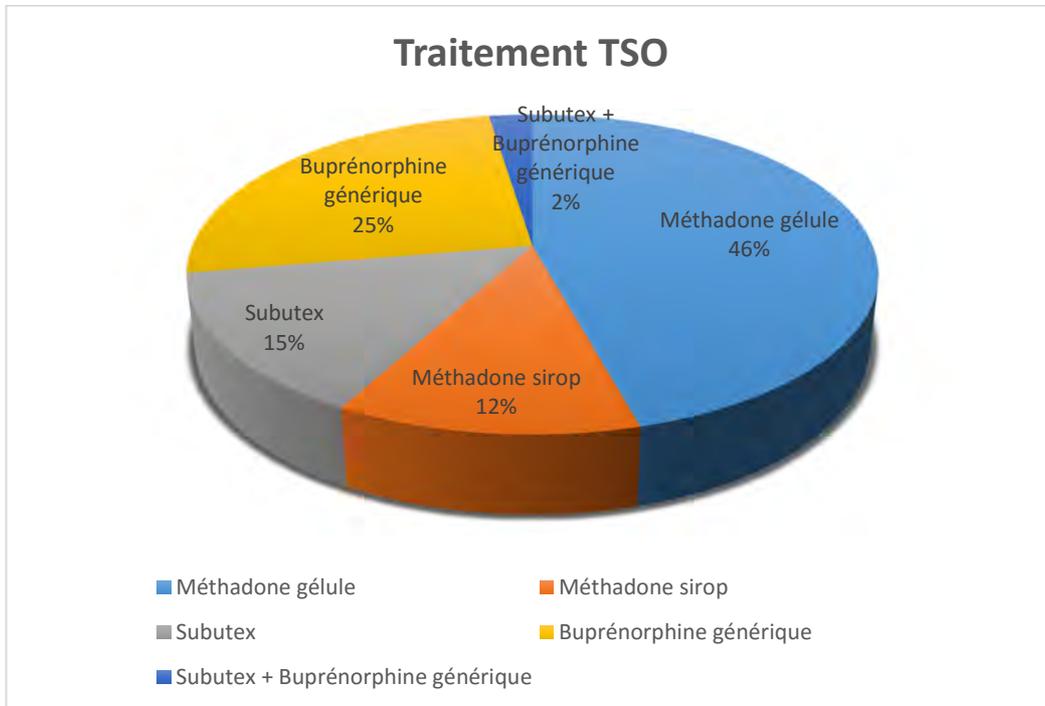


FIGURE 22 : TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX OPIACES PRIS ACTUELLEMENT PAR LE PATIENT

57,8% (n=48/83) des patients qui ont participé à l'étude TSOD sont sous méthadone dont :

- 38 patients prennent la forme gélule de la méthadone
- 10 patients prennent la forme sirop de la méthadone

42,2% (n=35/83) des patients qui ont participé à l'étude TSOD sont sous buprénorphine dont :

- 12 patients sous Subutex®
- 21 patients sous buprénorphine générique
- 2 patients prennent les deux formes (Subutex® et buprénorphine générique)

3. POSOLOGIE JOURNALIERE DU MSO PRESCRIT

La posologie journalière prescrite chez ces patients par type de MSO est rassemblé dans l'histogramme ci-dessous :

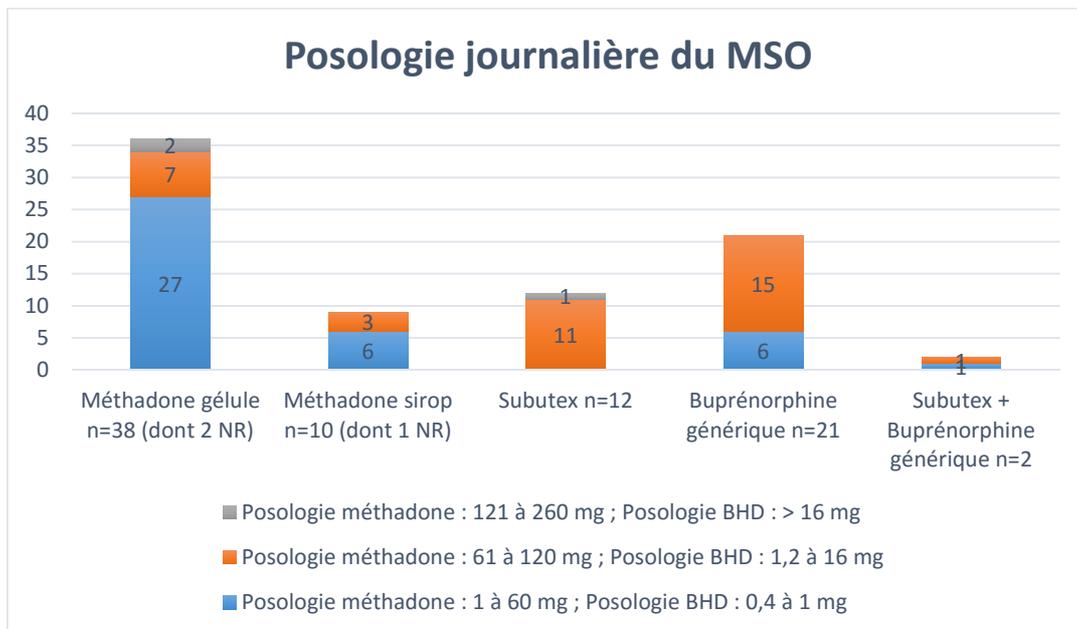


FIGURE 23 : NOMBRE DE PATIENTS PAR POSOLOGIE JOURNALIERE DU MSO PRESCRIT

La majorité des patients sous méthadone ont pour posologie 1 à 60 mg par jour (73,3 % ; n=33/45). 22,2% (n=10/45) prennent 61 à 120 mg par jour, et seulement 2 patients sous méthadone gélule sont au dosage de 121 à 260 mg.

La majorité des patients sous buprénorphine ont pour posologie 1,2 à 16 mg par jour (77,1% ; n=27/35). 20% sont à une posologie inférieure de 0,4 à 1 mg par jour (n=7/35) et seulement 1 patient sous Subutex® prend plus de 16 mg par jour.

4. STATUT DU PRESCRIPTEUR

Le statut du prescripteur de traitement substitutif aux opiacés varie en fonction du MSO prescrit.

La majorité des patients (77,8% ; n=63/81) ont une prescription de MSO émanant d'un médecin généraliste, 16% (n=13/81) d'un CSAPA, 4,9% (n=4/81) d'un médecin hospitalier et un seul patient d'un psychiatre.

Le statut du prescripteur en fonction du MSO prescrit est présenté dans l'histogramme ci-dessous :

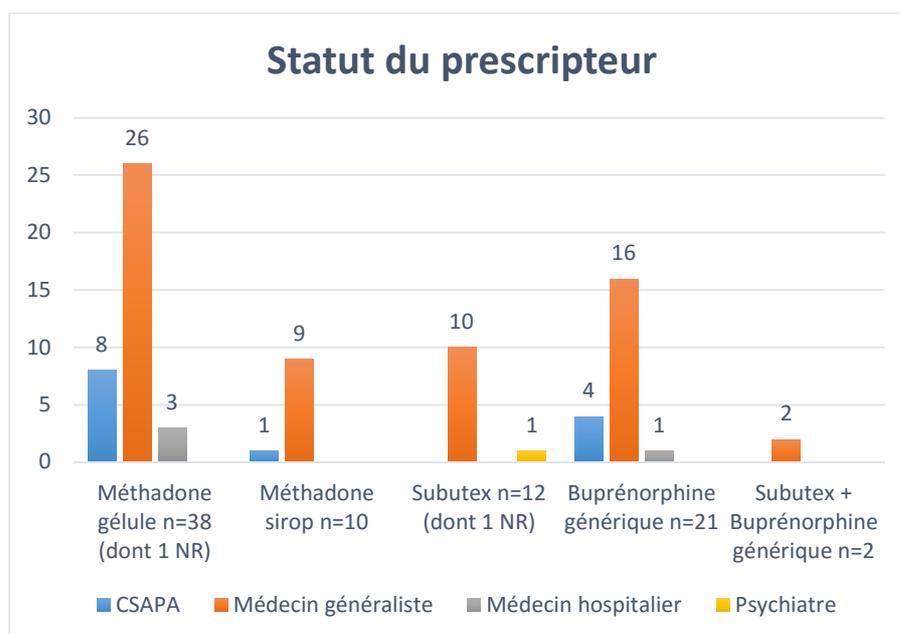


FIGURE 24 : STATUT DU PRESCRIPTEUR EN FONCTION DU MSO PRESCRIT

La méthadone sous forme gélule est prescrite pour 70,3% (n=26/37) des patients par un médecin généraliste, 21,6% (n=8/37) des patients par un CSAPA et le restant par un médecin hospitalier.

Le médecin généraliste est prescripteur de la méthadone sous forme sirop pour 9 patient sur 10, l'autre patient au CSAPA pour la prescription de son traitement.

Au total, les patients sous méthadone (gélule et sirop) sont suivis à 74,5% (n=35/47) par un médecin généraliste, 19,1% (n=9/47) par un CSAPA, et seulement 6,4% (n=3/47) par un médecin hospitalier.

Pour toutes les formes de buprénorphine confondues, 82,4% (n=28/34) des patients concernés voient leur médecin généraliste pour la prise en charge de leur traitement, 11,8% (n=4/34) sont suivis par un CSAPA, un patient par un médecin hospitalier et un autre patient par un psychiatre.

Les patients sous méthadone et buprénorphine sont en majorité suivis par leur médecin généraliste. Mais, plus de patients sous méthadone que sous buprénorphine sont suivis par un CSAPA (19,1% méthadone vs 11,8% buprénorphine).

5. FREQUENCE DE DELIVRANCE

La fréquence de délivrance tous MSO confondus est décrite dans le graphique ci-dessous :

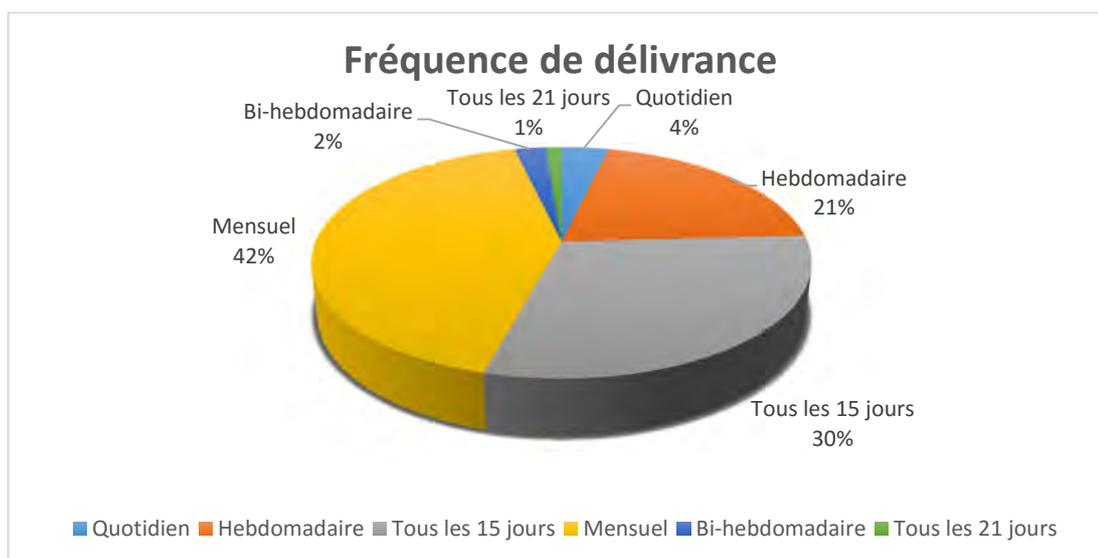


FIGURE 25 : FREQUENCE DE DELIVRANCE DU MSO

La méthadone et la buprénorphine sont délivrés mensuellement pour la majorité des patients (42% ; n=35/83), tous les 15 jours (30% ; n=25/83) ou de façon hebdomadaire (21% ; n=17/83). Seulement un patient vient le chercher tous les 21 jours, 2 patients deux fois par semaine et un patient quotidiennement.

Les résultats sont détaillés dans l'histogramme ci-dessous :

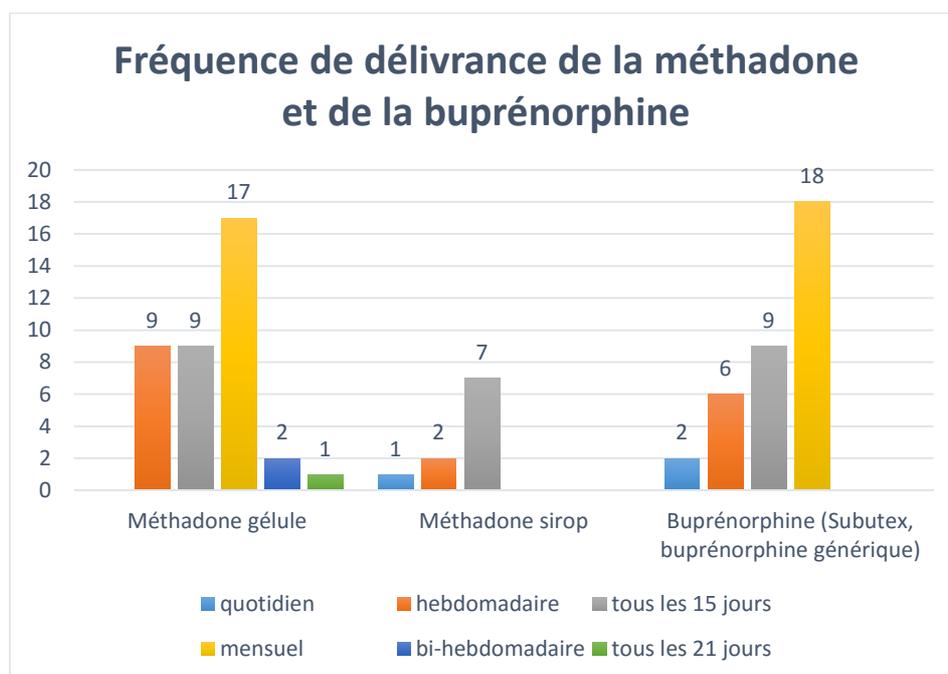


FIGURE 26 : FREQUENCE DE DELIVRANCE DE LA METHADONE ET DE LA BUPRENORPHINE

La majorité des patients traités par méthadone gélule ont une délivrance mensuelle (44,7% ; n=17/38) et plus de la moitié des patients sous buprénorphine également (51,4% ; n=18/35). Par contre, la méthadone sirop est délivrée à 7 patients sur 10 tous les 15 jours et jamais mensuellement du fait que la forme sirop de la méthadone ne peut être prescrite que pour une durée maximale de 14 jours.

6. CHEVAUchements D'ORDONNANCES REPERES PAR L'EQUIPE

Les équipes officinales déclarent avoir détecté des chevauchements d'ordonnance pour presque ¼ des patients (24,4% ; n=20/82) :

- Buprénorphine : 10 patients sur 35 (28,6%)
- Méthadone : 10 patients sur 47 (21,3% ; 1 NR) dont 9 sous la forme gélule et 1 sous la forme sirop

7. NON-CONFORMITE AVEC LES MODALITES D'ADMINISTRATION REPERE PAR L'EQUIPE

Pour 12,2% des patients sous MSO (n=10/82 ; 1 NR), les équipes officinales ont repéré une non-conformité avec les modalités d'administration.

Les résultats sont détaillés dans l'histogramme ci-dessous :

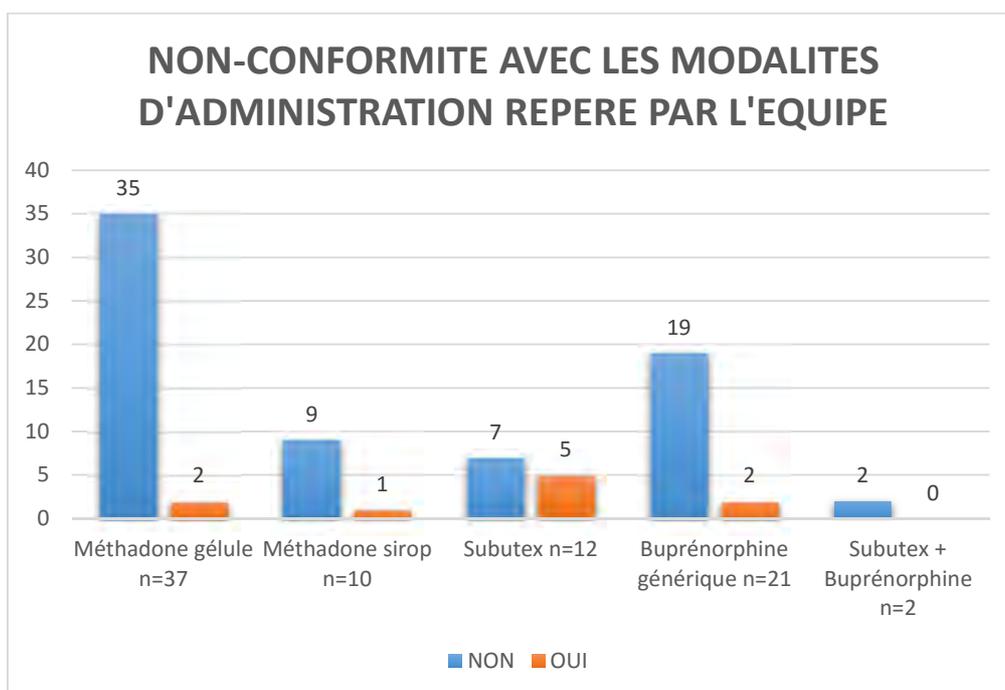


FIGURE 27 : NON-CONFORMITE AVEC LES MODALITES D'ADMINISTRATION REPEREE CHEZ LES PATIENTS PAR L'EQUIPE

Les équipes officinales ont repéré une non-conformité avec les modalités d'administration chez 6,4% (n=3/47) des patients sous méthadone et chez 20% (n=7/35) des patients sous buprénorphine, la différence n'est pas significative p=0,08.

Parmi les patients sous méthadone, une non-conformité est repérée chez 5,4% (n=2/37) des patients sous la forme gélule et 10% (n=1/10) des patients sous la forme sirop.

Parmi les patients sous buprénorphine, une non-conformité est repéré chez 41,7% (n=5/12) des patients sous Subutex® et seulement 9,5% (n=2/21) des patients sous buprénorphine générique, p=0.03.

Les patients en non-conformité avec les modalités d'administration le sont pour plusieurs raisons selon les équipes officinales. Un seul patient utilise une voie d'administration non conforme, il injecte le Subutex®. Les autres patients sont en non-conformité avec la dose administrée et les modalités sont détaillées dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 10 : LES MODALITES DE NON-CONFORMITE DE DOSE ADMINISTREE REPEREES PAR L'EQUIPE

	Doses supérieures à la prescription	Doses inférieures à la prescription	N'en prend pas certains jours	Prise massive certains jours
<i>Méthadone*</i>	3	0	1	0
<i>Buprénorphine*</i>	5	1	2	5

*certains patients sont non conformes avec la dose administrée pour plusieurs raisons

Selon les équipes officinales, la plupart des patients sous méthadone qui sont en non-conformité avec les modalités d'administration liées à la dose, utilisent des doses supérieures à la prescription, et un seul patient n'en prend pas certains jours.

Selon les équipes officinales, la plupart des patients sous buprénorphine qui sont en non-conformité avec les modalités d'administration liées à la dose, utilise des doses supérieures à la prescription et/ou en prennent massivement certains jours. Un seul patient sous buprénorphine a été détecté comme prenant des doses inférieures à la prescription (ce patient semble varier les doses selon l'équipe, parfois inférieures, parfois supérieures à la prescription), et 2 patients n'en prendraient pas certains jours mais pour l'un le pharmacien a également repéré des prises massives certains jours et pour le second l'équipe a également repéré des doses prises supérieures à la prescription.

Peu de mésusages de la voie d'administration sont repérés par les équipes officinales. Par contre, elles repèrent des non-conformités avec les doses administrées, et plus particulièrement avec la buprénorphine (20% buprénorphine vs 6,4% méthadone). Pour la méthadone, on observe plus de non-conformités avec la dose administrée chez les patients

qui ont la forme sirop (10% forme sirop vs 5,4% forme gélule) et pour la buprénorphine chez les patients sous la forme Subutex® (41,7% Subutex® vs 9,5% buprénorphine générique).

8. TRANSGRESSION POUR LE MODE D'OBTENTION REPEREE PAR L'EQUIPE

Pour 7,3% des patients (n=6/82 ; 1 NR), une transgression a été détectée par l'équipe :

- 1 patient : achat dans la rue de la méthadone sirop
- 1 patient : achat dans la rue et don de la méthadone gélule
- 2 patients : don de la méthadone gélule
- 1 patient : nomadisme médical de la méthadone gélule
- 1 patient : nomadisme pharmaceutique du Subutex®

C. RESULTATS DE LA PARTIE DU QUESTIONNAIRE REMPLIE AVEC LE PATIENT

1. DEPUIS COMBIEN DE TEMPS LES PATIENTS PRENNENT UN TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX OPIACES ?

Tous les patients ont répondu à la question sur la durée de prise en charge. C'est depuis le premier moment de prise d'un MSO, méthadone et buprénorphine confondus, y compris avec les interruptions.

Les patients de l'étude TSOD prennent un MSO depuis 6 mois à 23 ans et en moyenne la durée est de 9,73 ans. Les résultats sont détaillés dans le tableau ci-dessous, en fonction du traitement actuel.

TABEAU 11 : DUREE DE TSO DEPUIS L'INSTAURATION, EN FONCTION DU TRAITEMENT ACTUEL

Traitement actuel	Durée TSO
<i>Méthadone Gélule</i>	6 mois à 23 ans
<i>Méthadone Sirop</i>	3 à 23 ans
Total	6 mois à 23 ans
Moyenne (n=48)	10,54 ans
<i>Subutex®</i>	1 à 22 ans
<i>Buprénorphine générique</i>	6 mois à 20 ans
<i>Subutex® + Buprénorphine générique</i>	10 et 15 ans
Total	6 mois à 22 ans
Moyenne (n=35)	8,2 ans

Sachant que le traitement actuel n'est pas obligatoirement celui pris depuis l'instauration d'un traitement substitutif aux opiacés, on ne peut pas tirer de conclusions des différences entre les différentes formes de MSO.

En moyenne, les patients aujourd'hui sous méthadone gélule ou sirop prennent un MSO depuis 10,54 ans et les patients sous buprénorphine depuis 8,2 ans.

Le nombre de patients par durée de prise en charge par un MSO est détaillé dans l'histogramme ci-dessous :

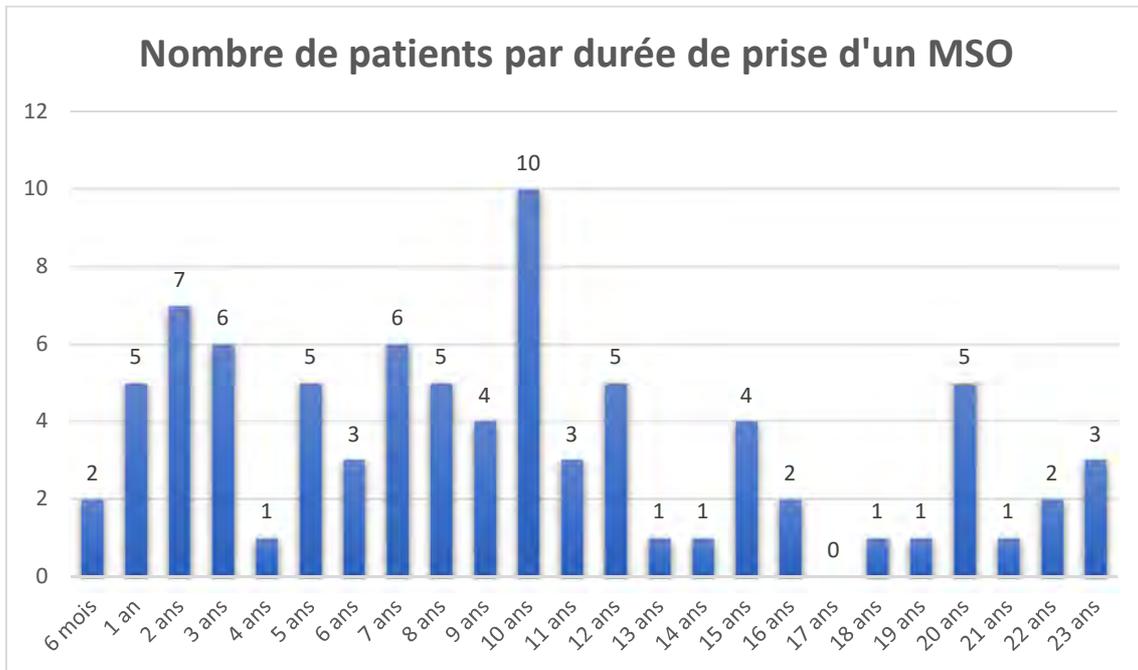


FIGURE 28 : NOMBRE DE PATIENTS PAR DUREE DE PRISE D'UN MSO

Plus de la moitié des patients ont un MSO depuis moins de 10 ans (53% ; n=44/83) et un peu moins de la moitié (47% ; n=39/83) ont un MSO depuis 10 ans ou plus, dont 11 patients depuis 20 ans ou plus ce qui représente 13,3% des patients.

L'histogramme ci-dessous montre la durée de prise en charge par un MSO par tranche d'années :

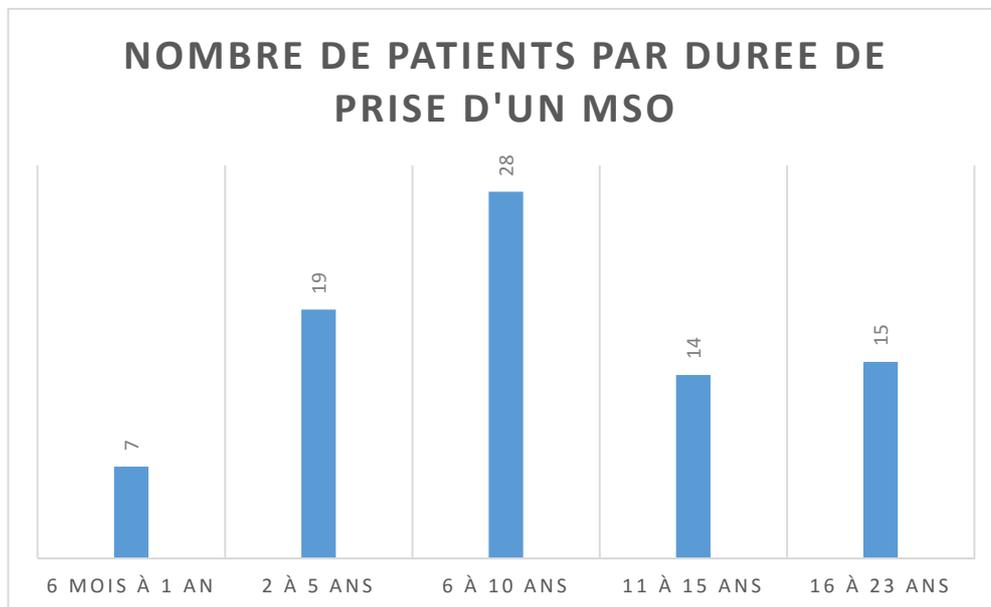


FIGURE 29 : NOMBRE DE PATIENTS PAR DUREE DE PRISE D'UN MSO

On remarque que la majorité des patients prennent un MSO depuis 6 à 10 ans (33,7% ; n=28/83). Une grande tranche des patients prennent un MSO depuis 2 à 5 ans (22,9% ;

n=19/83). Il y a tout de même 16,9% (n=14/83) des patients qui prennent un MSO depuis 11 à 15 ans et 18,1% (n=15/83) depuis plus de 15 ans.

2. SUBSTANCE(S)/ MÉDICAMENT(S) OPIACE(S) AYANT MOTIVÉ L'INSTAURATION DU TRAITEMENT

Avec cette question, on s'intéresse exclusivement aux substances et médicaments opiacés qui ont motivé l'instauration du traitement substitutif et les résultats sont présentés dans le graphique ci-dessous :

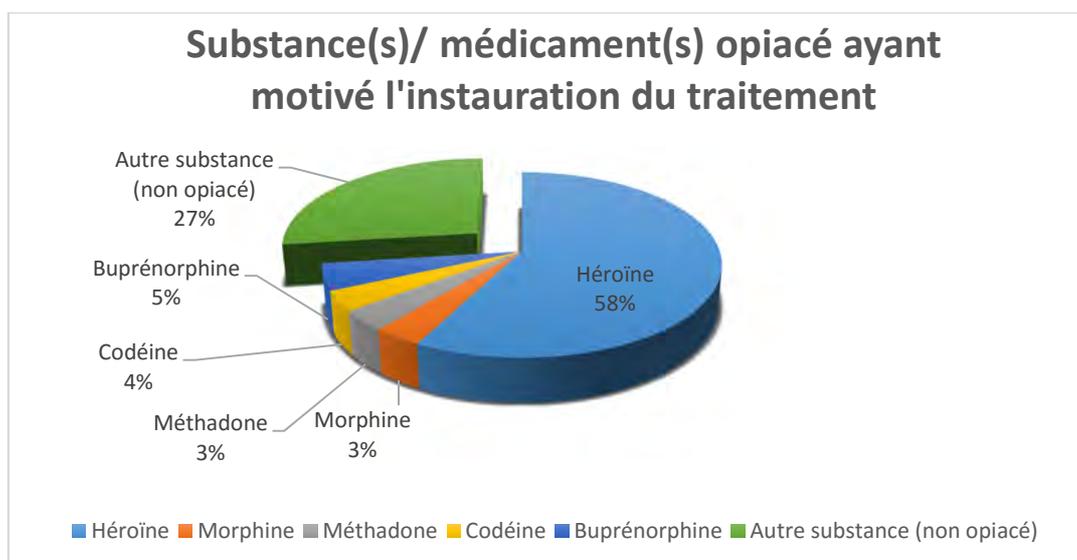


FIGURE 30 : SUBSTANCE(S)/MÉDICAMENT(S) OPIACE AYANT MOTIVÉ L'INSTAURATION DU TRAITEMENT

L'héroïne est la substance opiacée majoritairement en cause dans l'instauration d'un traitement substitutif aux opiacés à hauteur de 58%, suivi par la buprénorphine (5%), puis la codéine (4%), la méthadone (3%) et la morphine (3%).

Certains patients (27%) ont répondu à cette question avec des substances non opiacées. Ces substances notifiées sont : la cocaïne (n=12), le MDMA (n=2), les métamphétamines/amphétamines (n=2), l'ecstasy (n=2), le cannabis (n=2), le LSD (n=2) et les champignons hallucinogènes (n=1).

3. SWITCHS ENTRE LA BUPRENORPHINE ET LA METHADONE

- 43,4% (n=38/83) des patients ont déjà switché au moins une fois de la buprénorphine vers la méthadone :
 - 27 sous méthadone gélule actuellement
 - 7 sous méthadone sirop actuellement
 - 2 sous buprénorphine actuellement

- Seulement 9,6% (n=8/83) des patients ont déjà switché au moins une fois de la méthadone vers la buprénorphine :
 - 2 sous méthadone gélule actuellement
 - 2 sous méthadone sirop actuellement
 - 4 sous buprénorphine actuellement

Globalement, les switchs d'une substitution à une autre se font surtout dans le sens de la buprénorphine vers la méthadone.

Les $\frac{1}{4}$ (n=12/48) des patients sous méthadone actuellement n'ont déclaré aucun switchs et 85,7% (n=30/35) des patients sous buprénorphine également, $p < 0,0001$.

Les causes de switchs de la buprénorphine vers la méthadone sont :

- La rechute : reconsommation d'une substance opiacée problématique
- L'inefficacité de la buprénorphine et une efficacité meilleure de la méthadone
- Le détournement de la voie d'administration de la buprénorphine
- Non stabilisé sous buprénorphine, signes de manque présents, effets indésirables
- La grossesse

Les causes de switchs de la méthadone vers la buprénorphine sont :

- La rechute : reconsommation d'une substance opiacée problématique
- L'inefficacité de la méthadone
- La méthadone n'est pas bien supportée

4. INTERRUPTIONS DE TRAITEMENT

49,4% (n=41/83) des patients ont déjà eu des interruptions dans la prise de leur traitement. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 12 : PATIENTS QUI ONT DÉJÀ INTERROMPU LEUR TRAITEMENT ET DURÉE D'INTERRUPTION

	INTERRUPTIONS NOMBRE DE PATIENTS (n=41)	DURÉE D'INTERRUPTION
<i>Méthadone Gélule</i>	23	de 2 jours à 20 ans
<i>Méthadone Sirop</i>	4	de quelques jours à 180 jours
Total	27	de 2 jours à 20 ans
Fréquence (n=48)	56,25	
<i>Subutex®</i>	6	de quelques jours à 5ans
<i>Buprénorphine générique</i>	8	de quelques jours à 6 mois
<i>Subutex® + Buprénorphine générique</i>	0	
Total	14	de quelques jours à 5ans
Fréquence (n=35)	40,00	

Parmi les patients actuellement sous méthadone, plus de la moitié (56,25% ; n=27/48) ont connu des interruptions de traitement dans leur parcours de soins : 23 patients sous forme gélule et 4 sous forme sirop. 40% (n=14/35) des patients sous buprénorphine ont déjà interrompu leur traitement. Les patients sous méthadone qui ont déjà interrompu leur traitement l'ont fait pendant une durée de 2 jours à 20 ans, et les patients sous buprénorphine de quelques jours à 5 ans.

36,6% (n=15/41) des patients ayant déjà interrompu leur MSO l'ont arrêté une seule fois, 22% de 2 à 4 fois (n=9/41), 7,3% (n=3/41) de 5 à 6 fois. Une personne a interrompu son traitement 10 fois, une autre plus de 20 fois et une autre plusieurs fois. Les autres personnes n'ont pas renseigné le nombre d'arrêt.

Les causes d'interruption de traitement sont :

- La tentative d'arrêt car la personne ne souhaite plus prendre de traitement
- La rechute
- La complication d'obtention de la méthadone
- Un choix personnel d'envie de reconsommer
- Une garde à vue, prison
- Lors de la mise en place du traitement
- Un arrêt demandé au patient par un membre de la famille ou un proche
- Travail et déplacements
- ...

La majorité des patients évoquent une interruption de traitement lié à une rechute ou une tentative d'arrêt infructueuse.

5. CHANGEMENT DE PHARMACIE DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT

Plus de la moitié des patients (56,6% ; n=47/83) ont déjà changé de pharmacie depuis le début de leur traitement par un MSO. Parmi eux, les patients sous méthadone ont changé de pharmacie de 1 à 10 fois et les patients sous buprénorphine de 1 à 5 fois.

Pour la plupart (91,5% ; n=43/47), c'est une cause géographique qui a amené le patient à changer de pharmacie, comme un déménagement par exemple. Pour le reste, c'est un motif relationnel (2 patients) ou un motif autre (2 patients).

6. CHANGEMENT DE MEDECIN DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT

Dans le cas de la buprénorphine :

Les patients actuellement sous buprénorphine qui ont déjà changé de médecin depuis le début de leur traitement sont rassemblés dans le graphique ci-dessous :

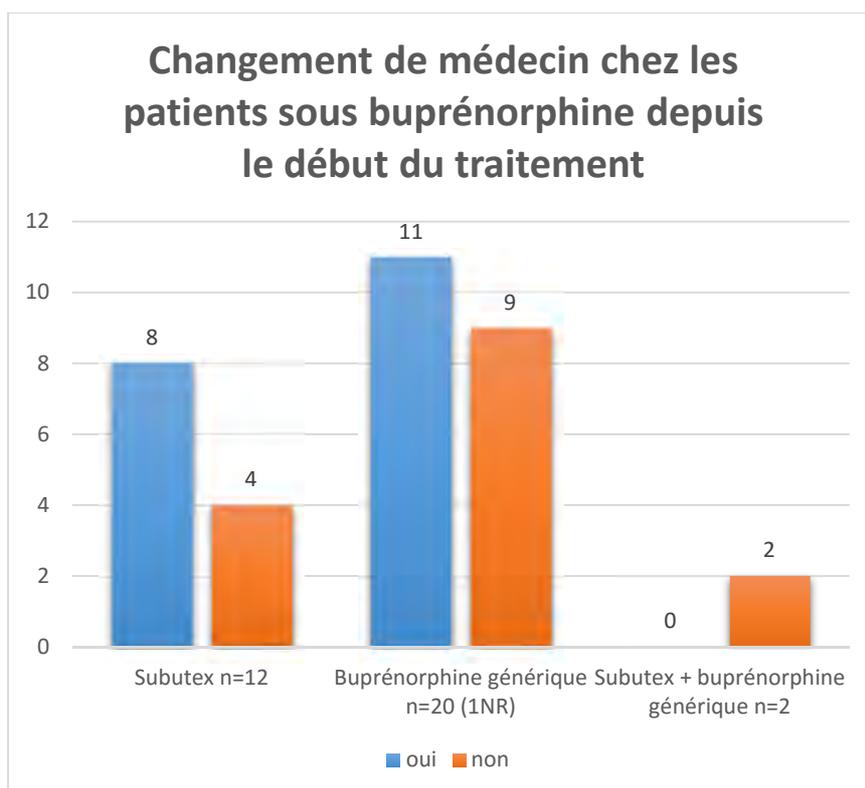


FIGURE 31 : CHANGEMENT DE MEDECIN CHEZ LES PATIENTS SOUS BUPRENORPHINE DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT

Plus de la moitié des patients sous buprénorphine (55,9% ; n=19/34) ont déjà changé de médecin prescripteur depuis le début de leur traitement et cela concerne 66,70% des patients sous Subutex® (n=8/12) et 55% des patients sous buprénorphine générique (n=11/20).

Seulement 17 patients ont précisé pourquoi ils avaient changé de médecin depuis le début de leur traitement. Ces justifications sont rapportées dans le graphique ci-dessous :

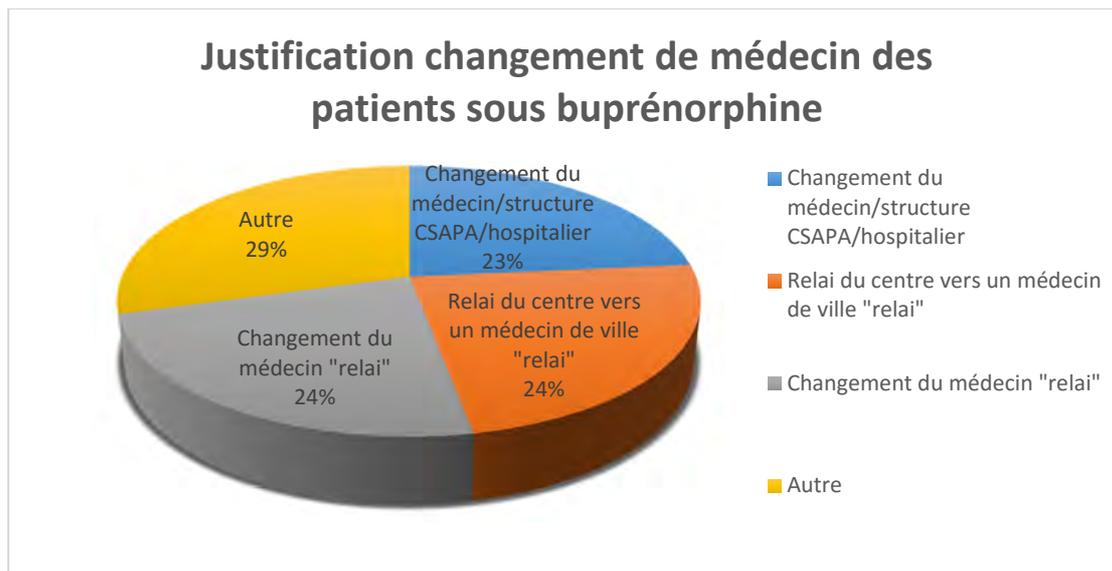


FIGURE 32 : JUSTIFICATION DU CHANGEMENT DE MEDECIN DES PATIENTS SOUS BUPRENORPHINE

Les patients sous buprénorphine ont déjà changé de médecin dans le cadre d'un changement du médecin/structure CSAPA/hospitalier pour 23% d'entre eux (n=4/17), d'un relai du centre vers un médecin de ville « relai » pour 24% (n=4/17), d'un changement du médecin « relai » pour 24% (n=4/17) et le restant pour un autre motif. Les justifications de ces changements sont principalement expliquées par un déménagement, une hospitalisation, le départ en retraite du médecin prescripteur ou le remplacement du médecin.

Dans le cas de la méthadone :

Le nombre de patients sous méthadone ayant changé de médecin depuis le début du traitement est représenté dans le graphique ci-dessous en fonction de la forme galénique de la méthadone :

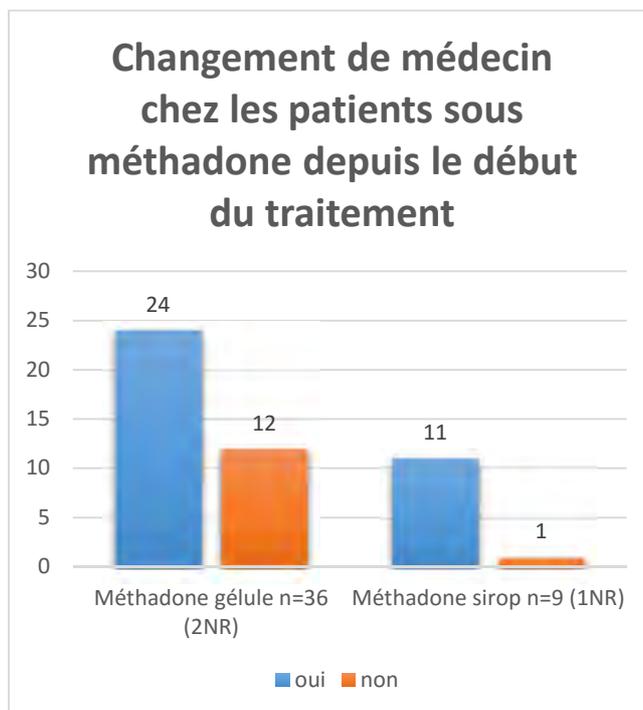


FIGURE 33 : CHANGEMENT DE MEDECIN CHEZ LES PATIENTS SOUS METHADONE DEPUIS LE DEBUT DU TRAITEMENT

66,7% des patients sous méthadone (n=30/45) ont déjà changé de médecin prescripteur depuis le début de leur traitement et cela concerne 66,7% des patients sous la forme gélule (n=24/36) et 66,7% des patients sous la forme sirop (n=6/9).

28 patients ont précisé pourquoi ils avaient changé de médecin depuis le début de leur traitement. Ces justifications sont rapportées dans le graphique ci-dessous :

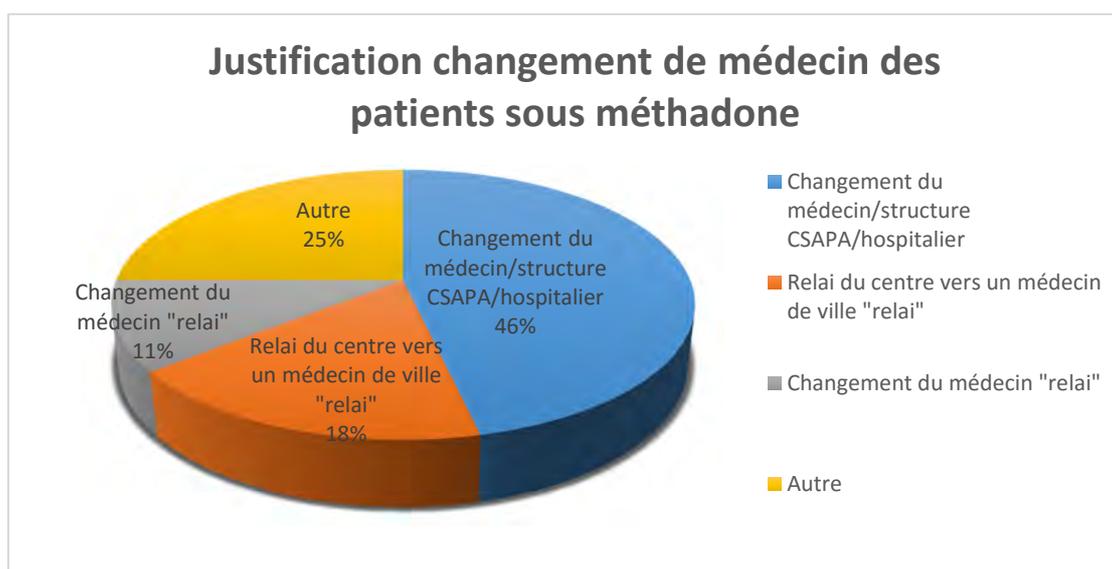


FIGURE 34 : JUSTIFICATION DU CHANGEMENT DE MEDECIN DES PATIENTS SOUS METHADONE

Les patients sous méthadone ont déjà changé de médecin dans le cadre d'un changement du médecin/structure CSAPA/hospitalier pour 46% d'entre eux (n=13/28), d'un relai du centre vers un médecin de ville « relai » pour 18% (n=5/28), d'un changement du médecin « relai » pour 11% (n=3/28) et le restant pour un autre motif. Les justifications de ces changements sont principalement expliquées par un déménagement, le départ à la retraite ou le décès du médecin.

7. EVOLUTION DES DOSAGES DEPUIS LA PRISE DU TSO ACTUEL, APRES LA PERIODE D'ADAPTATION DU DEBUT

74 personnes ont répondu à cette question. Les résultats sont rapportés dans l'histogramme ci-dessous :

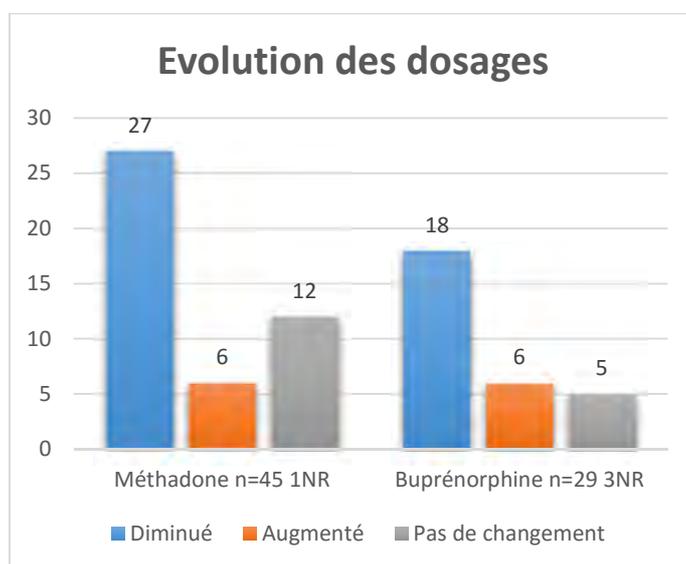


FIGURE 35 : EVOLUTION DES DOSAGES DEPUIS LA PRISE DU TSO ACTUEL, APRES LA PERIODE D'ADAPTATION DU DEBUT

Au total, plus de la moitié des patients (60,8% ; n=45/74) ont diminué le dosage de leur traitement depuis l'instauration de leur traitement actuel après la phase de stabilisation. 23% n'ont pas changé de dosage (n=17/74) et 16,2% ont augmenté le dosage (n=12/74).

Concernant la méthadone, la majorité a diminué le dosage de leur MSO depuis l'instauration (60% ; n=27/45), 26,7% n'ont pas changé de dosage (n=12/45) et 13,3% ont augmenté le dosage.

Concernant la buprénorphine, la majorité ont diminué le dosage de leur MSO depuis l'instauration (62,1% ; n=18/29), 20,7% ont augmenté le dosage (n=6/29) et 17,2% n'ont pas changé de dosage (n=5/29).

8. EFFET RECHERCHE AVEC LA PRISE DE MSO

Les effets recherchés lors de la prise du MSO sont présentés dans le graphique ci-dessous :

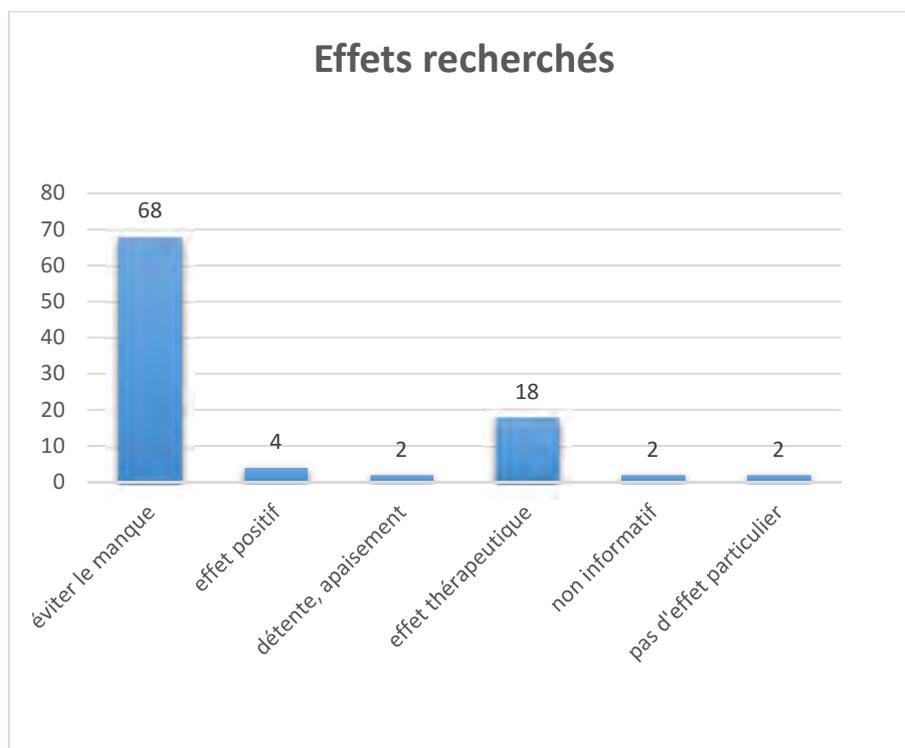


FIGURE 36 : EFFETS RECHERCHES LORS DE LA PRISE DU MSO

La majorité des patients (81,9% ; n=68/83) prennent leur MSO dans le but d'éviter un manque : 42 patients sous méthadone et 26 patients sous buprénorphine. Les autres patients prennent leur MSO dans le but d'avoir un effet thérapeutique (vie sociale, éviter la frustration, obligation) pour 21,7% d'entre eux (3 patients sous méthadone et 15 patients sous buprénorphine), un effet positif (euphorie, « plaisant », « reboost », « être bien ») pour 4,8% d'entre eux (3 patients sous méthadone et 1 patient sous buprénorphine) et 2 patients prennent la méthadone dans un but de détente et d'apaisement.

9. RESPECT DE LA VOIE ORALE OU SUBLINGUALE

Tous les patients sous méthadone ont répondu respecter la voie orale. 4 patients sous buprénorphine sur 35 (11,4%) ont déclarés ne pas respecter la voie d'administration et utiliser la voie nasale (sniff).

10. RESPECT DE LA DOSE PRESCRITE

85,4% (n=41/48) des patients sous méthadone ont dit respecter la dose prescrite de leur MSO. Mais, seulement 45,7% (n=16/35) des patients sous buprénorphine déclarent respecter la dose prescrite.

La majorité des patients qui ne respectent pas la dose prescrite en prennent plus que la dose prescrite (n=11) (« shoot », stress, fatigue, manque). Les autres patients n'en prennent pas certains jours et en prennent massivement les autres jours (n=5), prennent moins que la dose prescrite (n=5), prennent plus ou moins que la dose prescrite (n=3) ou ne respectent pas les doses prescrites dans le cas d'un oubli (n=2).

11. MODE D'OBTENTION

Pour évaluer les transgressions, on évalue le mode d'obtention du MSO par le patient. Les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 13 : MODE D'OBTENTION DU MSO

	Obtention par plusieurs médecins		Obtention dans plusieurs pharmacies		Autre moyen	
	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI
<i>Méthadone gélule</i>	37	1	37	1	31	7
<i>Méthadone sirop</i>	9	1	8	2	9	1
Total (n=48)	46	2	45	3	40	8
<i>Subutex®</i>	11	1	12	0	12	0
<i>Buprénorphine générique</i>	20	1	21	0	17	4
<i>Subutex® + Buprénorphine générique</i>	2	0	1	1	2	0
Total (n=35)	33	2	34	1	31	4

Seulement 2 patients sous méthadone et 2 patients sous buprénorphine obtiennent leur MSO par un autre médecin mais c'est dans le cas d'un patient qui habite entre 2 villes, d'un médecin remplaçant, ...

Seulement 3 patients sous méthadone et un patient sous buprénorphine obtiennent leur MSO dans plusieurs pharmacies mais c'est dans le cas de déplacements liés au travail ou de vacances.

Par contre, 12 patients obtiennent leur MSO par d'autres moyens : achat dans la rue ou don, proches qui dépannent.

12. SATISFACTION

Les patients ont noté leur satisfaction de leur traitement depuis la première prise de TSO et depuis le début de la prise de leur TSO actuel. Les résultats sont rapportés dans l'histogramme ci-dessous :

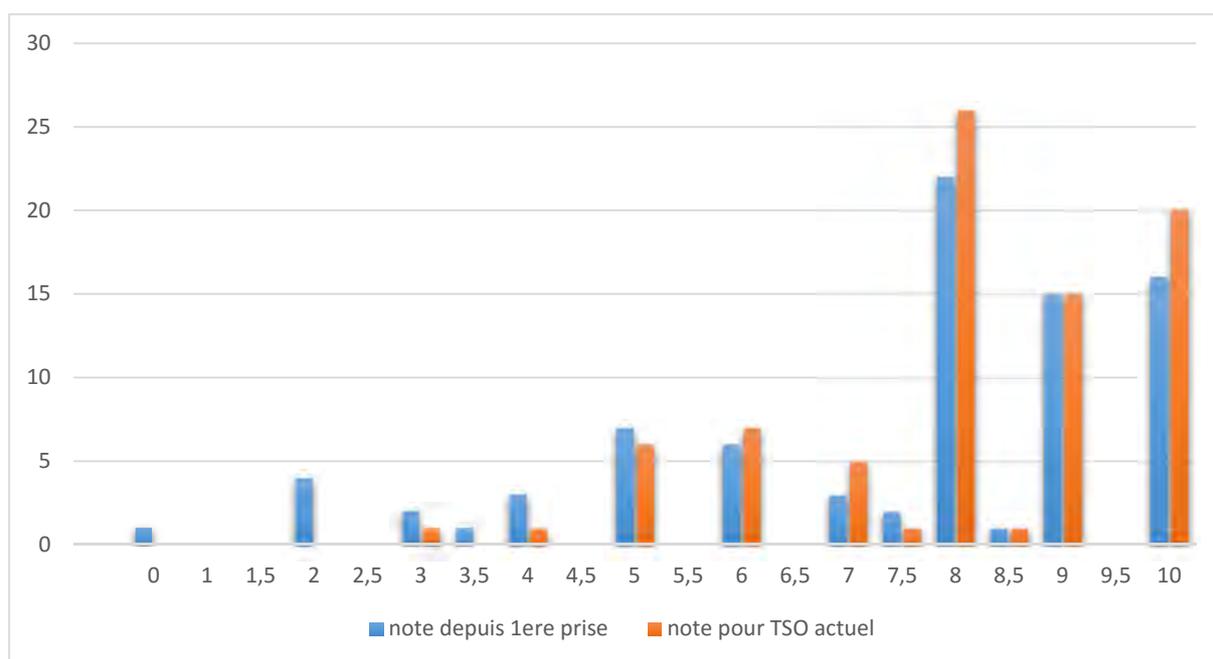


FIGURE 37 : NOTE DE SATISFACTION SUR 10 DU PATIENT PAR RAPPORT A SON TRAITEMENT

La majorité des patients attribuent la note de 8/10 ou plus à leur satisfaction depuis la première prise de leur TSO et depuis le début de la prise de leur TSO actuel. La moyenne de notes attribuées par les patients depuis la première prise est de 7,4/10 et de 8,1/10 pour le MSO actuel. On observe donc que les patients mettent en moyenne une meilleure note à leur MSO actuel par rapport au début de leur prise en charge, $p = 0,03$.

D. COMPARAISON DES NON-CONFORMITES D'ADMINISTRATION REPEREES PAR L'EQUIPE AVEC LES NON-CONFORMITES DECLAREES PAR LE PATIENT

La question de la non-conformité avec les modalités d'administration a été posée à l'équipe officinale ainsi qu'au patient. Le nombre de patient par type de non-conformité déclaré par le patient et l'équipe officinale est rapporté dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU 14 : DIFFERENCE DE NON-CONFORMITE D'ADMINISTRATION ENTRE LA PHARMACIE ET LE PATIENT

	NON-CONFORMITE SELON LA PHARMACIE					Total NC Patient
		Méthadone voie	Méthadone dose	BHD voie	BHD dose	
NON-CONFORMITE SELON LE PATIENT	Méthadone voie	0				0
	Méthadone dose		2			7
	BHD voie			0		4
	BHD dose				5	19
	Total NC Pharmacie		0	5	1	5

Aucun patient de l'étude TSOD sous méthadone ne mésuse la voie d'administration pour le pharmacien et le patient.

Une non-conformité pour la dose administrée de méthadone a été repérée pour 5 patients selon les équipes officinales et déclarée par 7 patients. Seulement 2 patients déclarés en non-conformité de dose par la pharmacie ont déclaré ne pas prendre les doses conformes à la prescription. Ce qui suppose que 3 patients dont les pharmacies déclarent une non-conformité de dose n'ont pas déclaré de non-respect de la prescription et également que 5 autres patients déclarent une non-conformité avec les doses prescrites qui n'a pas été repérée par l'équipe.

Selon les pharmaciens, un seul patient ne respecte pas la voie d'administration de la buprénorphine. Ce patient-là n'a pas déclaré à la pharmacie ne pas respecter la voie d'administration. De plus, 4 patients ont déclarés ne pas utiliser la buprénorphine par voie orale mais par voie nasale (sniff). Ces patients n'avaient pas été repérés en non-conformité avec la voie d'administration par les équipes officinales.

5 patients sous buprénorphine ont été repérés par les pharmaciens comme ne respectant pas les doses prescrites. Ces 5 patients-là ont bien déclarés ne pas respecter la dose prescrite. Mais, 14 patients ont déclaré être en non-conformité entre la dose prescrite

et la dose administrée, et cela n'a pas été détecté auparavant par les équipes officinales. Donc, les équipes officinales n'ont repéré cette non-conformité que pour 26,3% (n=5/19) des patients sous buprénorphine ne respectant pas les doses prescrites.

IV. DISCUSSION

Forces et faiblesses de l'étude

L'échantillon contient seulement 83 patients des Pays de la Loire et n'est donc pas représentatif de la population française.

Les données sont pour la plupart rapportées par le patient. On ne peut exclure la subjectivité des réponses, et les biais de mémorisation. Néanmoins, c'est aussi une des forces de l'étude, d'être au plus près de la réalité, d'interroger directement les patients, sans utiliser d'intermédiaires telles les bases de remboursement ou une enquête auprès des prescripteurs pour évaluer les parcours, et ce d'autant que l'on sait que ceux-ci sont jalonnés de ruptures, de changements et qu'il est difficile de recueillir toutes les informations.

La période d'inclusion est courte : du 1^{er} décembre 2017 au 31 mars 2018. Une période d'inclusion plus longue est prévue pour l'étude et des analyses complémentaires seront menées cet été après le recueil de tous les questionnaires.

Les patients sous Buprénorphine : des patients moins problématiques mais plus à risque de mésusage

Les patients sous buprénorphine de l'étude TSOD présentent plusieurs caractéristiques témoignant de situations moins problématiques que les patients sous méthadone. Ils sont globalement plus socialisés que les patients sous méthadone car ils ont pour la majorité une activité professionnelle ($p < 0,05$). Les patients sous buprénorphine ne se rendent pour la plupart que mensuellement à la pharmacie pour venir chercher leur traitement.

Ces caractéristiques sont probablement le reflet d'aspects réglementaires et aussi de stratégies thérapeutiques. En effet, la prescription de buprénorphine n'a pas besoin de se faire par des médecins spécialistes et peut tout simplement se faire par des médecins généralistes. D'ailleurs c'est ce que l'on observe dans l'étude TSOD où les prescripteurs de buprénorphine ont tendance à être plus souvent des médecins généralistes que des médecins de CSAPA ou hospitaliers, alors que pour la méthadone il y a tendance à y avoir plus de patients qui sont suivis par des centres spécialisés. On peut alors penser que les patients sous buprénorphine sont dans un système de soins qui nécessite une couverture sociale, et donc présentent des caractéristiques de désocialisation moindre. De plus, les situations les plus sévères justifieront d'une orientation en centre spécialisé.

Néanmoins, on observe une tendance de mésusage plus importante avec la buprénorphine qu'avec la méthadone. Plus d'un patient sous buprénorphine sur 10 a déclaré ne pas respecter la voie d'administration et utiliser la voie nasale (sniff), et plus de la moitié des patients sous buprénorphine ne respectent pas la dose prescrite. Ils en prennent plus que la dose prescrite afin d'obtenir un effet « shoot », pour combler un état anxieux, une fatigue ou un état de manque. Et, certains patients n'en prennent pas certains jours pour en prendre massivement les autres jours. On retrouve cette notion de mésusage dans l'enquête

OPPIDUM des Pays de la Loire de 2016, avec ¼ des patients sous buprénorphine qui la consomment par voie nasale (sniff) et un patient sur 10 par voie intraveineuse. Il semble y avoir plus de mésusage de la voie d'administration dans cette enquête mais elle recrute des patients plus problématiques que l'enquête TSOD et beaucoup de patients en instauration de traitement qui n'ont donc pas réglé leur problématique de consommation.

La galénique de la buprénorphine explique en partie ces détournements. Les comprimés peuvent être écrasés et sniffés ou dilués dans une cuillère avec une excellente extraction du principe actif. Ce qui n'est pas le cas de la méthadone ; le sirop est en effet très difficilement injectable et les gélules contiennent un gélifiant. Ces barrières au détournement jouent vraisemblablement un rôle dans le détournement moindre de la méthadone. On remarque cependant qu'il y a moins de problèmes avec le générique de la buprénorphine qu'avec le Subutex®. Dans l'étude TSOD, Les équipes officinales repèrent plus de non-conformités avec les modalités d'administration pour le Subutex® que pour la buprénorphine générique ($p < 0,05$). En effet, il y a plus de risque de mésusage avec le princeps du fait qu'il induit moins d'effets indésirables lors de mésusage qu'avec le générique et notamment lors de l'injection. De plus, chez des patients dont la pathologie est une pathologie du lien, l'acceptation de la forme générique est souvent associée à des caractéristiques de pathologie moins sévères, et toutes les enquêtes retrouvent un détournement moindre et un meilleur usage de la forme générique par rapport au princeps.

Les patients sous méthadone : des patients plus sévères

Les patients actuellement sous méthadone ne sont pas bien insérés socialement. En effet, plus de la moitié des patients sous méthadone n'ont pas d'activité professionnelle alors que seulement un patient sous buprénorphine sur 10 n'en a pas.

Ces patients sont suivis pour la plupart par un médecin généraliste mais on observe une tendance à ce que plus de patients sous méthadone que sous buprénorphine soient suivis par un CSAPA ou un médecin hospitalier, ce qui traduit la nécessité d'une prise en charge plus encadrée.

Les patients qui sont sous méthadone sont des patients qui souvent étaient sous buprénorphine et ont switchés vers la méthadone pour différentes raisons. Il y a plus de switchs de la buprénorphine vers la méthadone que l'inverse ($p < 0,05$) ; la principale cause étant la rechute ou le détournement de la voie d'administration de la buprénorphine. Cela traduit que les patients sous méthadone actuellement sont des patients plus problématiques, qui nécessitent une prise en charge plus soutenue.

On observe une tendance d'interruptions de traitement chez les patients sous méthadone supérieure aux patients sous buprénorphine : plus de la moitié des patients sous méthadone ont déjà interrompu leur traitement.

Les patients sous forme sirop sont des patients nécessitant une prise en charge plus soutenue que ceux sous forme gélule. En effet, l'AMM limite la dispensation de la forme sirop

à 14 jours contrairement à 28 jours pour la forme gélule, et cela se retrouve dans les résultats de fréquence de délivrance des MSO de l'étude TSOD. Mais aussi, les équipes officinales ont tendance à repérer plus de non-conformités avec les modalités d'administration avec la forme sirop.

Et enfin, on constate que les patients sous méthadone sont des patients plus problématiques car ils ont tendance à plus transgresser que les patients sous buprénorphine avec des achats dans la rue et des dons notamment.

Durée de prise en charge par un médicament substitutif aux opiacés

23 ans après l'AMM de la méthadone, les patients actuellement traités par un MSO le sont depuis en moyenne 9 ans 1/2. Plus de la moitié des patients sont traités depuis moins de 10 ans et la majorité entre 6 et 10 ans. Mais, il y a tout de même quelques patients (13,3%) qui ont un MSO depuis plus de 20 ans.

Selon l'enquête OPPIDUM de 2016 dans les Pays de la Loire, les patients traités par un MSO lors de l'enquête le sont en moyenne depuis 9,6 ans, y compris interruptions. L'étude TSOD confirme cette tendance avec une moyenne de durée de traitement des patients prenant un MSO de 9,7 ans. La majorité des patients de l'enquête OPPIDUM prennent un MSO depuis 1 à 5 ans alors que dans TSOD la majorité en prend depuis 6 à 10 ans. Et, 7,1% des patients d'OPPIDUM prennent un MSO depuis plus de 15 ans, contre 18,1% dans l'étude TSOD. Globalement, les patients de l'enquête TSOD prennent un MSO depuis plus longtemps que ceux de l'enquête OPPIDUM. Mais ceci s'explique car les patients d'OPPIDUM sont majoritairement recrutés dans des CSAPA ou à l'hôpital, là où sont souvent instaurés ces traitements, puis un relai est fait en médecine de ville. Alors que l'enquête TSOD recrute des patients de tous prescripteurs dont et surtout des médecins généralistes. L'enquête TSOD est donc plus représentative en matière de représentation de la population générale, ce qui en fait sa force.

Il faut noter que presque la moitié des patients de l'étude TSOD ont déjà eu des interruptions dans la prise de leur traitement. Lorsqu'il y a eu des interruptions de traitement volontaires ou non, beaucoup de patients ont rechuté et ont alors repris un MSO. Il s'avère donc essentiel pour les patients sous MSO de continuer leur traitement pour éviter les risques de rechute.

La durée de traitement de substitution n'a jamais été bien précisée dans les recommandations. Lors de la mise sur le marché de ces traitements, les professionnels de santé imaginaient un traitement plutôt court, permettant de gérer le manque, avec une décroissance des doses et un arrêt progressif. Or, les patients ont des durées de traitement longues, et de plus en plus la notion d'arrêt ne fait pas partie des objectifs thérapeutiques. On conçoit communément que la durée du traitement doit être à minima aussi longue que la durée de l'intoxication, mais sans limite de durée. Le bénéfice des traitements de substitution en termes de santé publique particulièrement en termes de diminution de la mortalité, de diminution du risque infectieux etc... est tellement important que la notion de durée de

traitement semble secondaire. De plus, on permet la survie de patient souffrant d'addiction, donc il est probable que l'on assiste à des prescriptions de TSO chez des séniors prochainement.

Lien entre le patient sous MSO et le pharmacien

Le pharmacien crée un lien social essentiel de longue durée avec son patient qu'il soit sous buprénorphine ou sous méthadone. Les patients sous MSO sont des patients globalement fidèles et suivis dans leur pharmacie actuelle en moyenne depuis 5 ans ½.

Il y a en général peu de nomadisme médical et pharmaceutique rapporté dans notre étude et s'il y a un changement de pharmacie ou de médecin c'est par contrainte géographique (déménagement, vacances) la plupart du temps.

Les équipes officinales rencontrent des difficultés à évaluer le mésusage des patients sous MSO. Elles ne repèrent souvent pas la même chose que ce que déclarent les patients. En effet, les pharmaciens déclarent des non-conformités avec la dose administrée alors que certains patients ne le déclarent pas. Par ailleurs, certains patients déclarent ne pas respecter les doses à administrer alors que les équipes n'avaient pas du tout repéré de mésusage chez ces patients-là.

Les équipes peuvent repérer des non-conformités avec les doses administrées chez ces patients en particulier avec le repérage de chevauchements d'ordonnances : les équipes officinales ont repérés des chevauchements d'ordonnances pour ¼ des patients. Elles ont tendance à repérer plus facilement les doses non conformes que les pratiques d'injection ou autre voie d'administration détournée.

Cette enquête a donc permis aux équipes officinales d'en savoir plus sur les mésusages des patients. Le dialogue avec le patient est donc indispensable et pour qu'il puisse s'installer cela nécessite un espace de confidentialité pour que le patient puisse se dévoiler. L'échange au comptoir lors de la délivrance du traitement au patient n'est donc pas suffisant car il ne permet pas toujours que le patient puisse se confier sur les problèmes rencontrés avec la prise de son traitement.

Des entretiens avec le patient au sein de l'officine permettraient d'instaurer un climat de confiance entre le patient sous MSO et son pharmacien, de mieux connaître le parcours addictif du patient, sa vie personnelle, son vécu, ses difficultés au quotidien, et ainsi augmenter l'empathie du pharmacien envers son patient. Cela améliorerait l'observance du patient à son traitement. Le pharmacien pourrait ainsi détecter des surdosages ou sous-dosages si le patient se dévoile plus concernant ses symptômes. La valorisation financière concernant ces entretiens serait à discuter pour motiver les équipes officinales à consacrer plus de temps pour ces patients.

La formation des pharmaciens sur la pharmacodépendance doit être approfondie, et notamment sur les nouvelles drogues et nouvelles consommations d'opiacés.

Le rôle du pharmacien envers les patients sous MSO est mal connu de la population générale. Il pourrait donc se révéler nécessaire de donner des plaquettes d'information au patient sur le rôle du pharmacien d'officine en matière de toxicomanie et de prise en charge des addictions.

CONCLUSION

L'étude TSOD n'étant pas terminée, les résultats et les analyses supplémentaires publiées l'été prochain compléteront cette thèse.

Plus de 20 ans après la mise en place des traitements substitutifs aux opiacés tel que la méthadone en 1995 et la buprénorphine en 1996, il s'est avéré intéressant de faire un point sur toutes ces années passées. Ces deux traitements ont révolutionné la prise en charge des personnes dépendantes aux opiacés. Dans un premier temps surtout utilisé pour substituer une dépendance à l'héroïne, aujourd'hui de plus en plus de traitements substitutifs aux opiacés sont instaurés dans un contexte de dépendance aux opiacés prescrit contre la douleur (morphine, tramadol, codéine, ...).

Aujourd'hui, que sont devenus les premiers patients qui ont bénéficié de méthadone ou de buprénorphine il y a plus de 20 ans ? Sont-ils toujours aujourd'hui traités par ces médicaments ? Même si aucune recommandation n'a été émise aujourd'hui concernant la durée de prise en charge des patients par un MSO, la FFA et l'ANAES ont précisé dans la conférence de consensus sur les TSO en 2004 que « il n'y a pas de durée optimale pour un TSO ; il est illusoire de fixer une durée à priori au processus de diminution en vue de l'arrêt d'un TSO » et que le MSO « sera maintenu aussi longtemps que nécessaire, voire indéfiniment » (53). De plus, les recommandations ordinales évoquent en 2017 que « L'addiction est une maladie chronique, évolutive et à rechutes » (103). L'enquête TSOD confirme donc ces arguments. Les patients ont des durées de traitements de substitution aux opiacés longues voir indéterminées et le bénéfice de ceux-ci en terme de mortalité et morbidité est tellement important que la notion de durée de traitement est secondaire. L'important est de maintenir une durée de substitution assez importante pour éviter la rechute du patient.

Pour finir, on peut conclure sur le fait que la méthadone et la buprénorphine sont des médicaments qui sont prescrits pour une longue durée voir indéfiniment, et que cette durée n'est pas importante tant que le patient a une vie sociale et professionnelle ainsi qu'une santé convenable. Le pharmacien d'officine constitue une interface essentielle avec les médecins prescripteurs et est un maillon indispensable à une prise en charge optimale des patients sous traitement de substitution aux opiacés.

ANNEXE n°1 : ENQUETE OPPIDUM 2016



Tampon du service
(Adresse complète si possible)

- Cette enquête est strictement anonyme.
- Son objectif est de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes. Il est donc indispensable :
 - ▶ de définir au mieux les produits : nom de la spécialité ou nom de la molécule pour les génériques ou nom du produit
 - ▶ de limiter la recherche aux produits consommés **DANS LA SEMAINE PRECEDENTE**.

- Merci de votre participation -

Données socio-économiques

▶ Premier contact avec le patient		<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
▶ Age	____ ans	▶ Grossesse en cours	
▶ Sexe	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
▶ Vie en couple	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	▶ Activité professionnelle	
▶ Enfant(s) à charge	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
▶ Niveau d'étude		▶ Logement stable	
<input type="checkbox"/> Primaire	<input type="checkbox"/> Collège / CAP / BEP	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
<input type="checkbox"/> Lycée / BAC	<input type="checkbox"/> Supérieur	▶ Ressources	
		<input type="checkbox"/> Grande précarité	
		<input type="checkbox"/> Précarité avec prestation(s) sociale(s)	
		<input type="checkbox"/> Revenus réguliers	

Tabac et Alcool

▶ Dépendance alcoolique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	▶ Consommation de tabac	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
		◆ Si OUI, préciser le nombre de cigarettes fumées par jour :	
		<input type="checkbox"/> 1-4	<input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> 11-20 <input type="checkbox"/> > 20

Premiers produits psychotropes consommés
[médicament ou autre, sauf tabac & alcool]

▶ 1 ^{er} produit psychotrope consommé	▶ 1 ^{er} produit psychotrope ayant entraîné une dépendance
.....
◆ A quel âge ? ____ ans	◆ A quel âge ? ____ ans
▶ 1 ^{er} médicament de substitution aux opioïdes consommé (dans le cadre d'un protocole ou non)	
<input type="checkbox"/> Méthadone <input type="checkbox"/> Buprénorphine haut-dosage [BHD] <input type="checkbox"/> Suboxone <input type="checkbox"/> Autre :	
◆ A quel âge ? ____ ans	

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (TSO) ACTUEL
 Merci de préciser le TSO CONSOMMÉ LA SEMAINE PRÉCÉDANT L'ENQUÊTE (et non pas prescrit)
 Si switch la semaine précédente, renseignez, garder le TSO le plus ancien

SPÉCIFIER LE TSO CONSOMMÉ ACTUELLEMENT

► **Protocole de substitution** Oui Non (Si NON : aller page suivante)
 ⇒ Si « OUI », lequel ? (1 seule réponse)
 ↓

Méthadone ⇒ Préciser la forme galénique :
 sirop inconnue/autre ⇒ Préciser :
 gélule

Buprénorphine haut-dosage [BHD] ⇒ Préciser :
 Inconnue BHD générique. ⇒ Préciser :
 Subutex® BHD Arrow® BHD Sandoz® BHD Biogaran® BHD Teva® BHD EG® GNR inconnue
 Suboxone®

Autre médicament (en tant que TSO) ⇒ Préciser :

► **Protocole sous la responsabilité de :**
 Votre centre Autre centre spécialisé Médecin généraliste Autre structure ⇒ Préciser :

DECRIRE LA CONSOMMATION DU TSO ACTUEL

1. TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES SOUS PROTOCOLE

Réservé

Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour

Occasionnelle
 Hebdomadaire
 Quotidienne ⇒ Si médicament et quotidien : Préciser la **posologie totale journalière (mg/j)** = _____

Voie d'administration (Plusieurs choix possibles)	Début de consommation	Mode(s) d'obtention	
		principal (1 seul choix)	secondaire (plusieurs choix)
<input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale	<input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines	Prescription médicale <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé)	<input type="checkbox"/> Quelques mois	Prescripteurs multiples <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé)	<input type="checkbox"/> Quelques années	Fausse ordonnance <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Intra veineuse	⇒ Préciser l'année de début _____	Deal (acheté dans la rue) <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Autre (IM, parachute, etc) ⇒ préciser :		Donné <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Volé <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Internet <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Autre ⇒ <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

► **Augmentation de la posologie depuis 6 mois**
 Oui Non

► **Effet recherché (1 seul choix)**
 Positif Correcteur ou substitutif

► **Prise concomitante d'alcool (simultanée)**
 Oui Non

► **Symptômes de souffrance à l'arrêt du médicament (morale, physique)**
 Oui Non N'a jamais arrêté

► **Commentaire**

4 - MEDICAMENT ou PRODUIT ILLICITE ou PRODUIT DE SUBSTITUTION ou AUTRE

Nom :		Forme galénique (Que pour les médicaments : pilule, sirop, suppositoire...)		Réserve	
Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour					
<input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Quotidienne → Si médicament et quotidien : Préciser la posologie totale journalière (mg/j) = _____					
▶ Voie d'administration (Plusieurs choix possibles) <input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale <input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé) <input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé) <input type="checkbox"/> Intra veineuse <input type="checkbox"/> Autre (IM, parachute, etc) → préciser :		▶ Début de consommation <input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines <input type="checkbox"/> Quelques mois <input type="checkbox"/> Quelques années → Préciser l'année de début : _____		▶ Mode(s) d'obtention Vente libre (en pharmacie) <input type="checkbox"/> principal (1 seul choix) / secondaire (plusieurs choix) Prescription médicale <input type="checkbox"/> Prescripteurs multiples <input type="checkbox"/> Fausse ordonnance <input type="checkbox"/> Deal (acheté dans la rue) <input type="checkbox"/> Donné <input type="checkbox"/> Volé <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> Autre → _____ <input type="checkbox"/>	
▶ Augmentation de la posologie depuis 6 mois <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		▶ Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté			
▶ Effet recherché (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif		▶ Modalités d'usage (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Usage simple <input type="checkbox"/> Abus <input type="checkbox"/> Dépendance			
▶ Prise concomitante d'alcool (simultanée) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					
▶ Commentaire					

5 - MEDICAMENT ou PRODUIT ILLICITE ou PRODUIT DE SUBSTITUTION ou AUTRE

Nom :		Forme galénique (Que pour les médicaments : pilule, sirop, suppositoire...)		Réserve	
Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour					
<input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Quotidienne → Si médicament et quotidien : Préciser la posologie totale journalière (mg/j) = _____					
▶ Voie d'administration (Plusieurs choix possibles) <input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale <input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé) <input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé) <input type="checkbox"/> Intra veineuse <input type="checkbox"/> Autre (IM, parachute, etc) → préciser :		▶ Début de consommation <input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines <input type="checkbox"/> Quelques mois <input type="checkbox"/> Quelques années → Préciser l'année de début : _____		▶ Mode(s) d'obtention Vente libre (en pharmacie) <input type="checkbox"/> principal (1 seul choix) / secondaire (plusieurs choix) Prescription médicale <input type="checkbox"/> Prescripteurs multiples <input type="checkbox"/> Fausse ordonnance <input type="checkbox"/> Deal (acheté dans la rue) <input type="checkbox"/> Donné <input type="checkbox"/> Volé <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> Autre → _____ <input type="checkbox"/>	
▶ Augmentation de la posologie depuis 6 mois <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		▶ Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté			
▶ Effet recherché (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif		▶ Modalités d'usage (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Usage simple <input type="checkbox"/> Abus <input type="checkbox"/> Dépendance			
▶ Prise concomitante d'alcool (simultanée) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non					
▶ Commentaire					

Si plus de 4 substances signalées (avec ou sans TSO sous protocole), merci de préciser une autre fiche d'acquisition.



Coordonnées

NOM de l'étudiant :

PATIENT n° :

NOM de la pharmacie :

ADRESSE de la pharmacie :

Mail (étudiant ou pharmacie) pour envoi accusé réception :

Nombre de patients sous traitement substitutif aux opiacés suivis dans la pharmacie :

- sous buprénorphine :
 - générique :
 - Subutex[®] :
 - Suboxone[®] :

- sous méthadone
 - sirop :
 - gélule :

Retour des questionnaires (partie 1 et 2) avant le 31.03.2018:

- Soit au CEIP-Addictovigilance de Nantes
 - CEIP-Addictovigilance
 - Service de pharmacologie Clinique
 - Institut de Biologie
 - 9 Quai Moncoussu
 - 44093 NANTES Cedex1
 - Fax : 02.40.08.40.97
 - Mail : pharmacodependance@chu-nantes.fr
- Soit le donner à l'étudiante en thèse les lundis lors des journées d'enseignement à L'UFR de pharmacie.

Pour toute question, contacter le CEIP-A :

- Téléphone : 02.40.08.40.81
- Mail : pharmacodependance@chu-nantes.fr

PARTIE 1 : Questionnaire à remplir avec le patient

- 1) **Depuis combien de temps prenez-vous un traitement substitutif aux opiacés?** (cochez la case correspondante ET précisez) *Les 2 TSO confondus y compris interruptions → c'est le moment de début. L'information la plus précise possible+++*
- Date précise de début :
- OU Nombre d'années :
- OU Nombre de mois :
- OU Nombre de semaines :
- 2) **Situation professionnelle ?** En activité Sans activité
- 3) **Evolution de la prise en charge depuis le début de la prise du traitement :**
- 3.1 Substance(s)/médicament(s) (opiacé) ayant motivé l'instauration du traitement ?
- 3.2 Y a-t-il déjà eu un ou des switchs entre la buprénorphine et la méthadone ? (si oui, cochez la case correspondante)
- De la buprénorphine vers la méthadone → Combien de fois :
- De la méthadone vers la buprénorphine → Combien de fois :
- Pourquoi ?
- 3.3 Y a-t-il déjà eu des interruptions dans la prise de votre traitement ? OUI NON
- Si oui : - Combien de fois ?
- Pendant combien de temps ?jours/semaines/mois/années (rayer les mentions inutiles)
- Pourquoi ?
- 3.4 Avez-vous changé de pharmacie depuis le début de traitement ? OUI NON
- Si oui : Combien de pharmacies différentes ?
- Pourquoi ?
- 3.5 Avez-vous changé de médecin depuis le début de traitement?
- Dans le cas de la buprénorphine: OUI NON
- Si oui : Pourquoi ? Changement du médecin/structure CSAPA/hospitalier: (précisez pourquoi).....
- Relai du centre vers un médecin de ville « relai »
- Changement du médecin « relai » : (précisez pourquoi).....
- Autre : (précisez).....
- Dans le cas de la méthadone : OUI NON
- Si oui : Pourquoi ? Changement du médecin/structure CSAPA/hospitalier: (précisez pourquoi).....
- Relai du centre vers un médecin de ville « relai »
- Changement du médecin « relai » : (précisez pourquoi).....
- Autre : (précisez).....
- 3.6 Depuis le début de la prise du TSO actuel, après la période d'adaptation du début, les dosages ont :
- Diminué Augmenté n'ont pas changé
- Autre : (précisez) :

4) **Adhésion au traitement actuel:**

4.1 Quel effet recherchez-vous avec la prise de votre TSO ?

éviter le manque autre : précisez :

4.2 Prenez-vous toujours votre traitement actuel par voie orale/sublinguale ? OUI NON

➤ Si non, précisez : Voie nasale (Sniff) Injection Autre :

4.3 Respectez-vous toujours la dose prescrite sur l'ordonnance ? OUI NON

➤ Si non, précisez Prend plus que la dose prescrite (Précisez pourquoi) :

Prend moins que la dose prescrite (Précisez pourquoi) :

N'en prend pas certains jours. Pourquoi ?

Oubli

Prise d'autre(s) opiacé(s) ces jours-là

Prise massive les autres jours

Autre (précisez) :

5) **Mode d'obtention**

5.1 Obtenez-vous ou est-ce qu'il vous arrive d'obtenir votre TSO par la prescription d'un autre médecin (sauf remplaçant) ?

OUI : pourquoi ? NON

5.2 Obtenez-vous ou est-ce qu'il vous arrive d'obtenir votre TSO dans d'autres pharmacies ?

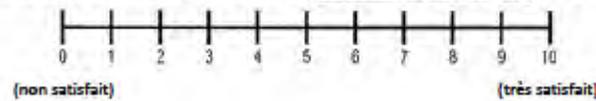
OUI : pourquoi ? NON

5.3 Obtenez-vous ou est-ce qu'il vous arrive d'obtenir votre TSO par d'autres moyens que la prescription par un médecin/délivrance par la pharmacie ? OUI NON

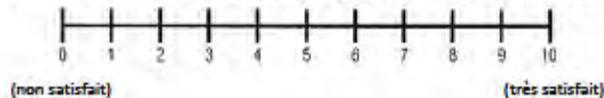
➤ Si oui, quel est-il ? Achat dans la rue Don Autre (précisez) :

6) **Satisfaction**

6.1 Êtes-vous satisfait de votre traitement par TSO depuis la première prise de TSO (buprénorphine et/ou méthadone) :



6.2 Êtes-vous satisfait de votre traitement par TSO depuis le début de la prise de votre TSO actuel :



6.3 Comment décrivez-vous votre ressenti lié à votre prise en charge et aux résultats par rapport à ce que vous attendiez au départ ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Serment de galien [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: http://www.pharmacie.univ-nantes.fr/medias/fichier/serment_de_gallien_1374233541997.pdf
2. OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies). Drogues, chiffres clés. 7ème édition. 2017.
3. ETCHEVERRIGARAY F. Délivrance des traitements de substitution aux opiacés à l'officine : d'un état des lieux à l'amélioration des pratiques [Mémoire]. Université de Nantes. UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2014.
4. Drogues : pavot [Internet]. Disponible sur: <http://www.didier-pol.net/8pavot.htm>
5. JUILLIARD O. OPIUM [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/opium/>
6. Histoire du pavot à opium [Internet]. Disponible sur: <http://www.didier-pol.net/8hispav.htm>
7. Universalis E. THÉRIAQUE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/theriaque/>
8. Chouvy P-A. Les territoires de l'opium: conflits et trafics du Triangle d'Or et du Croissant d'Or (Birmanie, Laos, Thaïlande et Afghanistan, Iran, Pakistan). Editions Olizane; 2002. 548 p.
9. Glossaire sur l'étude des drogues et des addictions : A - D - OFDT [Internet]. [cité 24 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/glossaire/>
10. Décret n°99-249, art R.5219-1 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000393106&categorieLien=id>
11. Lejoyeux M. Neurobiologie et addictions. In: Addictologie, mini traité. 3e édition. Elsevier Masson; 2017. p. 38-50.
12. Dematteis M, Pennel L. Théories neurobiologiques de l'addiction. In: Traité d'Addictologie. 2e édition. Lavoisier médecine sciences; 2016. p. 56.
13. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. Ann Pharm Fr. janv 2010;68(1):3-11.
14. DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson. 2015. (American Psychiatric Association).
15. HAS (Haute Autorité de Santé). Critère d'usage nocif et de dépendance à une substance psychoactive et au tabac selon le Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, 10e révision (CIM-10) [Internet]. 2014 [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_cim-10_abus_dependance.pdf

16. Le dico des drogues - Héroïne [Internet]. Drogues Info Service. [cité 22 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.drogues-info-service.fr/Tout-savoir-sur-les-drogues/Le-dico-des-drogues/Heroine>
17. OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies). Le Point SINTES n°3 [Internet]. 2017 [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/sintes/LePointSINTES03.pdf>
18. OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies). Substances psychoactives, usagers et marchés : les tendances récentes (2016-2017) [Internet]. 2017 [cité 15 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxacxc.pdf>
19. ANSM. Séance n°5 de la Commission des stupéfiants et psychotropes - Compte rendu de la séance du 11 mai 2017. Journée d'échange partenariat sur l'usage des antalgiques opioïdes en France. 2017.
20. VIDAL - Recherche : Morphine [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recherche/index/q:Morphine/sort_products:titre/type@FICHES:M%C3%A9dicaments/
21. Fiche info - ACTISKENAN 10 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64288864>
22. Fiche info - MORPHINE (CHLORHYDRATE) LAVOISIER 20 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66590904>
23. CEIP de Grenoble. Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances (DRAMES). 2015 [cité 23 oct 2017]; Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/01c99bad61b61c11e17ed6c81cb86eb4.pdf
24. Fentanyl - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
25. Codéine - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
26. Tramadol - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
27. OXYCODONE - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
28. Résumé des caractéristiques du produit - LAMALINE - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62689634&typedoc=R>

29. Résumé des caractéristiques du produit - IZALGI - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67613291&typedoc=R>
30. Dr Morel A, Jacques J-P, Figiel C. Drogues et substitution. oxalis; 2006.
31. Site legifrance : Journal officiel de la République Française. 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 illicite des substances vénéneuse. 31 déc 1970;
32. Article D. 3121-27 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
33. Article R. 3121-33 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
34. CASSUTO J-P, PESCE A, QUARANTA J-F. Sida et infection par le VIH. 3ème édition. MASSON; 1996.
35. INVS (Institut de veille sanitaire). Enquête Coquelicot 2004 - 2007 : Résultats d'une enquête sur l'hépatite C, le VIH et les pratiques à risques chez les consommateurs de drogues [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//publications/2008/enquete_coquelicot/plaquette_coquelicot.pdf
36. Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. Les éditions INSERM. Paris; 2010.
37. JAUFFRET-ROUSTIDE M, PILLONEL J, WEILL-BARILLET L, LEON L, LE STRAT Y. Estimation de la séroprévalence du VIH et de l'hépatite C chez les usagers de drogues en France - Premiers résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot 2011. 26 nov 2013 [cité 27 janv 2018]; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr//beh/2013/39-40/pdf/2013_39-40_2.pdf
38. HAS (Haute Autorité de Santé). Réévaluation de la stratégie de dépistage de l'infection à VIH en France [Internet]. 2017 [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir2/reevaluation_de_la_strategie_depistage_vih_-_synthese_conclusions_reco.pdf
39. OMS | VIH/sida [Internet]. WHO. [cité 5 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/fr/>
40. INVS (Institut de veille sanitaire). Bulletin épidémiologique : Dépistage de l'infection par le VIH en France en 2016. N° 29-30. 28 nov 2017 [cité 5 févr 2018]; Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/29-30/pdf/2017_29-30_2.pdf
41. L'hépatite C en chiffres [Hépatites Info Service] [Internet]. [cité 27 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.hepatites-info-service.org/?Hepatite-C-Chiffres>
42. Brisacier (OFDT) A-C. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opiacés ». 2018.
43. Réduction des Risques : le Décret Barzach fête ses 25 ans ! [Internet]. AgoraVox. 2012 [cité 13 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.agoravox.fr/actualites/>

44. Journal Officiel de la République Française. Décret n°95-255 du 7 mars 1995 modifiant le décret n° 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. mars 9, 1995 p. 3685.
45. Journal Officiel de la République Française. Avis du Conseil de la concurrence, relatif au projet de décret modifiant le décret n°72-200 du 13 mars 1972 réglementant le commerce et l'importation des seringues et aiguilles. août 9, 1994 p. 3728-9.
46. Steribox, histoire clinique [Internet]. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.apothicom.org/steribox-histoire-clinique.htm>
47. DGS-SIDA. Circulaire n°37 du 12 avril 1995 relative à la prévention des risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse et à l'accessibilité au matériel d'injection stérile [Internet]. Disponible sur: http://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=20569
48. PINOIT J-M. Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés. MASSON. 1997.
49. Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie. La loi sur les drogues [Internet]. [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.caat.online.fr/loi/loi.htm>
50. OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies). Substitution aux opiacés : synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France [Internet]. 2003 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxofj6.pdf>
51. Médicaments de l'addiction aux opiacés : méthadone orale et buprénorphine sublinguale. In: Traité d'addictologie. 2ème édition. Lavoisier médecine sciences; 2016. p. 751-60.
52. Subutex® : au commencement était le temgesic® injectable [Internet]. [cité 7 févr 2018]. Disponible sur: http://www.pistes.fr/swaps/10_4.htm
53. FFA (Fédération Française d'Addictologie), ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Conférence de consensus : Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. 2004.
54. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE - Base de données publique des médicaments.
55. Fiches pratiques pour la délivrance des moyens de substitution à la toxicomanie en officine - 2. Les différents produits de substitutions à délivrance officinale [Internet]. [cité 9 févr 2018]. Disponible sur: http://untori2.crihan.fr/unspf/Concours/2012_Besancon_Schaeffer_Muyard_TraitementsSubstitutsifs/co/Schaeffer_Muyard_Besancon_2.html
56. Le Moniteur des pharmacies.fr. Méthadone en gélules : prescription possible pour 28 jours - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr.
57. Monographie - Methadone hydrochloride - Stabilis 4.0 [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=301>

58. Norméthadone (chlorhydrate de) - Acadpharm [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: [http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Norm%C3%A9thadone_\(chlorhydrate_de\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Norm%C3%A9thadone_(chlorhydrate_de))
59. Afssaps. Méthadone APHP sirop et gélule : Informations importantes de pharmacovigilance - Courrier des Laboratoires Bouchara-Recordati. 2011.
60. Afssaps. Rapport public d'évaluation - Methadone APHP 1mg, 5mg, 10mg, 20mg, 40mg - Gélule. 2008.
61. Afssaps. Plan de gestion des risques des spécialités pharmaceutiques Méthadone AP-HP® Gélule Bouchara-Recordati [Internet]. 2008 [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/73b3079949a5d9f9b17f690252ac6b3d.pdf
62. ANSM. Séance n°7 de la Commission des stupéfiants et psychotropes - Compte rendu de la séance du 12 octobre 2017. Approuvé le 7 décembre 2017. 2017.
63. VIDAL - Recherche : BUPRÉNORPHINE [Internet]. [cité 9 févr 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recherche/index/q:BUPR%C3%89NORPHINE/click_acp:1/sort_products:titre/#fiches
64. Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX - Base de données publique des médicaments.
65. Arnould JF, Pinaud M. Pharmacologie de la buprénorphine - Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. Elsevier Masson. Vol. 10. 1991. Pages 559-564.
66. Brisacier A-C, Collin C. Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes [Internet]. OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies); 2014 [cité 26 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxabua.pdf>
67. Résumé des caractéristiques du produit - SUBOXONE - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 févr 2018]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151116133252/anx_133252_fr.pdf
68. Pubchem. Naloxone, 2D Structure [Internet]. [cité 17 févr 2018]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284596>
69. Audinet A, Nguyen A, Villéger P. La buprénorphine/naloxone, une alternative dans la dépendance aux opiacés. Actualités pharmaceutiques n°539. Elsevier Masson. oct 2014;37-41.
70. OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies). L'usage de sulfate de morphine par les usagers de drogues en France : Tendances récentes 2012-2013 [Internet]. [cité 16 mars 2018]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eisxatu7.pdf>
71. Résumé des caractéristiques du produit - NALOXONE - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>

72. Résumé des caractéristiques du produit - NARCAN 0,4 mg/1 ml, solution injectable en ampoule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64117646&typedoc=R>
73. pharmacies.fr LM des. Naloxone en spray : autorisation de mise sur le marché en France - 04/08/2017 - Actu - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/naloxone-en-spray-autorisation-de-mise-sur-le-marche-en-france.html>
74. Spray nasal de naloxone (Nalscue) : entrée en vigueur de l'AMM le 8 janvier 2018 - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Spray-nasal-de-naloxone-Nalscue-entree-en-vigueur-de-l-AMM-le-8-janvier-2018>
75. Article D3121-33-4 [Internet]. Code de la santé publique. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
76. Résumé des caractéristiques du produit - NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 12 févr 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60855566&typedoc=R>
77. ANSM. Fiche pratique NALSCUE. 2016.
78. Nicolas AUTHIER, Nicolas BONNET, Grégory PFAU, Stéphane ROBINET, Dr Saman SARRAM, Gilbert FOURNIER,. Prescription et dispensation de la méthadone (sirop et gélule) : Questions-Réponses [Internet]. [cité 16 avr 2018]. Disponible sur: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/690-prescription-et-dispensation-de-la-methadone-sirop-et-gelule-questions-reponses.html>
79. Circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30 janvier 2002.
80. Code de la santé publique - Article R5132-30. Code de la santé publique.
81. VIDAL - Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) - Prise en charge [Internet]. [cité 9 févr 2018]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1696/dependance_aux_opiaces_traitement_de_substitution/prise_en_charge/
82. ANSM. Commission des stupéfiants et psychotropes : Séance du 1er février 2018 [Internet]. 2018 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b4b12e9d14ce3676ca403144971fda23.pdf
83. OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies). TREND : usages de BHD non conformes au cadre médical [Internet]. 2017 [cité 30 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxmmx5.pdf>

84. CEIP Addictovigilance PACA-Corse, Frauger E. Enquête OPPIDUM Pays de la Loire-résultats 2016 transmis par le CEIP-A Addictovigilance PACA. 2016.
85. OPPIDUM - addictovigilance [Internet]. [cité 29 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.addictovigilance.fr/OPPIDUM>
86. La démographie des pharmaciens - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 23 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2>
87. Article R. 4235-2 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
88. Article R. 4235-5 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
89. Article R. 4235-6 [Internet]. Code de la Santé Publique. Disponible sur: www.legifrance.gouv.fr
90. Briau C. Le pharmacien d'officine face au sujet pharmacodépendant : De la réglementation à la pratique. Université de Nantes. UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2014.
91. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
92. Faure S, Bonnet N, Chevalier C, Nguyen A, Pansiot K. Prise en charge des patients dépendants aux opiacés. Actualités pharmaceutiques n°569. Elsevier Masson. oct 2017;17-37.
93. Garcin L, Le Roch M, Agbessi C-A, Lobut J-B, Lecoœur A, Benoist G. Purple drank : un dangereux cocktail à connaître. In: Archives de Pédiatrie. Elsevier Masson; 2016.
94. ANSM. Mise en garde : Usage détourné des médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et jeunes adultes. 2016.
95. Burns JM, Boyer EW. Antitussives and substance abuse. Subst Abuse Rehabil. 6 nov 2013;4:75-82.
96. E. Agnich L, M. Stogner J, Lee Miller B, D. Marcum C. Purple Drank prevalence and characteristics of misusers of codeine cough syrup mixtures. In: Addictive Behaviors. United States: Elsevier Masson; 2013. p. 2445–2449.
97. L'ANSM publie la liste des médicaments contenant de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine désormais disponibles uniquement sur ordonnance - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. 2017 [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-la-liste-des-medicaments-contenant-de-la-codeine-du-dextromethorphan-de-l-ethylmorphine-ou-de-la-noscapine-desormais-disponibles-uniquement-sur-ordonnance-Point-d-Information>

98. Brisacier (OFDT) A-C, Collin (ANSM) C. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés : analyse des données de remboursement concernant l'échantillon généraliste des bénéficiaires en 2011 [Internet]. OFDT, ANSM; 2013 [cité 26 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxabtb.pdf>
99. Addictovigilance. Enquête OPPIDUM [Internet]. 2016 [cité 16 oct 2017]. Disponible sur: http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/oppidum_2016-vf.pdf
100. Frauger E, Pochard L, Boucherie Q, Giocanti A, Chevallier C, Daveluy A, Gibaja V, Caous AS, Eiden C, Authier N, Le Boisselier R, Guerlais M, Jouanjus É, Lepelley M, Pizzoglio V, Pain S, Richard N, Micallef J; le Réseau français d'addictovigilance. Dispositif pharmacoépidémiologique de surveillance des Substances Psychoactives : intérêts du programme national OPPIDUM du Réseau Français d'Addictovigilance. 2007;(72(4)):491-501.
101. Site légifrance, consulté le 16/10/17.
102. Base de données publique des médicaments, consultée le 16/10/17.
103. Ordre National des Médecins, Ordre National des Pharmaciens. Recommandations ordinales : Prescription et dispensation des médicaments de substitution aux opiacés [Internet]. 2017 [cité 10 févr 2018]. Disponible sur: https://www.conseil-national.medecin.fr/sites/default/files/recommandations_cnom_cnop.pdf

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur et Co-Directeur de thèse,

Caroline VIGNEAU

Marie GRALL-BRONNEC

Vu, le Directeur de l'UFR,

Gael GRIMANDI

Nom – Prénoms : LE DREAU Alexiane

Titre de la thèse :

Etat des lieux de 20 ans de délivrance de traitements substitutifs aux opiacés à l'officine : Quelle est la durée de prescription de ces traitements ?

Résumé de la thèse :

Plus de 20 ans après la mise sur le marché de la méthadone en 1995 et de la buprénorphine en 1996, ces deux traitements substitutifs aux opiacés se sont largement répandus dans la population générale. Faisant partie intégrante de la politique nationale de réduction des risques, les traitements substitutifs aux opiacés présentent une avancée considérable dans la prise en charge des patients pharmacodépendants aux opiacés. Ils s'inscrivent dans une prise en charge globale médicale, sociale et psychologique. Aujourd'hui, ces traitements sont délivrés en pharmacie de ville et environ 180 000 patients en bénéficient. Les résultats obtenus sont très satisfaisants avec une réduction importante de la mortalité et de la morbidité liées à la pharmacodépendance aux opiacés.

Cependant, à ce jour, aucune recommandation n'a été émise afin de déterminer la durée de ces traitements. Les patients arrêtent-ils leur traitement un jour ou est-ce un traitement à vie ? L'enquête officinale TSOD menée dans les Pays de la Loire auprès de ces patients et au plus près de la réalité permet d'approcher la réponse à cette question et montre que les patients ont une durée de prise en charge longue. La confidentialité entre le patient et son pharmacien est essentielle pour une prise en charge optimale, l'étude TSOD en révélera certains aspects.

MOTS CLÉS :

METHADONE, BUPRENORPHINE, TRAITEMENT SUBSTITUTIF AUX OPIACES, DUREE, TSOD, 20 ANS

JURY :

PRÉSIDENT : Mr Alain PINEAU Professeur de Toxicologie-praticien hospitalier. Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Caroline Vigneau Maître de Conférences de Pharmacologie-praticien hospitalier. Faculté de Médecine de Nantes

Mme Marie Grall-Bronnec Professeur des universités-praticien hospitalier. Faculté de Médecine de Nantes

Mme Marylène Guerlais Pharmacien-patricien attaché au CEIP-A du CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : C37, 58 avenue des mimosas, 44300 Nantes