

# **Université de Poitiers**

## **Faculté de Médecine et Pharmacie**

ANNEE 2013

THESE n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le 12 décembre 2013 à Poitiers  
par **Pierre MUSCAT**

**Pourquoi les usagers de la Buprénorphine Haut Dosage préfèrent la forme  
princeps au générique ?**

**Etude transversale quantitative auprès des patients vus en pharmacie.**

#### **COMPOSITION DU JURY**

**Président :** Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT.

**Membres :** Monsieur le Professeur Richard MARECHAUD  
Monsieur le Professeur Jean-Louis SENON  
Monsieur le Professeur Ludovic GICQUEL

**Directeur de Thèse :** Monsieur le Docteur Philippe BINDER

## ***Remerciements***

Je remercie le Professeur Marie-Christine PERAULT d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, de son attention à mon parcours, ses encouragements, et ses conseils avisés.

Je remercie le Professeur Richard MARECHAUD pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de faire partie du jury de cette thèse et de juger mon travail. Je le remercie pour son accueil dans son service et la qualité de la formation qu'il m'a apporté.

Je remercie les Professeurs Jean-Louis SENON et Ludovic GICQUEL pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de faire partie du jury de cette thèse et de juger mon travail.

Je remercie le Docteur Philippe BINDER d'avoir accepté de diriger ce travail, de m'avoir donné envie d'aller plus loin, de sa patience, de sa disponibilité, du temps qu'il m'a accordé, de son exigence toujours bienveillante, de ses encouragements et de sa confiance.

Je remercie Sophie Gonzales pour son accueil chaleureux au centre de Documentation de La Bibliothèque Universitaire de la Faculté de Médecine de Poitiers, pour sa disponibilité, et pour son aide précieuse dans mes recherches bibliographiques.

Je remercie Thomas Ibanez, documentaliste au service du PEB, pour sa disponibilité, son efficacité et sa rapidité.

Je remercie Marie-Noëlle Bordage pour avoir donné de l'humanité à l'administration, depuis le début de ma formation en médecine générale en 3<sup>ème</sup> cycle, jusqu'à la soutenance de cette thèse.

Je remercie celle et ceux qui m'ont appris mon métier.

Je remercie les équipes médicales et paramédicales des services hospitaliers qui m'ont accueilli.

Je remercie les médecins généralistes qui m'ont ouvert leur cabinet.

Je remercie Madame Brigitte Drapt pour son aide précieuse tout au long de cette étude.

Je remercie les pharmaciens d'officines ayant participé à l'enquête, pour leur accueil, leur disponibilité, et l'enthousiasme mis dans ce projet.

A la mémoire de ma grand-mère Christiane

A Camille, mon amour, mon âme sœur, ma meilleure moitié...

A mes fils Robin et Lenny, qui ne marcherons jamais seul.

A mes parents

A Julien, mon frère de sang

A Paco, mon frère de cœur

A Manou et papi

A Thierry, pour m'avoir donné le virus de la médecine

A tous les MUSCAT et les tous GIRARD qui m'ont toujours soutenu

A Florent et Ségolène, Alex, Ismaël, François, Benjamin et Virginie, Xavier, James, Marie et Kiki, Damien et Hélène, Pambos, Jojo, Pedro, Thomas et Julie, Christophe et Betty, Nicolas et Hélène, JC et Marie, Nasser et Romain, au Troll, aux bûches et aux autres...

A Audrey, pour son aide précieuse et sa disponibilité

Merci.

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION.....</b> | <b>13</b> |
|--------------------------|-----------|

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>I. Le médicament générique : présentation, enjeu économique, et représentations des patients.....</b> | <b>16</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A. Définitions et généralités sur le médicament générique.....</b> | <b>17</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 1. Médicament générique.....                          | 17 |
| 2. Répertoire Officiel des Groupes Génériques.....    | 19 |
| 3. Excipient.....                                     | 19 |
| 4. Bioéquivalence.....                                | 20 |
| a) Une définition précise.....                        | 21 |
| b) Les médicaments à marge thérapeutique étroite..... | 22 |

|                                                           |           |
|-----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>B. Etapes de commercialisation d'un générique.....</b> | <b>23</b> |
|-----------------------------------------------------------|-----------|

|                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------|----|
| 1. La protection commerciale : Brevet et CCP.....                 | 23 |
| 2. La protection des données.....                                 | 24 |
| 3. Demande d'AMM pour un médicament générique.....                | 25 |
| 4. Dénomination d'un générique.....                               | 26 |
| 5. Qui sont les génériqueurs ?.....                               | 27 |
| 6. Remboursement et prix des médicaments génériques.....          | 28 |
| a) Conditions de remboursement d'un médicament.....               | 28 |
| b) Fixation du prix des médicaments génériques remboursables..... | 29 |
| 7. Synthèse.....                                                  | 30 |

|                                                                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>C. Politique de maîtrise des dépenses de santé et de développement des médicaments génériques en France.....</b> | <b>31</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Mesures destinées aux prescripteurs.....                        | 31 |
| a) 1994 : les Références Médicales Opposables (RMO).....           | 31 |
| b) 1997 : l'option Médecin Référent.....                           | 32 |
| c) 2002 : la prescription en DCI.....                              | 32 |
| d) 2009 : Le CAPI.....                                             | 33 |
| e) 2012 : La Rémunération à la performance.....                    | 35 |
| 2. Mesure destinée aux pharmaciens : le droit de substitution..... | 35 |
| a) Un intérêt financier pour les pharmaciens.....                  | 36 |
| b) Mention « non substituable ».....                               | 36 |

|                                                                                                         |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| c) Les règles de la substitution. ....                                                                  | 37        |
| 3. Mesures destinées aux patients :.....                                                                | 37        |
| a) Le Tarif Forfaitaire de Responsabilité.....                                                          | 37        |
| b) Le dispositif Tiers-payant contre génériques. ....                                                   | 39        |
| 4. L'impact des mesures : la situation actuelle des médicaments génériques sur le marché français. .... | 41        |
| a) L'évolution de la pénétration des génériques en France. ....                                         | 41        |
| b) Une pénétration hétérogène des médicaments génériques entre les marchés internationaux. ....         | 42        |
| c) Une pénétration presque homogène des médicaments génériques sur le marché français. ....             | 42        |
| d) Les conséquences économiques de la progression des génériques. ....                                  | 43        |
| <b>D. Opinions et perceptions des médicaments génériques par les patients. ....</b>                     | <b>43</b> |
| 1. Une certaine progression dans l'acceptation des génériques. ....                                     | 44        |
| a) Les données de la littérature.....                                                                   | 44        |
| b) Bilan de l'adhésion des français au médicament générique. ....                                       | 46        |
| 2. Qui sont les patients sceptiques, et pourquoi ?.....                                                 | 47        |
| a) Les données de la littérature.....                                                                   | 47        |
| b) Synthèse des représentations du médicament générique dans la population française. ....              | 50        |
| 3. Comparaison avec nos voisins européens.....                                                          | 52        |

## **II. La BUPRENORPHINE : de l'arrivé du SUBUTEX® à son générique, dans le traitement de substitution de l'addiction aux opiacés..... 55**

|                                                                      |           |
|----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A. L'addiction. ....</b>                                          | <b>56</b> |
| 1. Définition de l'addiction. ....                                   | 56        |
| a) Définition de Pidinelli, Bretagne et Mille. [48] .....            | 57        |
| b) Les critères de Goodman. [46, 47, 49, 50] .....                   | 57        |
| c) L'interaction produit-environnement-individu. [47] .....          | 58        |
| 2. Neurobiologie de l'addiction, de la dépendance et du sevrage..... | 59        |
| a) Dopamine et « circuit de la récompense ». ....                    | 59        |
| (1) <i>Le rôle de la dopamine.</i> .....                             | 59        |
| (2) <i>« Le circuit de la récompense ».</i> [47, 52, 53] .....       | 60        |
| (3) <i>Dérèglement du « circuit de la récompense ».</i> .....        | 61        |
| b) Origines de la dépendance à une substance.....                    | 62        |
| (1) <i>Voie d'entrée dans l'addiction.</i> .....                     | 62        |
| (2) <i>Le rôle du contexte préfrontal.</i> .....                     | 63        |

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| c) La dépendance. ....                                                          | 64 |
| (1) <i>Dépendance physique.</i> .....                                           | 65 |
| (2) <i>Dépendance psychique.</i> .....                                          | 66 |
| <b>B. L'addiction aux opiacés</b> .....                                         | 67 |
| 1. Origines des opiacés.....                                                    | 67 |
| 2. Le système opioïde.....                                                      | 68 |
| a) Les récepteurs opioïdes.....                                                 | 68 |
| b) Les opioïdes. ....                                                           | 70 |
| c) Propriétés pharmacologiques des opioïdes. ....                               | 72 |
| (1) <i>Les effets induits par les agonistes.</i> .....                          | 72 |
| (2) <i>Les effets induits par les antagonistes.</i> .....                       | 73 |
| (3) <i>Les effets induits par les agonistes- antagonistes.</i> .....            | 73 |
| 3. Particularités de l'addiction aux opiacés.....                               | 74 |
| a) Neurobiologie spécifique de l'addiction aux opiacés.....                     | 74 |
| (1) <i>Neuroadaptation du système nerveux périphérique.</i> .....               | 74 |
| (2) <i>Neuroadaptation du système nerveux central.</i> .....                    | 74 |
| (3) <i>Conséquences neurobiologiques de prises chroniques d'opiacés.</i> .....  | 75 |
| b) Intoxication chronique et syndrome de sevrage aux opiacés.....               | 76 |
| c) Le profil pharmaco-clinique des opiacés.....                                 | 77 |
| d) Spécificité de la dépendance aux opiacés. ....                               | 77 |
| <b>C. La substitution</b> .....                                                 | 78 |
| 1. Hypothèse biologique de Dole et Nyswander.....                               | 78 |
| 2. Histoire du système français dans le traitement de substitution. ....        | 79 |
| a) Une politique de réduction des risques. ....                                 | 79 |
| b) Apparition de la méthadone. ....                                             | 80 |
| c) Apparition de la buprénorphine : SUBUTEX® et génériques, puis SUBOXONE®..... | 81 |
| 3. Généralités sur les médicaments de substitution aux opiacés. ....            | 82 |
| a) Définition du médicament de substitution. ....                               | 82 |
| b) Caractéristiques d'un médicament de substitution aux opiacés. ....           | 83 |
| c) Objectifs d'un médicament de substitution aux opiacés. ....                  | 84 |
| 4. Le cas de la Buprénorphine Haut Dosage.....                                  | 84 |
| a) Bases pharmacologiques.....                                                  | 84 |
| (1) <i>Galénique, posologie, mode d'administration.</i> .....                   | 85 |
| (2) <i>Effets.</i> .....                                                        | 86 |
| (3) <i>Interactions.</i> .....                                                  | 87 |
| b) Indication et contre-indications. ....                                       | 87 |

|             |                                                                                                            |            |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| c)          | Cadre réglementaire de prescription et de délivrance. ....                                                 | 88         |
| d)          | Mésusages. ....                                                                                            | 88         |
| e)          | Données statistiques récentes relatives à la BHD. ....                                                     | 91         |
| (1)         | <i>Prescription de BHD.</i> ....                                                                           | 91         |
| (2)         | <i>Délivrance de BHD.</i> ....                                                                             | 92         |
| (3)         | <i>Les usagers de la BHD.</i> ....                                                                         | 92         |
| f)          | Facteurs prédictifs d'évolution des patients sous BHD. ....                                                | 95         |
| 5.          | Bilan des MSO depuis leur apparition. ....                                                                 | 95         |
| a)          | Des succès incontestables. ....                                                                            | 95         |
| (1)         | <i>Accès aux traitements.</i> ....                                                                         | 95         |
| (2)         | <i>Morbidité et mortalité.</i> ....                                                                        | 96         |
| (3)         | <i>Situation sociale et insertion.</i> ....                                                                | 97         |
| (4)         | <i>Rapport coût/efficacité des MSO.</i> ....                                                               | 97         |
| b)          | Les limites. ....                                                                                          | 98         |
| (1)         | <i>Accès aux soins et au MSO adapté.</i> ....                                                              | 98         |
| (2)         | <i>Mésusage, primo-consommation, primo-dépendance, marché parallèle.</i> ....                              | 98         |
| (3)         | <i>Consommations parallèles.</i> ....                                                                      | 98         |
| (4)         | <i>Prévalence de l'hépatite C.</i> ....                                                                    | 99         |
| (5)         | <i>Stigmatisation perçue.</i> ....                                                                         | 99         |
| c)          | Synthèse. ....                                                                                             | 99         |
| <b>D.</b>   | <b>Opinions et représentations des MSO par leurs usagers.</b> .....                                        | 100        |
| 1.          | Représentation des MSO en général par leurs usagers. ....                                                  | 100        |
| 2.          | Représentation de la BHD par leurs usagers. ....                                                           | 106        |
| 3.          | Représentations, expériences et opinions des usagers du générique de la BHD. ....                          | 109        |
| a)          | Analyses des trois études existantes. ....                                                                 | 109        |
| b)          | Synthèse. ....                                                                                             | 113        |
| <b>E.</b>   | <b>Impact de l'arrivée du générique du Subutex® sur l'usage de la BHD.</b> .....                           | 117        |
| 1.          | Analyses de trois études. ....                                                                             | 118        |
| 2.          | Synthèse. ....                                                                                             | 122        |
| <b>III.</b> | <b>ETUDE DE FAISABILITE : Enquête transversale quantitative auprès des patients vus en pharmacie. ....</b> | <b>125</b> |
| <b>A.</b>   | <b>Avant propos : la naissance de l'étude de faisabilité</b> .....                                         | <b>126</b> |
| 1.          | Les résultats de l'étude de Beneytout. ....                                                                | 126        |
| 2.          | Enquête de faisabilité en vue d'un projet d'étude nationale. ....                                          | 128        |

|                                                                                                               |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>B. Objectifs.....</b>                                                                                      | <b>129</b> |
| <b>C. Matériel et méthode.....</b>                                                                            | <b>130</b> |
| 1. Matériel.....                                                                                              | 131        |
| a) Le « questionnaire patient ». (Annexe 1).....                                                              | 131        |
| b) Le « registre pharmacien ». (Annexe2).....                                                                 | 133        |
| 2. Méthodologie.....                                                                                          | 135        |
| a) Critères d'inclusions.....                                                                                 | 135        |
| (1) <i>Pour les patients.</i> .....                                                                           | 135        |
| (2) <i>Pour les pharmacies.</i> .....                                                                         | 135        |
| b) Période d'inclusion.....                                                                                   | 138        |
| c) Protocole de l'étude.....                                                                                  | 139        |
| d) Planification et déroulement de l'étude.....                                                               | 140        |
| e) Traitement des données et analyses statistiques.....                                                       | 141        |
| <b>D. Résultats.....</b>                                                                                      | <b>142</b> |
| 1. Descriptif global après récupération des documents d'enquête.....                                          | 142        |
| a) Données issues des registres pharmaciens.....                                                              | 142        |
| b) Données issues des questionnaires patients.....                                                            | 142        |
| c) Synthèse.....                                                                                              | 142        |
| 2. Etude descriptive du profil des patients rencontrés en pharmacie.....                                      | 143        |
| 3. Etude descriptive du profil des patients n'ayant pas renvoyé le questionnaire.....                         | 144        |
| 4. Etude descriptive du profil des patients ayant rendu le questionnaire.....                                 | 146        |
| 5. Etude comparative des groupes « générique » <i>versus</i> « Subutex® ».....                                | 148        |
| 6. Etude comparative des groupes « générique » <i>versus</i> « reSubutex® ».....                              | 150        |
| 7. Etude de l'expérience et du ressenti du groupe « reSubutex® » après l'utilisation de la BHD générique..... | 151        |
| 8. Etude des préjugés sur la BHD générique des usagers l'ayant refusé.....                                    | 154        |
| 9. Faisabilité du remplissage du questionnaire.....                                                           | 154        |
| 10. Commentaires libres du questionnaire.....                                                                 | 155        |
| <b>E. Discussion.....</b>                                                                                     | <b>157</b> |
| 1. Premières conclusions de l'étude.....                                                                      | 157        |
| a) La participation des pharmaciens.....                                                                      | 157        |
| b) La participation des patients.....                                                                         | 160        |
| c) Profil des patients n'ayant pas renvoyé leurs questionnaires.....                                          | 162        |
| d) Validité des données des patients ayant rendu leurs questionnaires.....                                    | 163        |

|     |                                                                                      |     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 2.  | Confrontation des principaux résultats aux données de la littérature. ....           | 164 |
| a)  | Profil de l'ensemble des patients rencontrés en pharmacie au cours notre étude.....  | 164 |
| b)  | Profil des patients ayant rendu le questionnaire. ....                               | 165 |
| c)  | Comparaison des usagers du générique aux usagers du Subutex® princeps.....           | 167 |
| 3.  | Critères des usagers de la BHD qui leur font préférer le princeps.....               | 169 |
| a)  | Représentations de la BHD par les usagers selon sa forme princeps ou générique. .... | 169 |
| b)  | Causes objectives de réticence à l'utilisation du générique. ....                    | 171 |
| c)  | Causes subjectives de défiance du générique.....                                     | 173 |
| 4.  | Forces et faiblesses de cette étude. ....                                            | 174 |
| a)  | Les documents d'enquêtes : points forts de l'étude.....                              | 174 |
| (1) | <i>L'outil questionnaire.</i> ....                                                   | 174 |
| (2) | <i>Le registre pharmacien.</i> ....                                                  | 176 |
| b)  | L'avis des pharmaciens sur cette enquête. ....                                       | 177 |
| (1) | <i>Sur la faisabilité de l'étude.</i> ....                                           | 177 |
| (2) | <i>Sur les problématiques de l'étude.</i> ....                                       | 178 |
| (3) | <i>Sur le matériel et la méthode de l'étude.</i> ....                                | 179 |
| c)  | L'avis des patients sur cette enquête.....                                           | 180 |
| (1) | <i>Par le biais des pharmaciens : les retours immédiats.</i> ....                    | 181 |
| (2) | <i>Par le biais des questionnaires.</i> ....                                         | 181 |
| d)  | Les Limites de l'étude. ....                                                         | 182 |
| (1) | <i>Limites liées à la constitution de l'échantillon.</i> ....                        | 182 |
| (2) | <i>Limites liées à la taille de l'échantillon.</i> ....                              | 183 |
| (3) | <i>Limites liées au registre pharmacien.</i> ....                                    | 184 |
| (4) | <i>Limite liées au questionnaire.</i> ....                                           | 184 |
| 5.  | Les difficultés rencontrées lors de cette étude.....                                 | 185 |
| a)  | Le choix des pharmacies.....                                                         | 185 |
| b)  | La planification des rencontres avec les pharmaciens. ....                           | 185 |
| c)  | L'accueil des pharmaciens.....                                                       | 186 |
| d)  | Synthèse : proposition des modifications à apporter au protocole.....                | 187 |
| 6.  | Les perspectives. ....                                                               | 188 |
| a)  | Une étude d'envergure nationale. ....                                                | 188 |
| b)  | Etude du lien entre princeps de la BHD, mésusage, et gravité de l'addiction. ....    | 188 |

|                        |            |
|------------------------|------------|
| <b>CONCLUSION.....</b> | <b>190</b> |
|------------------------|------------|

|                     |            |
|---------------------|------------|
| <b>ANNEXES.....</b> | <b>192</b> |
|---------------------|------------|

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| <b>BIBLIOGRAPHIE .....</b> | <b>198</b> |
|----------------------------|------------|



## Abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché.

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu.

CEIP : Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacovigilance.

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé.

CMU : Couverture Maladie Universelle complémentaire.

CNAMTS : Caisse Nationale d’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

CNOM : Conseil National de l’Ordre des Médecins.

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance.

CSAPA : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

CSP : Code de Santé Publique.

CSST : Centre de Soin Spécialisé en Toxicomanie.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

EEN : Excipient à Effet Notoire.

EMA : European Medicines Agency.

FDA : Food and Drug Administration.

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales.

MSO : Médicaments de substitution aux Opiacés.

OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

RAP : Réseau Addictions Poitou-Charentes.

TFR : Tarif Forfaitaire de Responsabilité.

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés.

## INTRODUCTION

Au cœur de l'actualité socio-économique et des débats politiques, les dépenses de santé françaises accusent depuis 1975 une constante augmentation, et le déficit cuisant des comptes de la Sécurité Sociale ne cesse de se prononcer. Depuis 1997, le médicament est le poste qui contribue le plus à la croissance en volume de la consommation de soins, devant les frais de soins ambulatoires et hospitaliers. La France est en effet le premier pays européen en termes de consommation de médicaments. On comprend alors le bénéfice majeur qu'apportent les médicaments génériques, dont l'intérêt réside en effet dans l'économie qu'ils permettent de réaliser, puisque leur prix est en moyenne de 30% moins cher que le médicament de référence. Et dans la politique gouvernementale de maîtrise des dépenses de santé, visant une réduction des dépenses de l'Assurance Maladie, on mesure bien tout l'enjeu que représentent la reconnaissance et la promotion de ces médicaments génériques, ainsi que leur acceptation par les patients.

C'est dans ce contexte économique qu'une politique de réduction des risques a parallèlement été mise en place, portée notamment par la dissémination du VIH et des hépatites chez les usagers d'opiacés. Ainsi un an après la méthadone, la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) obtient en 1996 une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la substitution aux opiacés, sous le nom de Subutex®, date coïncidant avec le véritable lancement des médicaments génériques sur le marché français. Mais il faudra attendre dix ans pour voir apparaître en 2006 le premier générique de la BHD.

Lorsque ces « copies » du Subutex® arrivent sur le marché, à une période où l'on observe pourtant une forte pénétration des médicaments génériques, autour de 80%, s'expliquant par la confiance globale que les français leur portent, une certaine méfiance persiste toujours les concernant. Mais cette défiance des génériques repose essentiellement sur des préjugés, toutes les études ayant démontrée depuis dix ans une efficacité et une tolérance significativement identique entre un médicament princeps et son générique, à l'exception près des médicaments à marge thérapeutique étroite. Cette inéluctable méfiance des patients, associée à la décennie de retard qu'ont les génériques de la BHD sur les autres médicaments, ainsi que le lien si particulier qui existe entre un patient toxicomane et son traitement, expliquent dans une certaine mesure la moindre pénétration actuelle de la forme génériques du Subutex®, médicament de substitution aux opiacés (MSO) le plus utilisé, par sept patients sur dix en 2012.

Mais aujourd'hui, si l'on observe une bonne pénétration homogène de l'ensemble des médicaments sur le marché français, le Subutex® fait figure d'exception. En effet alors que la part des génériques dans l'ensemble des délivrances de médicament continue d'augmenter, atteignant plus de 80% en 2012, la part du générique de la BHD atteint seulement 20% cette même année, faisant de la buprénorphine la molécule la moins génériquée, et de très loin. Comment expliquer cette si grande différence de pénétration d'un médicament générique ? On peut envisager quatre possibilités de responsabilité : le médicament, le médecin, le pharmacien, et le patient.

Concernant le médicament, la consultation du dossier d'AMM (dont le contenu n'est pas public) peut nous assurer de la parfaite bio équivalence entre le princeps et le générique qui le définit.

Concernant le pharmacien, même s'il existe toujours pour lui un intérêt économique à proposer le générique, il est moindre depuis la disparition de cette molécule de leur objectif de rémunération individuelle de substitution, comme nous le verrons dans notre travail. Et leur possibilité de substitution est de plus en plus restreinte par la multiplication de la mention « Non Substituable » sur les ordonnances, imputable au médecin, voir au patient par la « pression » qu'il peut exercer sur le prescripteur.

Concernant le médecin, des résistances à prescrire en générique ont existé en raison d'une suspicion sur le niveau de bioéquivalence pour des médicaments à marge thérapeutique étroite. Mais ces réticences sont anciennes et ont été davantage déclaratives qu'effectives, après examen des ordonnances. Et ces réserves n'expliquent de toute façon pas l'écart considérable du taux très spécifiquement bas de la BHD par rapport à toutes les autres molécules. Enfin, même s'il est le prescripteur, le médecin n'est pas le seul décisionnaire du choix final de la forme princeps ou générique de la BHD prescrite, comme nous l'a montré l'étude de Beneytout, enquête préliminaire de mon étude. Elle montre même que c'est le patient, avec son conditionnement, qui impose au médecin et au pharmacien le choix du princeps de façon suffisamment convaincante pour que l'expérience du professionnel ne puisse s'y opposer.

La responsabilité de cette si faible proportion de générique du Subutex® semble donc incomber au patient, qui de ce fait aurait tendance à préférer son princeps, comme le montre les rares données de la littérature. Notre travail consistera donc à rechercher les causes mêmes de cette préférence des usagers de la BHD pour son princeps, peu abordé dans la littérature, notamment afin d'évaluer leur légitimité.

Et si la littérature aborde parfois la problématique de la faible part de générique du Subutex®, c'est essentiellement du point de vue du professionnel de santé, médecin prescripteur ou pharmacien. Mais il n'existe aucune étude d'envergure nationale publiée s'intéressant à l'opinion du patient toxicomane sur l'arrivée d'une forme générique de la buprénorphine.

A l'issue de notre étude, nous devrions avoir des éléments de réponse à la question suivante : quels sont les critères des usagers de la Buprénorphine Haut Dosage qui leur font préférer sa forme princeps au générique ?

Notre travail s'organisera en trois parties. Dans la première, nous étudierons le médicament générique dans son ensemble : sa définition précise, les principes de sa commercialisation, les origines du développement des médicaments génériques en France, puis sa pénétration globale sur le marché, directement liée à l'adhésion des patients. Nous conclurons cette partie en exposant l'opinion des patients sur les médicaments génériques en général, et leurs représentations, dont l'étude semble indispensable pour appréhender plus particulièrement ensuite l'opinion des patients toxicomanes sur le générique de la buprénorphine.

Notre deuxième partie s'intéressera à l'opinion de ces patients sur les MSO en général, puis sur la BHD plus particulièrement, princeps et générique. Pour cela, il sera indispensable de définir en amont le concept d'addiction, en nous centrant ensuite sur les spécificités de l'addiction aux opiacés. Nous pourrons alors de la même façon caractériser le concept de substitution dont il est indissociable, base thérapeutique actuelle de toute addiction, avant de nous centrer sur les spécificités de la substitution aux opiacés, et donc sur la Buprénorphine Haut Dosage, le traitement de référence. Cette vision globale est nécessaire pour mieux comprendre les représentations qu'ont les toxicomanes de leur traitement.

Dans une troisième et dernière partie, nous présenterons notre étude. La discussion portera sur l'analyse des résultats mis en perspective avec les données récentes de la littérature, et sur l'analyse critique de notre enquête et des difficultés rencontrées pour la réaliser, dans le cadre d'une étude de faisabilité.

**I. Le médicament générique : présentation, enjeu économique, et représentations des patients.**

## A. Définitions et généralités sur le médicament générique.

### 1. Médicament générique.

Les médicaments génériques trouvent leurs origines dans les années 1980, mais sont restés pendant longtemps une originalité de la pharmacopée, ne trouvant pas vraiment leur place dans la pharmacie des Français.

La première définition du médicament générique fut celle de la Commission de Concurrence, qui a énoncé en 1981 : « *on entend par médicament générique, toute copie d'un médicament original dont la production et la commercialisation sont rendues possibles notamment par la chute des brevets dans le domaine public, une fois écoulée la période légale de protection* » [1], le terme de « copie » n'étant néanmoins pas légalement explicité.

Leurs quelques défenseurs, arguant que ces médicaments sont 30 à 50 % moins chers pour le même effet thérapeutique, se heurtaient à l'hostilité de l'industrie pharmaceutique qui les accusait de vouloir détruire la recherche sur le médicament en minimisant les marges des bénéfices des laboratoires.

La réglementation européenne de 1986 (Directive 87/21/CEE) introduit la notion de « médicament essentiellement similaire » : c'est un produit analogue à un médicament de référence préexistant et tombé dans le domaine public, un médicament essentiellement similaire n'étant pas forcément vendu moins cher que son équivalent de référence [2].

Puis c'est dans le contexte déficitaire croissant qu'accusent les comptes de la Sécurité Sociale française que va naître dans les années 90 une véritable conscience collective et politique, et que le médicament générique reçoit sa première définition législative [3]. C'est **l'ordonnance du 24 avril 1996** adoptée sous le gouvernement JUPPE, relative à la maîtrise médicalisée des dépenses de soins, qui définit ainsi enfin le médicament générique : « *est générique d'une spécialité une autre spécialité ayant la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et dont la bio équivalence à l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité.* » (Article L.601-6 du Code de la Santé Publique, devenu en 2001 l'article L. 5121-1, 5<sup>ème</sup> alinéa).

Et précisant que « *les différentes formes pharmaceutiques orales à libération immédiate sont considérées comme une même forme pharmaceutique* », un médicament princeps commercialisé sous une forme (par exemple en comprimés) peut être génériqué sous une autre forme, une autre présentation (gélules, granulés pour suspension buvable...).

**La loi du 23 décembre 1998** de financement de la Sécurité sociale pour 1999 a complété cette définition en introduisant la notion de spécialité de référence et de groupe générique : *« La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques, constituent un groupe générique. »*

Puis **l'article 43 de la loi du 20 décembre 2002** de financement de la sécurité sociale pour 2003 a élargi la notion de groupe générique, en autorisant la création d'un groupe générique même en l'absence d'une spécialité princeps identifiée : *« En l'absence de spécialité de référence, un groupe générique peut être constitué de spécialités ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont les caractéristiques en termes de sécurité et d'efficacité sont équivalentes ».*

Enfin la définition du générique est finalisée par **la loi n°2004-810 de réforme de l'assurance maladie du 13 août 2004** qui a transposé la définition élargie du médicament générique prévue par la directive 2004/27/CE modifiant la directive 2001/83/CE instituant un Code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.; **l'article 30** de la loi complète l'article L.5121-1 du CSP par les mots : *« et les différents sels, esters, éthers, isomères, mélanges d'isomères, complexes ou dérivés d'un principe actif sont considérés comme un même principe actif, sauf s'ils présentent des propriétés sensiblement différentes au regard de la sécurité ou de l'efficacité. Dans ce cas, des informations supplémentaires fournissant la preuve de la sécurité et de l'efficacité des différents sels, esters ou dérivés d'une substance active autorisée doivent être apportées. »*

La loi considère donc que les dérivés chimiques d'un même principe actif (sels, isomères, esters) doivent être considérés comme un même principe actif à moins que leur profil de sécurité et/ou d'efficacité soit sensiblement différent. Cette définition était aussi une parade aux stratégies des laboratoires cherchant à freiner le développement des génériques en mettant sur le marché de nouvelles molécules légèrement différentes (au niveau du dosage, de la galénique, de la forme moléculaire).

La composition tant qualitative que quantitative en principe actif d'un médicament générique doit donc être la même que son médicament de référence, et/ou que les autres génériques du même groupe générique. Les excipients utilisés peuvent être différents dès lors que la biodisponibilité du médicament n'est pas remise en cause. Ces notions d'excipients et de bio équivalence sont donc fondamentales.

## **2. Répertoire Officiel des Groupes Génériques.**

La nécessité d'une liste de référence des médicaments et de leurs génériques s'est rapidement imposée, servant notamment de base au travail de substitution en officine. C'est à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (**AFSSAPS**) qu'est confié au départ le soin de valider l'inscription d'un médicament générique au répertoire de référence, appelé **Répertoire Officiel des Groupes Génériques**.

Publié au Journal Officiel dès juin 1997, donc mis en place, puis diffusé et actualisé tous les trois mois par l'AFSSAPS, le Répertoire Officiel des Groupes Génériques *« présente les spécialités génériques et leur spécialité de référence, classées par groupe générique, en précisant leur dosage et leur forme pharmaceutique, ainsi que les excipients à effet notoire des spécialités qui en contiennent. Les Groupes Génériques sont regroupés par principe actif, désigné par sa Dénomination Commune Internationale, et par voie d'administration »*. Pour chaque groupe générique, une liste des génériques ayant obtenu une AMM et de leur(s) princeps est présentée avec le titulaire des droits d'exploitation et, le cas échéant, les excipients à effet notoire. En rappelant que l'on peut y trouver depuis la loi de 2002 des groupes génériques dépourvu d'une spécialité princeps identifiée : c'est le cas par exemple du Paracétamol, dont le princeps de référence n'existe pas.

Aujourd'hui, ce répertoire est établi et actualisé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Dans sa version la plus récente d'octobre 2012, le répertoire comprend :

- 421 principes actifs (ou associations),
- 970 groupes génériques,
- 1096 spécialités de référence et 7769 spécialités génériques.

## **3. Excipient**

Un excipient désigne toute substance (naturelle ou de synthèse) autre que le principe actif dans un médicament, un cosmétique ou un aliment. Son addition est destinée à conférer au produit final une consistance donnée, ou d'autres caractéristiques physiques ou gustatives particulières, tout en évitant toute interaction, particulièrement chimique, avec le principe actif. Un excipient est donc en pharmacologie une substance neutre, c'est-à-dire sans

activité thérapeutique, entrant dans la composition d'un médicament, afin d'en améliorer certains critères (mise en forme pharmaceutique, conservation, dissolution, aspect, goût, ...etc.), et d'en faciliter sa prise et son absorption par l'organisme.

C'est la partie pouvant ainsi réellement varier entre le médicament princeps et le générique, qui peuvent avoir des excipients différents, ou des excipients identiques mais à une concentration différente.

Enfin les excipients bien que dénués de propriétés pharmacologiques et inertes, peuvent influencer la formulation et donc conditionner la vitesse de libération du principe actif ou engendrer des effets indésirables. Le médicament générique peut donc posséder des effets indésirables ou des précautions d'emploi qui lui sont propres.

Il existe notamment des **excipients à effets notoires** (EEN) dont la liste, avec la nature des événements pouvant survenir, a été définie en 1999 par l'AFSSAPS, puis remise à jour par la Commission Européenne en 2003, et subie une deuxième révision par l'AFSSAPS le 3 mars 2009. On retrouve donc dans la seconde édition du Répertoire Officiel des Groupes Génériques, publié au JO de juin 1999, les éventuels EEN notifiés pour chacun des médicaments listés, princeps ou génériques.

Un excipient à effet notoire est un excipient dont la présence peut nécessiter des précautions d'emploi pour certaines catégories particulières de patients [4]. Ces effets sont essentiellement des réactions d'intolérance ou d'hyper sensibilité, plus rarement des effets indésirables significatifs, voir graves, qui touchent certains patients (nourrissons, enfants, sujets âgés...) ou certaines situations pathologiques (terrain atopique, notamment l'asthme, insuffisance rénale...). C'est l'exemple du lactose chez les patients souffrant de galactosémie.

Avec des excipients différents, les génériques peuvent donc être différents de leurs princeps en aspect (couleur, forme, taille, voir présentation) et en goût. Les excipients à effets notoires, eux, peuvent être présents dans tous les médicaments qu'ils soient princeps ou génériques. Lorsqu'un excipient à effet notoire d'un générique diffère de l'excipient du princeps, il doit être mentionné au prescripteur et au patient.

#### **4. Bioéquivalence**

Le concept de médicament générique est donc fondé sur la notion de **bioéquivalence** entre le médicament de référence, ou princeps, et son générique. En pratique, afin de prouver la

bio équivalence du générique par rapport à son princeps, on effectue des études de bioéquivalence : les deux produits sont successivement administrés à des volontaires sains, et les concentrations sanguines permettant d'apprécier les vitesses d'absorption et d'élimination sont comparées.

**a) Une définition précise.**

L'article R.5121-1 du Code de la Santé Publique définit la bioéquivalence comme « *l'équivalence des biodisponibilités* » elle-même définie comme « *la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action* ». Deux médicaments sont en effet dits bioéquivalents s'ils présentent une **biodisponibilité** identique, la biodisponibilité étant la fraction de la dose de médicament, c'est-à-dire **la quantité** de principe actif qui atteint la circulation sanguine, et **la vitesse** avec laquelle elle l'atteint [5].

Cette biodisponibilité est quantifiée par la surface sous la courbe (SSC) de la **concentration plasmatique en fonction du temps**. La bioéquivalence du générique par rapport à son princeps est démontrée si les bornes [min, max] de l'intervalle de confiance à 90 % (IC 90) du ratio générique versus princeps calculées pour la surface sous la courbe (SSC) et pour la concentration plasmatique maximale (Cmax) sont incluses dans l'intervalle de 80 à 125 %, encore exprimé [0,80 ; 1,25] ou [-20 %, + 25 %] [6].

Mais cet intervalle ne s'applique pas directement au ratio des valeurs de SSC (ou Cmax), mais à l'intervalle de confiance du ratio de ces moyennes géométriques. En conséquence, il est erroné de considérer qu'entre un générique et un princeps il existe un écart de SSC, et donc de biodisponibilité, qui peut varier de – 20 à + 25 %, une interprétation erronée que l'on peut pourtant lire dans la littérature scientifique médicale avec parfois des extrapolations erronées et reprise dans la presse grand public et dans les sites d'associations de patients [7]. Ceci est particulièrement vrai dans le domaine des antiépileptiques.

De plus, l'étude de bioéquivalence d'un générique se réalise par rapport au princeps. En conséquence, en toute rigueur, il n'est pas démontré que deux médicaments génériques d'un même princeps soient bioéquivalents entre eux. Leur interchangeabilité peut poser problème en particulier pour des médicaments à marge thérapeutique étroite.

***b) Les médicaments à marge thérapeutique étroite.***

Cet écart de – 20 à + 25 %, numériquement important, est sensé être compatible avec les variations interindividuelles observées en médecine. Il ne pose pas de problème lorsque la marge thérapeutique est large, la dose calibrée et la cinétique simple, mais qu'en est-il pour certaines marges thérapeutiques plus étroites ou sur certains terrains plus sensibles (sujets âgés, ou polymédiqués)?

Les médicaments à marge thérapeutique étroite (Narrow therapeutic index drug de l'EMA 2009 [6], médicament à dose critique de l'Agence santé Canada 2006 [8], Narrow therapeutic range drug de la FDA 2003[9]) sont des médicaments pour lesquels des faibles différences de dose ou de concentration entraînent un risque de différence d'efficacité clinique ou de sécurité: ciclosporine, sirolimus, tacrolimus, flécaïnide, et notamment selon la FDA les principes actifs faisant l'objet d'un suivi des concentrations ou d'un paramètre pharmacodynamique: digoxine, lithium, phénytoïne, théophylline et warfarine [9]. Des critères de bioéquivalence plus restrictifs sont parfois proposés pour ces médicaments mais il n'existe pas de consensus international.

Dans le cas des anti-épileptiques, la substitution princeps-générique a suscité des positions très hétérogènes [10,11]. Certains d'entre eux présentent des caractéristiques biopharmaceutiques et pharmacocinétiques qui sont à l'origine d'une grande variabilité des concentrations plasmatiques (comme en témoigne l'étendue de la gamme de posologie utilisée pour la carbamazépine et la phénytoïne) à l'origine d'une variabilité intra-individuelle importante qui n'est pas sans poser problème. Les données de la littérature sur les problèmes cliniques rencontrés lors de la substitution princeps-générique sont nombreuses et rassurantes [12], mais des données récentes concernant les concentrations d'antiépileptiques après administration de génériques et de princeps sont contradictoires. En conséquence, il n'est pas permis d'établir une relation de cause à effet à partir de l'analyse critique des données disponibles [10]. Mais selon la lettre de l'AFSSAPS adressée aux professionnels de santé en juillet 2008 [13], suite à une étude de pharmacovigilance de janvier 2008 [14], le lien entre les récurrences de crise d'épilepsie et la prise de médicaments générique n'a pu être établi.

Pour les médicaments de cardiologie à marge thérapeutique étroite, une revue systématique de la littérature a été réalisée et a permis de conclure à l'équivalence clinique princeps-générique [15].

Quand aux immunosuppresseurs de la classe des anticalcineurines (ciclosporine, tacrolimus) qui constituent une classe pharmacologique à marge thérapeutique étroite et pour laquelle la commercialisation de génériques pourrait susciter des controverses compte tenu des enjeux cliniques et également financiers, une évaluation pharmaco-économique devrait être également réalisée à partir d'études contrôlées pour préciser l'impact réel.

## **B. Etapas de commercialisation d'un générique.**

Né progressivement, le droit de la propriété intellectuelle offre aujourd'hui un système fondamental pour le développement de l'innovation. Dans le secteur du médicament, c'est un des éléments fondamentaux qui englobe deux notions :

- **la protection commerciale** qui est assurée par le dépôt d'un brevet,
- **la protection des données**, c'est à dire des études venues à l'appui du dossier d'AMM du médicament de référence.

### **1. La protection commerciale : Brevet et CCP.**

Dès qu'un laboratoire pharmaceutique identifie une molécule prometteuse, c'est-à-dire en amont des études cliniques, il dépose un brevet auprès de l'INPI (Institut National de la Propriété Intellectuelle) pour protéger l'exploitation commerciale de sa découverte : cette protection durera 20 ans à compter du dépôt du brevet, comme pour n'importe quel produit breveté.

La durée réelle d'exclusivité du médicament est en réalité d'environ 10 ans puisque les 20 ans de protection intègrent la durée (d'environ 10 ans) des études cliniques (temps nécessaire au développement du médicament) et de son circuit administratif (obtention de l'AMM). Cette érosion de la protection effective diminue d'autant le retour sur investissement pour le laboratoire propriétaire de la molécule.

Pour compenser cette réduction de la période effective de protection commerciale du médicament, la France a mis en place, en 1990, un « Certificat Complémentaire de Protection (CCP) » qui permettait au médicament de bénéficier d'une période complémentaire de protection de 7 ans, à compter de l'échéance du brevet initial, sans que la période totale de protection ne puisse excéder 17 ans à compter de l'obtention de l'AMM. En janvier 1993, par souci d'harmonisation européenne, le CCP français a été remplacé par la

création d'un CCP communautaire assurant une protection complémentaire de 5 ans, à compter de l'échéance du brevet initial, sans que la durée totale de la protection ne puisse excéder 15 ans à compter de la première AMM délivrée dans l'Union Européenne.

Au total le médicament est donc protégé pendant au maximum une quinzaine d'années à compter de sa commercialisation. Lorsque ces 15 années sont écoulées, on dit que le médicament « tombe dans le domaine public ». Ainsi n'importe quel laboratoire pharmaceutique peut en commercialiser une copie appelée « médicament générique », le médicament original qui a fait l'objet du brevet étant le « médicament princeps ».

A cette limite maximale de protection commerciale des médicaments princeps est ajoutée une limite minimale introduite par l'article 9 de la loi de transposition de la directive 2004/27/CE, qui prévoit qu'un générique « *ne peut être commercialisé qu'à l'expiration d'une période de 10 ans suivant l'autorisation initiale de mise sur le marché de la spécialité de référence* », cette durée d'interdiction étant portée à 11 ans si le médicament de référence a obtenu une nouvelle indication pendant les 8 années suivant l'AMM, apportant un avantage clinique important par rapport aux thérapeutiques existantes.

**Un médicament générique peut donc être commercialisé au plus tôt 10 ans après la première AMM du médicament de référence** (en l'absence de CCP ni durée d'interdiction portée à 11 ans) **et au plus tard à partir de 15 ans après** (CCP communautaire maximale).

## **2. La protection des données.**

C'est la protection des résultats des études cliniques portées au dossier d'AMM de la spécialité de référence. Le régime de protection des brevets a été aménagé par une clause dite « Bolar » à l'occasion de la publication de la loi n° 2007-248 du 26 février 2007 portant diverses dispositions d'adaptation au droit communautaire dans le domaine du médicament. L'article 10 de la loi prévoit en effet que la protection des brevets ne s'applique pas « *aux études et essais requis en vue de l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour un médicament, ainsi qu'aux actes nécessaires à leur réalisation et à l'obtention de l'autorisation* ». Cette disposition vise à faciliter et accélérer la réalisation des essais en vue du dépôt des dossiers de demande d'AMM des médicaments génériques. Il en résulte que les résultats des études portées aux dossiers de demande d'AMM de médicaments originaux

sont protégés pendant une durée de 8 ans à compter de l'obtention de la première AMM dans l'Union européenne.

**Un génériqueur n'est ainsi autorisé à déposer une demande d'AMM pour un médicament générique qu'au terme d'un délai de 8 ans à compter de l'obtention de l'AMM du médicament de référence.**

### **3. Demande d'AMM pour un médicament générique.**

La commercialisation d'un nouveau médicament sur le marché français nécessite une autorisation accordée par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Cette *Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)* requiert la rédaction d'un dossier complet, déposé auprès de l'AFSSAPS, comportant l'intégralité des études réalisées par le laboratoire concernant cette nouvelle molécule : études physico-chimiques et biologiques concernant le principe actif moléculaire, études pharmacologiques et toxicologiques concernant le médicament correspondant, et études cliniques en application in vivo.

Mais ce dossier de demande d'AMM est « allégé » pour un médicament générique, la procédure administrative étant écourtée et simplifiée. En effet, le laboratoire désireux de commercialiser un générique n'est pas tenu de fournir les résultats des essais pharmacologiques, toxicologiques et cliniques concernant la molécule, à condition que le générique n'est pas, par rapport au princeps, d'indication, de dosage ou de voie d'administration différentes.

L'article R5121-28 du Code de la Santé publique prévoit ainsi que, lorsque la demande porte sur une spécialité générique d'une spécialité de référence qui est autorisée depuis au moins huit ans en France ou dans l'un des États membres de la Communauté européenne, le dossier de demande comprend « *outre les données chimiques, pharmaceutiques et biologiques, les études de biodisponibilité démontrant la bioéquivalence à la spécialité de référence* ». En d'autres termes, le demandeur est dispensé de produire des résultats d'essais précliniques et cliniques, mais doit en revanche être en mesure de démontrer la bioéquivalence de son générique avec le princeps par la conduite d'études de biodisponibilité (aux objectifs de [-20 %, +25 %] comme vu ci-dessus).

L'article R5121-29 du CSP prévoit même les situations pour lesquelles le demandeur peut être exonéré par le directeur de l'AFSSAPS de l'obligation de fournir des études de biodisponibilité. Ce sont les situations suivantes:

- le dossier d'AMM du générique correspond à une simple duplication du dossier d'AMM de la spécialité de référence et les techniques, le lieu de production et l'origine du PA sont identiques à ceux du princeps
- ou la biodisponibilité du générique n'est pas susceptible de différer de celle du princeps, compte tenu des différentes données (composition qualitative et quantitative, voie d'administration, contrôles et mode de préparation, essais comparatifs de dissolution in vitro...)

Rappelons que les demandes d'AMM pour un médicament générique ne peuvent être déposées que si le médicament de référence bénéficie d'une AMM depuis au moins 8 ans dans l'Union européenne et est commercialisé en France (protection administrative des données), sauf accord express du propriétaire des droits du médicament de référence.

En revanche, depuis 2004 (1<sup>er</sup> alinéa de l'article L5121-10 du CSP), le dossier de demande d'AMM peut être déposé avant l'expiration du brevet du médicament princeps dès lors que le demandeur en informe le détenteur du brevet au moment du dépôt de sa demande.

Enfin, depuis le décret n° 2001-768 du 27 août 2001, c'est l'AMM qui qualifie un médicament générique. En d'autre terme, un médicament est considéré comme générique dès lors que son AMM le qualifie comme tel. Cette notion peut paraître anecdotique, mais elle a considérablement facilité l'accès au marché des médicaments génériques.

A titre informatif, les délais moyens d'obtention d'une AMM générique en procédure nationale étaient de moins de 130 jours en 2006 [16] (moins de 200 jours pour les princeps). Et globalement, la législation française a été adaptée afin de faciliter la pénétration des médicaments génériques sur le marché pharmaceutique, garantis par le label que représente l'AMM.

#### **4. Dénomination d'un générique.**

Le nom donné par le laboratoire au médicament générique doit obéir aux règles de dénominations fixées par les ordonnances du 24 avril 1996. Pour être inscrit sur la liste des médicaments remboursables, le générique doit posséder un nom commercial permettant de

reconnaître rapidement son caractère générique. Pour cela, les génériqueurs ont le choix entre :

- une appellation par un nom dit « de fantaisie », suivi de « Gé » (souligné) : FLANID Gé pour le générique du SURGAM par exemple,
- ou la DCI (Dénomination Commune Internationale) de la ou des molécule(s) qu'il contient, suivi du nom du laboratoire fabricant ou d'un sigle permettant de l'identifier : comme (pour le même princeps ci-dessus) ACIDE TIAPROFENIQUE Irex, ACIDE TIAPROFENIQUE EG...

Actuellement, c'est plutôt la DCI qui est le plus souvent utilisée, pour 75% des génériques, ce qui tend vers une harmonisation internationale et un langage commun entre les patients et les acteurs de la santé, pour éviter les confusions. C'était en effet le but recherché initialement lorsque la DCI est créée et mise en place par l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 1953. En 2002, seuls 26% des médecins affirmaient prescrire en DCI, ce qui est encore très peu [17].

## **5. Qui sont les génériqueurs ?**

Les génériqueurs sont :

- soit des laboratoires spécialisés dans les médicaments génériques : ce sont des sous-traitants produisant des génériques pour plusieurs laboratoires.
- soit des filiales indépendantes de grands laboratoires « innovants » ayant décidé d'être leur propre génériqueur.

Au niveau français : Le Gemme (GENérique, MÊme MEDicament) est une association créée en juin 2001 qui regroupe aujourd'hui dix laboratoires génériqueurs : Alter, Arrow génériques, Biogaran, EG labo, Ranbaxy, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Winthrop médicaments et Zydus France. Cette association a pour objectif de constituer une plateforme de propositions à destination des décideurs pour promouvoir les génériques. Les propositions du Gemme visent notamment à lutter contre l'érosion du Répertoire Officiel des Groupes Génériques.

Au niveau européen : l'EGA (European Generic medicines Association) a été créée en 1993 pour représenter les intérêts des industries génériques en Europe. Le Gemme est membre de l'EGA.

## 6. Remboursement et prix des médicaments génériques.

Tous les médicaments y compris les génériques peuvent se classer selon deux catégories :

- Les **médicaments inscrits sur la liste des produits remboursables**, dont le prix de vente est fixé pour le compte de l'Etat français par le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) en accord avec le laboratoire pharmaceutique.
- Les **médicaments non inscrits sur la liste des produits remboursables** : le prix d'un médicament non remboursable ou acheté par les établissements de santé est alors librement fixé par les industries pharmaceutiques.

### *a) Conditions de remboursement d'un médicament.*

Les médicaments génériques sont présumés remplir la condition du Service Médical Rendu (SMR) de leur spécialité de référence. Ils bénéficient donc, par défaut, du même niveau de SMR que leur princeps, ce qui justifie un taux de remboursement identique à celui de la spécialité de référence.

D'après l'article R.163-3 du Code de la Santé Publique, l'appréciation de cet indice prend en compte :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux;
- et son intérêt pour la santé publique. [18]

*Taux de remboursement des médicaments en fonction du SMR*

| Service Médical Rendu | Pathologies graves | Pathologies sans caractère de gravité |
|-----------------------|--------------------|---------------------------------------|
| Majeur/Important      | 65%                | 35%                                   |
| Modéré                | 35%                | 35%                                   |
| Faible                | 35%                | 35%                                   |
| Insuffisant           | 0%                 | 0%                                    |

Une spécialité générique peut-être inscrite sur la liste des médicaments remboursables avant expiration du brevet du princeps sans que cela ne puisse être considéré comme un acte de contrefaçon. La commercialisation reste en effet subordonnée à l'expiration du brevet du princeps. Les laboratoires titulaires d'une AMM princeps peuvent être tenus informés sur l'avancement de la procédure d'inscription au remboursement des spécialités génériques de leurs médicaments princeps.

Conformément aux dispositions prévues par le décret n° 2004-1398 du 23 décembre 2004, c'est le directeur de l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM) qui prend la décision d'inscrire un médicament, qu'il soit ou non générique, sur la liste des médicaments remboursables et qui fixe le niveau de son taux de prise en charge. Il communique alors sa décision au ministre de la Santé, de la jeunesse et des sports qui accepte ou refuse cette décision d'inscription. Dès lors que le ministre a accepté cette décision, elle est publiée au Journal officiel (JO).

***b) Fixation du prix des médicaments génériques remboursables.***

La fixation du prix d'un médicament résulte entre autres d'une négociation entre le CEPS et l'industriel exploitant. Ce prix est fonction de divers critères parmi lesquels **l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR)** occupe une place centrale.

Évaluée par la Commission de Transparence, l'ASMR repose sur la comparaison du médicament considéré avec ceux déjà existants de la classe thérapeutique de référence. Cet indice est appréciée à la fois par les comparaisons directes réalisées au cours des essais cliniques fournis dans les dossiers d'AMM et de transparence, et par des comparaisons indirectes, issues d'une synthèse de la littérature ou d'opinions d'experts, entre les performances du nouveau médicament et celles des produits existants. Il en résulte un classement du nouveau produit dans l'une des catégories suivantes [18] :

| Amélioration du Service Médical Rendu | Niveau | interprétation               |
|---------------------------------------|--------|------------------------------|
| Majeure                               | I      | innovation majeure           |
| Importante                            | II     | progrès important            |
| Modeste                               | III    | progrès modeste              |
| Mineure                               | IV     | progrès mineur               |
| Absente                               | V      | pas de progrès thérapeutique |

Seuls les médicaments qui apportent une amélioration (ASMR inférieure ou égale à IV) ou ceux permettant de réduire le coût du traitement (cas des médicaments génériques, par définition d'ASMR V) peuvent faire l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie.

Une ASMR de niveau V est en effet typiquement le cas des médicaments génériques puisque ceux-ci sont fabriqués dans un but économique (Art. 163-3 du Code de la Sécurité Sociale).

Le comité de suivi des génériques, placé sous l'autorité du CEPS a décidé le 11 Septembre 2008 que :

- Les génériques seront désormais valorisés à 45 % du Prix Fabricant Hors Taxe (PFHT) du princeps.
- Les groupes génériques non soumis à Tarif Forfaitaire de Responsabilité (notion explicitée dans les chapitres suivants) après 18 mois de commercialisation subiront une baisse des prix de 12,5 % pour les princeps et 7 % pour les génériques.

Le coût d'un générique correspond essentiellement à celui de sa fabrication et de sa promotion. Exempté des frais de recherche et de développement, il peut donc être commercialisé à un prix inférieur à celui du médicament de référence. En moyenne le prix d'un médicament générique est de 30% inférieur à celui du princeps correspondant. Mais les écarts de prix entre les génériques et les princeps ne sont pas homogènes autour de ces valeurs. Une comparaison des prix moyens des génériques et des princeps observés par exemple en décembre 2007 (sources de la Mutualité Française, à partir des données *IMS Health, 2007* [3]), sur l'ensemble des groupes génériques commercialisés à cette période, montre des écarts pouvant aller de - 5 % à - 51 % entre le PFHT du générique et celui du princeps, et de -3 % à - 48 % entre le PPTTC (prix en pharmacie toutes taxes comprises) du générique et celui du princeps.

## **7. Synthèse.**

Les trois caractéristiques fondamentales du médicament générique sont donc [19]:

- Sur le plan thérapeutique : les génériques sont constitués du même principe actif que le princeps, au même dosage et à la bio équivalence similaire.
- Sur le plan juridique : ces produits ne sont plus protégés par un brevet, et ils appartiennent au domaine public.
- Sur le plan économique : ils sont moins chers car n'ont pas à amortir des frais de recherche et de développement ni à payer des redevances d'exploitation.

## **C. Politique de maîtrise des dépenses de santé et de développement des médicaments génériques en France.**

Les ordonnances de 1996 du Plan JUPPE donnent le point de départ de la politique de promotion des médicaments génériques sur le marché pharmaceutique français. Devenu l'un des axes majeurs de la maîtrise des dépenses de santé, le médicament générique a nécessité l'adaptation de la législation française et la création de mesures visant à accélérer sa percée sur le marché du médicament. Quatre d'entre elles ont d'importantes répercussions : le droit de **prescription en DCI**, le **droit de substitution**, la définition d'un **Tarif Forfaitaire de Responsabilité** et le dispositif « **Tiers-payant contre générique** ».

### **1. Mesures destinées aux prescripteurs.**

Diverses directives ont eu pour objectif, dès 1994, de modifier le comportement des prescripteurs, en incluant notamment la valorisation des médicaments génériques, tout en responsabilisant plus largement le prescripteur dans son rôle central dans la maîtrise des dépenses de santé. Mais on constate après presque 20 ans de recul que, en dehors d'un certain impact économique attribuable à la prescription en DCI, les pouvoirs publics n'ont pas réussi à mobiliser les médecins au développement du médicament générique, contrairement à la réussite que représente le droit de substitution pour les pharmaciens, ou le TFR et surtout le « Tiers-payant contre générique » pour les patients, pour la promotion des génériques et par conséquent pour la maîtrise des dépenses de santé.

#### **a) 1994 : les Références Médicales Opposables (RMO).**

Editées par l'ANAES, les RMO sont des recommandations de bonne pratique médicale, permettant de définir d'une part les soins et prescriptions médicalement inutiles, dangereux ou trop coûteux, d'autre part de codifier les fréquences autorisées d'utilisation par patient de certains soins et prescriptions. Ces recommandations ne sont actuellement plus opposables au prescripteur.

Elles n'ont eu jusqu'à présent que peu d'incidence en matière de maîtrise des dépenses sanitaires. Mais en invitant les prescripteurs à modérer et rationaliser leurs prescriptions,

elles ont eu le mérite d'amorcer une prise de conscience de la part des médecins quant à leur responsabilité dans cette maîtrise des dépenses de santé.

**b) 1997 : l'option Médecin Référent.**

La convention « Médecin Référent » correspond à un engagement mutuel entre le médecin et son patient, encadré par la Caisse de Sécurité sociale. Le médecin généraliste qui y adhère s'engage, contre rémunération, à rationaliser ses prescriptions, à diminuer le coût de ses ordonnances, en encourageant notamment l'utilisation des génériques. Afin d'aider le prescripteur dans cette démarche, la Convention Nationale des Médecins Généralistes de 1998 a édité cette année un **Guide des Equivalents Thérapeutiques** qui recense, dans les situations courantes de prescription, les médicaments les moins coûteux, à indication et efficacité équivalentes.

L'article 8 de cette convention est la première mesure d'incitation des médecins à prescrire en génériques, en engageant le médecin référent à prescrire la spécialité la moins chère sur la base du répertoire : *« le médecin référent se tient régulièrement informé de la mise sur le marché des médicaments génériques. Lorsqu'il existe plusieurs équivalents thérapeutiques ayant la même dénomination commune internationale (DCI), le médecin référent s'engage à prescrire les médicaments les moins onéreux parmi ceux-ci sur la base du guide des équivalents thérapeutiques, [...]. Le médecin référent s'engage à prescrire les médicaments visés ci-dessus à concurrence d'au moins 15 % de la valeur de sa prescription médicamenteuse totale, dont 5 % au titre des médicaments génériques tels que définis par la réglementation en vigueur. »* Cette disposition n'a finalement eu que peu d'effets sur le développement du marché des génériques.

**c) 2002 : la prescription en DCI.**

La désignation d'une substance chimique servant de base à la composition d'un produit pharmaceutique peut faire appel à plusieurs dénominations. La plus utilisée en médecine, après le nom de marque déposé par la substance, est la **Dénomination Commune Internationale (DCI)** : établie selon un code précis de langage, invariable et reconnue internationalement, elle se compose de segments-clés communs à toutes les substances ayant une activité pharmacologique ou une structure identique [20].

Devant la multiplication du nombre de substances pharmaceutiques, l'OMS est chargée depuis 1953 de la sélection et du recensement des DCI.

En France, le droit de prescription en DCI n'est officiellement reconnu que depuis 2002, dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2003. Elle découle de la **convention du 5 juin 2002** passée entre les caisses et deux syndicats représentatifs des médecins généralistes, incitant notamment les prescripteurs, en échange d'une revalorisation du prix des actes (en passant la consultation de 18,5 à 20 euros), à établir des ordonnances en DCI à hauteur de 25% minimum, dont la moitié pour des substances appartenant à un groupe générique.

Cette reconnaissance a avant tout pour le législateur une vocation économique : *« lorsque le pharmacien délivre une spécialité sur présentation d'une prescription libellée en DCI, l'écart de prix entre la spécialité délivrée et la spécialité la moins chère conforme à la prescription ne peut être supérieur à un montant déterminé par voie conventionnelle. Il s'agit d'obliger le pharmacien qui se trouve face à une prescription en DCI à choisir parmi les médicaments les moins chers »* (loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2003).

Une étude pilote réalisée sur le département de la Marne dès le début de la promotion des génériques a montré l'importante répercussion de la prescription en DCI en matière économique, par le biais d'une participation significative à l'essor des génériques.

D'autres travaux réalisés en 2001 en Champagne-Ardenne et Lorraine avaient déjà démontré l'influence positive de la prescription en DCI sur la délivrance de génériques.

En février 2007, la loi DDAC de transposition de la directive européenne sur le médicament prévoit l'intégration, dans les critères de certification des logiciels d'aide à la prescription (LAP) dont le référentiel est établi par la HAS, la **possibilité de prescrire directement en Dénomination commune internationale**, sans passer par le nom de marque. L'article L161-38 du Code de la Sécurité sociale a été modifié pour intégrer cette disposition. Le référentiel de certification des LAP a été publié par la HAS en août 2007.

#### **d) 2009 : Le CAPI.**

La Sécurité sociale a mis en place en juillet 2009 un mode de rémunération supplémentaire des médecins généralistes, qui les incite à atteindre des objectifs sanitaires et économiques :

le Contrat d'Amélioration des Pratiques Individuelles. Ce CAPI incite le médecin signataire à soutenir des efforts dans le suivi de ses patients en mélangeant :

- maîtrise des dépenses, dans le champ de l'optimisation des prescriptions, par l'incitation à la prescription de médicaments génériques (en particulier la prescription dans le répertoire des génériques de médicaments parmi les classes les plus prescrites, tels les antibiotiques et les antihypertenseurs).
- incitations à participer à des actions de santé publique (en matière de dépistage, notamment du cancer du sein) et à standardiser des pratiques notamment dans le suivi des pathologies chroniques (en particulier celui des patients diabétiques).

Seize objectifs cible, communs à tous les médecins, sont fixés sur la base de recommandations (HAS et AFSSAPS) et de comparaisons internationales, et suivis par des indicateurs (par exemple la part des patients de plus de 65 ans vaccinés contre la grippe). Chaque année, l'assurance maladie rémunère le médecin s'il atteint au moins 25% des objectifs sur chacun des deux champs du contrat. Le montant de la rémunération est déterminé sur la base du niveau et du taux de progression des indicateurs et est plus élevé pour les médecins ayant une forte patientèle.

Le CAPI est un contrat établi entre l'assurance maladie et le médecin dès lors qu'il remplit certains critères d'activité (médecins libéraux conventionnés (secteur 1 ou 2) devant atteindre un seuil minimal d'activité, en termes de taille de patientèle (en général, l'ayant désigné comme médecin traitant) ou de volume de prescription), contrat établi en dehors du cadre de la convention médicale, sur la base du volontariat, pour une durée de 3 ans, le médecin pouvant se désister à tout moment.

Ce contrat introduit pour la première fois en France une rémunération conditionnée par l'atteinte d'objectifs de santé publique et de pratiques médicales (s'ajoutant à la rémunération à l'acte), à l'instar de la rémunération à la performance instaurée en Grande-Bretagne en 2004.

Si certains indicateurs du CAPI montrent une amélioration des pratiques, notamment en matière de prescription, il est encore trop tôt pour mesurer l'efficacité du dispositif au regard du coût engendré [21]

### **e) 2012 : La Rémunération à la performance.**

La convention médicale de 2012 est allée encore plus loin en donnant naissance au P4P (Paie à la performance) désormais désigné par l'Assurance Maladie sous le nom de ROSP (Rémunération sur Objectifs de Santé Publique), une petite révolution inspirée du modèle britannique, succédant au décrié CAPI. Désormais, une partie des revenus des médecins libéraux peut dépendre directement de la réalisation d'objectifs de santé publique et d'efficience avec deux champs d'action : l'organisation du cabinet (informatisation) et la qualité de la pratique (prévention, suivi des pathologies chroniques, prescriptions). Les partenaires conventionnels ont ainsi construit un troisième pilier de la rémunération (primes de résultat), à côté du paiement à l'acte, ultra-dominant, et des forfaits.

Plus d'un an après ce virage stratégique, un sondage IFOP révèle que la perception générale de ce nouveau mode de rémunération reste négative puisque le P4P recueille 60 % d'opinions défavorables chez les praticiens libéraux. [22]

### **2. Mesure destinée aux pharmaciens : le droit de substitution.**

Le droit de substitution (défini par l'article L5125-23 du Code de la Santé Publique) a été accordé aux pharmaciens par la loi du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale pour 1999 (article 29). Depuis le 12 juin 1999, il permet aux pharmaciens de délivrer un médicament générique à la place d'une spécialité prescrite, lors du traitement de l'ordonnance, dans le cadre exclusif du répertoire des groupes génériques de l'Afssaps : l'échange ainsi est réalisé entre un princeps et un de ses génériques figurant dans le répertoire des groupes génériques, ou bien entre deux spécialités du même groupe.

Rigoureusement encadrée et strictement limitée aux génériques, cette disposition a évidemment une vocation économique. La substitution se trouve conditionnée par le prix d'un médicament princeps et celui de son générique, et ne s'applique donc que lorsqu'il y a au répertoire des groupes génériques une spécialité bioéquivalente moins coûteuse que le médicament prescrit.

Cette mesure a nécessité la modification du Code de Santé Publique qui autorisait jusqu'alors le pharmacien à remplacer une spécialité par une autre « dans des situations exceptionnelles, notamment en cas d'urgence » (garde, rupture de stock...).

**a) Un intérêt financier pour les pharmaciens.**

La mise en place du droit de substitution s'est accompagnée d'une réforme du mode de rémunération des pharmaciens, représentant un fort intéressement financier à exercer ce droit.

Les pharmacies se sont en effet engagés à promouvoir l'essor des génériques fixés en 1999 à 35% du marché des médicaments inscrits à l'Afssaps, en contre partie de l'assurance d'une rémunération identique (garantie de la même marge (en montant) sur princeps et génériques), sans perte de bénéfice, malgré un prix de vente des « copies » génériques plus bas que celui des spécialités originales. La référence pour la rémunération du pharmacien reste alors le prix de vente de la spécialité princeps de référence, et non celui du générique.

En outre, les pharmaciens sont devenus le principaux bénéficiaires de la concurrence sur les prix à laquelle se sont livrés les génériqueurs, et ont ainsi bénéficié de remises commerciales conséquentes, bien que progressivement encadrées : ces remises commerciales autorisées de la part de leurs fournisseurs (laboratoire et grossistes répartiteurs) sont plafonnées à 10,74% pour les génériques, contre 2,5% pour les spécialités princeps.

En échange, les pharmaciens se sont engagés conventionnellement à respecter des taux de substitutions de plus en plus élevés, passés de 65% en 2005 à 85% à fin 2012, qu'ils avaient tout intérêt à atteindre [23].

**b) Mention « non substituable ».**

Le droit de substitution ne prétend pas porter atteinte à la liberté fondamentale du prescripteur. L'article L5125-23 du Code de la Santé Publique précise bien que le pharmacien *« peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité de même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription »*.

Le décret du 11 Juin 1999 limite cependant la portée de ce droit d'opposition à la substitution, accordée au prescripteur. Le médecin doit effectivement pouvoir justifier auprès de la Caisse d'assurance maladie les raisons de son veto, devant rester motivé par des *« raisons particulières liées au patient »*, et dans le seul objectif de ne pas lui nuire, de garantir l'efficacité et la sécurité des soins dans certaines situations de prescription.

En pratique, la mention expresse « non substituable » doit être manuscrite, non abrégée, et notée en regard de chaque spécialité concernée (article R 5125-24).

**c) Les règles de la substitution.**

Les pharmaciens ne sont autorisés à exercer ce droit de substitution que sous certaines conditions :

- Que la spécialité délivrée par substitution appartienne au **même groupe générique du répertoire** que la spécialité prescrite.
- Que cette substitution n'entraîne **pas de dépense supplémentaire pour l'assurance maladie** : le prix du médicament délivré doit être inférieur ou égal à celui du médicament prescrit remplacé.
- Que **le médecin prescripteur ne s'y oppose pas**, et n'ait donc pas expressément apposé sur l'ordonnance la mention « non substituable ».

Le pharmacien qui assure la substitution doit par ailleurs inscrire sur l'ordonnance la dénomination du médicament délivré par substitution en regard de la spécialité prescrite, ainsi que la forme pharmaceutique et la posologie si elle est différente de celle prescrite.

**3. Mesures destinées aux patients :**

**a) Le Tarif Forfaitaire de Responsabilité.**

La Loi de financement de la Sécurité sociale pour 2003 a posé le principe du tarif forfaitaire de responsabilité, autorisant le remboursement de spécialités d'un même groupe générique sur les bases d'un prix de référence, commun au princeps et à ses génériques. C'est le Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) qui fixe (et réévalue) le tarif unique servant de base de remboursement à l'ensemble des médicaments appartenant à un même groupe générique (princeps et génériques).

Cette disposition permet d'associer un remboursement identique, unique, à des médicaments qui sont strictement identiques, quels que soient leurs prix. Ainsi, quel que soit le prix public du médicament, l'assurance maladie obligatoire rembourse le même montant.

Cette mesure a été présentée comme une mesure de responsabilisation des patients : l'assuré décide en effet soit d'accepter un produit disponible du groupe générique concerné

(le plus souvent un générique) à un prix égal ou inférieur au TFR, soit de recourir à un produit (le plus souvent le princeps correspondant) dont le prix est supérieur au TFR du groupe, en assumant alors la charge financière supplémentaire.

Au moment de sa création, le principe du TFR a été appliqué aux groupes génériques pour lesquels la pénétration du générique était comprise entre 10 % et 45 %, en dessous de quoi le produit est jugé encore trop peu présent sur le marché pour que la mesure ait une incidence économique. Devaient être systématiquement exclus de cette mesure les médicaments à SMR insuffisant et les médicaments trop récemment inscrits et pour lesquels les répartitions de part de marché n'avaient pas encore eu le temps de se stabiliser.

Les premiers TFR ont été appliqués en septembre 2003 et ont concerné 29 molécules, soit 71 groupes génériques. Une 2<sup>ème</sup> vague de TFR a été appliquée en juin 2005 sur 18 groupes génériques dont le taux de pénétration des génériques était compris entre 45 et 60 %.

En 2005, le président du CEPS présentait le dispositif du TFR comme « une variable d'ajustement permettant à l'assurance maladie de faire des économies immédiates et de répartir la charge de l'économie entre tous les acteurs » (industrie, distributeurs et pharmaciens). En effet, en limitant la responsabilité de l'assurance maladie, cette mesure incite les laboratoires à rechercher l'alignement des prix des princeps sur le TFR. En système de liberté de prix, l'alignement est opéré par le marché ; en système de prix administré, l'autorité de fixation des prix (le CEPS en France) est saisie de cette demande.

Et même si elle fut présentée comme une mesure de responsabilisation destinée aux patients, cette mesure est indirectement destinée aux pharmaciens. Car dans le système de prix administré qui fixe les taux de marge des officines, la perspective des TFR, ou plutôt sa crainte, constitue une incitation forte à la démarche de substitution de génériques par le pharmacien, dans la mesure où en cas de mise en place d'un TFR sur un groupe générique, les pharmaciens perdent leur marge incitative, marge préférentielle dont ils bénéficient lorsqu'ils délivrent un générique de ce groupe.

D'ailleurs en janvier 2006 va naître un accord entre les syndicats de pharmaciens et l'assurance maladie fixant un taux de pénétration des génériques à 70 % pour fin 2006 en échange de l'abandon de la généralisation du TFR à l'ensemble du répertoire.

***b) Le dispositif Tiers-payant contre génériques.***

Ce dispositif prévoit de subordonner le bénéfice du tiers payant à l'acceptation de génériques par les patients. En pratique le patient qui accepte la substitution conserve le bénéfice de la dispense d'avance des frais. Et le patient qui refuse la substitution (partiellement ou totalement) ne bénéficie pas de la dispense d'avance des frais sur le médicament générique refusé (et non sur la totalité de l'ordonnance), devant régler le pharmacien (au prix du médicaments non substitué), qui établit une feuille de soin papier pour le médicament ayant fait l'objet d'un refus de substitution ; l'assuré doit compléter la feuille de soins papier par la vignette du médicament délivré et l'adresser, accompagnée du double de l'ordonnance, à sa caisse d'Assurance maladie pour se faire rembourser (sur la base du prix du princeps).

Testé dans 8 départements en 2006 puis étendu en 2007 (avenant n°2) par les partenaires conventionnels, c'est-à-dire l'UNCAM (Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie) et les trois organisations syndicales représentatives des pharmaciens (la Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France, l'Union des Syndicats de Pharmaciens d'Officine et l'Union Nationale des Pharmacies de France) dans les 22 départements qui n'ont pas atteint l'objectif conventionnel fixé à 70 % de pénétration du générique en 2006, puis à 76 départements en 2008, et 86 en 2009, ce dispositif « Tiers payant contre génériques » (TPCG) a eu un effet dynamisant avéré sur l'augmentation du taux de génériques : d'après la CNAMTS, les départements qui ont mis en place ce dispositif depuis juillet 2007 ont enregistré une augmentation de 15 points du taux de pénétration des génériques [3].

Puis dans le cadre de la signature de l'Arrêté du 4 mai 2012, publié au Journal officiel du 6 mai 2012, les partenaires conventionnels ont décidé de renforcer ce dispositif TPCG, lors de la commission paritaire nationale du 6 juin 2012, en mettant en place une action nationale relative au respect de l'application du TPCG, désormais généralisé à l'ensemble du territoire et à tous les assurés sans exception, y compris les bénéficiaires de la CMU ou de l'Aide Médicale d'Etat, des assurés atteints d'une maladie longue durée (ALD) ou victime d'un accident de travail ou d'une maladie professionnelle, et quel que soit leur régime d'affiliation (régime général des salariés, régime agricole, régimes des indépendants).

**Ce renforcement de la politique du TPCG** a porté ses fruits. Selon les chiffres des caisses, le taux moyen national de substitution a bondi à 83,9 % au 26 décembre 2012 (contre 71 %

début 2012), permettant en année pleine une économie supplémentaire de 200 millions d'euros [23].

Les molécules concernées par le dispositif TPCG sont celles de la totalité du Répertoire conventionnel de l'ANSM à l'exception : [24] [25]

- des molécules sous TFR
- des médicaments comportant la mention « non substituable »
- des médicaments de marque « princeps » ayant un prix inférieur ou égal à celui des génériques
- des médicaments pour lequel l'ANSM a émis des recommandations (*L-Thyroxine*, *anti-épileptiques*) ou est en passe d'émettre des recommandations (*Mycophénolate mofétil*).

A noter que dans le cadre des molécules exclues des objectifs de substitution par le pharmacien, dans « l'accord pharmacien » qui englobe 3 niveaux d'objectifs de substitution, outre le **dispositif TPCG** (qui représente plus une mesure répressive pour les patients refusant les génériques), les 2 autres objectifs sont :

- un « **Objectif Collectif** » (avenant n°6 à l'accord national générique), dont la substitution inclue les molécules du Répertoire Conventionnel au 30 juin 2011, et exclue uniquement les molécules sous TFR.
- Une **Rémunération individuelle** (convention nationale), incluant les molécules du Répertoire Conventionnel au 30 juin 2011, et excluant :
  - Les molécules sous TFR.
  - Le *Mycophénolate mofétil* dans l'indicateur portant sur « les molécules ciblées ».
  - La *Lévothyroxine* et la **Buprénorphine** dans l'indicateur portant sur « le reste » du répertoire.

Ainsi, contrairement aux molécules faisant l'objet de recommandation de l'ANSM (exclues du dispositif TPCG), la buprénorphine est la seule molécule exclue uniquement de l'objectif de rémunération individuelle des pharmaciens prévue dans la convention nationale, ce qui en pratique n'incite pas d'avantage ces derniers à substituer le Subutex. Mais pourquoi exclusivement la buprénorphine ? Le Subutex est en effet le seul médicament que les pouvoirs publics (l'assurance maladie) n'incite pas à substituer (par les pharmaciens) et pour lequel aucune justification, pharmacologique ni économique, n'est retrouvée dans la littérature.

#### **4. L'impact des mesures : la situation actuelle des médicaments génériques sur le marché français.**

##### **a) L'évolution de la pénétration des génériques en France.**

Après un démarrage lent depuis leur lancement en 1996, puis un développement croissant à partir de 1999 (apparition du droit de substitution par le pharmacien), la pénétration des génériques dans le répertoire a connu une forte progression pendant plusieurs années à partir de 2005 (où elle dépassait 50%, soit plus d'une boîte de médicaments sur deux), s'étant stabilisée depuis fin 2007 à un niveau proche de 80 %. Ce taux ne signifie pas que 80% des médicaments remboursés par l'assurance maladie sont des génériques, mais plutôt que 80% des médicaments inscrits au répertoire comme substituables sont effectivement remplacés par des génériques.

Dans le marché total, la part des génériques non soumis à TFR a presque doublé entre 2005 et 2010, passant de 10,2 % à 18,7 %, sous le double effet de la pénétration des génériques au sein du répertoire et de la diffusion du répertoire dans le marché.

En 2011, cette pénétration connaît un léger ralentissement. Au 31 décembre 2011, les génériques ont représenté 76,3% des boîtes remboursées dans les groupes non soumis à TFR du répertoire en vigueur à fin juin 2010, conformément aux engagements de la convention. Et la proportion des génériques non soumis à TFR est de 18,2% (soit une baisse de 0,5 point par rapport à 2010), légère décroissance s'expliquant par la mise sous TFR d'un certain nombre de molécules entre juin 2009 et juin 2010. [26]

En 2012, le volume des médicaments génériques vendus en France a enregistré une hausse de 9,5%, marquant une reprise de sa progression. Les fabricants ont vendu 675 millions de boîtes de médicaments génériques, contre 614 millions en 2011, une progression qui permet de représenter 26,66% du marché pharmaceutique remboursable. Selon les industriels, cette croissance résulte essentiellement de l'atteinte d'un taux de substitution élevé entre médicaments de marque et génériques, qui a atteint **83,9% à la fin du mois de décembre 2012** : en effet depuis le mois de juin de cette année, grâce au renforcement du dispositif TPCG, 12 points de substitution ont été regagnés.

Mais cette **part des génériques, de 26,66% fin 2012**, reste bien en deçà des taux constatés en Allemagne et au Royaume-Uni notamment, qui les utilisent à plus de 50%. [27]

**b) Une pénétration hétérogène des médicaments génériques entre les marchés internationaux.**

En effet, une étude américaine publiée en début d'année 2012 indique que les génériques représentaient 80% des prescriptions de médicaments aux Etats-Unis en 2011. Par ailleurs, une étude internationale a montré que la part des médicaments génériques au sein du marché des médicaments non protégés variait en 2009 considérablement d'un pays à l'autre. La part la plus faible était au Japon (24%) et les plus importantes au Canada (81%) aux Etats-Unis (89%). En Europe, cette part s'élevait à 40% en Italie, 41% en Espagne, à 52% en France, 71% au Royaume-Uni, 73% en Pologne et à 75% en Allemagne. Même si ces données doivent être interprétées avec prudence, car il faut prendre en compte les spécificités des marchés nationaux et des systèmes d'assurance maladie, notamment pour les comparaisons avec les Etats-Unis, il apparaît néanmoins que la marge de progression des génériques est encore importante en France. [28]

**c) Une pénétration presque homogène des médicaments génériques sur le marché français.**

A une exception près, tous les médicaments du répertoire ont connu depuis leur apparition la même progression de pénétration sur le marché français, aboutissant fin 2012 à un de taux de substitution moyen variant entre de 82% [97] et 83,9% [27] selon les sources.

Actuellement, parmi les génériques les plus largement utilisés (plus de 90% de la consommation totale d'une substance active), figurent notamment : l'amoxicilline, seule ou en association avec un inhibiteur d'enzyme (antibiotique), l'oméprazole (anti-ulcéreux), l'alprazolam (anxiolytique), la simvastatine (hypolipémiant), l'allopurinol (antigoutteux), l'éconazole (antifongique), la carbocistéine (mucolytique), le thiocolchicoside (myorelaxant). Ces quelques exemples montrent que les génériques sont désormais présents dans des classes thérapeutiques très diverses et sont prescrits pour le traitement de nombreuses pathologies. [28]

Mais en effet, le générique de la buprénorphine est de très loin le moins utilisé. Mis sur le marché en 2006, son taux de substitution resté exceptionnellement bas est passée par un maximum de 31,7% en 2008 à l'échelle nationale [29], puis n'a cessé de diminuer (comme en Charente-Maritime : de 33,9% en 2009 à 29, 6% en 2010 [30]), jusqu'à 20% seulement en 2012 [97]. C'est de cette particularité que va naître l'enquête de Beneytout [30], premier

volet d'une large étude abordant cette problématique de la si faible part de BHD générique en France, et dont mon travail est la suite logique.

**d) Les conséquences économiques de la progression des génériques.**

Le marché des médicaments génériques a connu une forte croissance leur part dans le marché des médicaments remboursables passant de entre 2002 et 2012 de 10% à 24% en volume, et de 5% à 13% en valeur. Le montant des médicaments génériques remboursés par l'assurance maladie est de 2,6 milliard d'euros fin 2012 sur un total de 21 milliards d'euros de dépense de médicament [23], et représentera 3 milliards d'euros fin 2013, soit 16% du marché pharmaceutique remboursable. [27].

La politique de développement du générique a ainsi permis de réaliser depuis 2002 des économies importantes de près de 10 milliards d'euros dont 7 milliards pour le seul régime général.

Cependant le marché du générique s'essouffle progressivement depuis 2008. Il connaît même un premier recul en 2011 avec une baisse de 3% en volume. Plusieurs raisons expliquent ce phénomène : une forte baisse du taux de substitution de 10 points entre 2008 et avril 2012 (de 82% à 72%) par les pharmaciens, l'utilisation de la mention « non substituable » par les prescripteurs, et une réticence accrue des patients vis-à-vis des génériques. [23]

**D. Opinions et perceptions des médicaments génériques par les patients.**

Notre travail pratique s'intéresse dans cette thèse aux origines et causes éventuelles de réticences des patients toxicomanes à utiliser le générique du principal médicament de substitution aux opiacés (MSO), le Subutex®, et plus largement aux perceptions et représentations qu'ils ont de leur MSO, princeps ou générique. Il nous est donc apparu essentiel d'exposer dans ce chapitre les études concernant l'opinion et les représentations des patients sur les médicaments génériques en général.

Force est de constater qu'elles ne sont pas nombreuses, et que nous avons trouvé beaucoup plus de référence ayant le professionnel de santé comme objet d'étude en matière de

génériques : critères de substitution de la part des pharmaciens ou de prescription pour les médecins.

### **1. Une certaine progression dans l'acceptation des génériques.**

Parallèlement à la progression de la pénétration des médicaments génériques sur le marché français, il est normal de constater une évolution positive dans leur acceptation par les patients, qui reste difficile à évaluer pour deux raisons principales :

- D'une part selon les études, il existe des divergences évidentes de méthodologie, et les critères d'adhésion aux génériques varient, allant « de patients se disant prêts à utiliser des génériques » (subjectif), à un « taux de refus des génériques » plus ou moins objectif (entre refus allégué et comportement effectif constaté en direct de l'officine).
- D'autre part car aucune étude nationale n'a été retrouvée, en dehors des enquêtes d'opinion par de grands groupes d'étude selon la méthode des quotas (méthode d'échantillonnage prenant en compte des facteurs tels que le sexe, l'âge, la catégorie socioprofessionnelle du chef de famille, la région et la taille d'agglomération, permettant d'obtenir une structure similaire à celle de la population de base).

#### **a) Les données de la littérature.**

En 2001, l'étude de l'URCAM d'Alsace réalisée sur 2800 personnes interrogées en officine évaluait le comportement du patient à l'égard des génériques dont l'ordonnance comportait l'une des 20 molécules pré-ciblées : le générique y était refusé dans 34% des cas [31].

En 2004, dans une enquête du CREDOC réalisée pour l'Assurance Maladie par interrogatoire direct d'assurés, en dehors de toute situation de prescription, seuls 7% des patients interrogés alléguaient avoir déjà refusé la délivrance d'un médicament générique [32].

L'Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine (USPO) a réalisé sur quatre années successives une enquête auprès de ses pharmaciens, avec pour objectif l'évaluation du taux de substitution sur l'officine, de prescription en DCI, et de refus des générique de la part des patients. Ce refus des patients apparaît comme la principale cause de non substitution, et

est quantifiée en 2005 à 18,5% des lignes prescrites dans le répertoire officiel des groupes génériques [33].

En mai 2005, dans un sondage réalisée par l'Institut d'études et d'opinions TNS-SOFRES pour la CNAMTS, sur un échantillon de 1004 personnes de plus de 18 ans représentatifs de la population, 89% des sujets se disaient prêts à utiliser les génériques, contre 82% en 2003 et 75% en 2002.

75% se déclaraient favorable à la substitution en 2003, contre 67% en 2002. Et 64% déclaraient avoir utilisé un générique sur les douze derniers mois en 2003, contre 48% en 2002 [34].

En février 2006, une enquête menée par l'IFOP (l'Institut Français d'Opinion Publique) à la demande de l'Institut du générique SANDOZ montrait que 87 % des Français accordaient une confiance totale aux génériques. Et 6 patients sur 10 acceptaient systématiquement un générique quand il était prescrit par un médecin (60%) ou proposé par un pharmacien (57 %), contre respectivement 3% et 9% de refus systématique. La proportion des consommateurs refusant complètement qu'on leur délivre des génériques tendait ainsi à décroître de 23% en début d'année 2002 à 7% en 2005 [35].

Puis en 2007, une 2<sup>ème</sup> vague de cette enquête IFOP montre encore une progression de cette adhésion des français au médicament générique, avec un taux de confiance en hausse de 1% à 88% en 2007. La moitié des Français (53 %) considère que les génériques n'occupent pas une place « assez importante » parmi les médicaments consommés en France. Enfin 70 % des Français sont d'accord avec le dispositif Tiers-payant contre générique, et 83 % pensent qu'ils continuent à être bien soignés avec sa mise en place [36].

En 2006, l'enquête EXPLORA, réalisée par TNS-SOFRES pour le laboratoire GSK, a révélé que 62 % des Français se jugeaient eux-mêmes responsables du déficit de la sécurité sociale, et se disaient prêts à accepter à 80 % le développement des génériques entre autres [37]. Les trois études TNS-SOFRES suivantes montreront que 6% des Français refusent de prendre des génériques en Avril 2007, 4% en avril 2008 et 8% en juin 2009.

En 2008, une étude BVA-Biogaran menée sur 1000 patients montre que 78% de la population déclare accorder sa confiance au médicament générique, même si seulement

52% acceptent les génériques sans problème ni arrière-pensées [38], un décalage déjà mis en évidence dans les enquêtes IFOP 2006 et 2007.

Enfin en septembre 2012, l'IFOP expose à travers deux sondages les plus récentes opinions des Français sur le médicament générique.

Le sondage IFOP pour « Métro » (par questionnaire auto-administré en ligne, sur un échantillon de 950 personnes) révèle que 55% des Français préfèrent le générique proposé par leur pharmacien au médicament original prescrit par leur médecin : donc 45% des sujets préfèrent encore le princeps prescrit par leur médecin [39].

Le sondage IFOP réalisé pour le groupe pharmacien PHR (sur un échantillon de 1009 personnes représentatif de la population française âgée de 18 ans et plus, par questionnaire auto-administré en ligne et selon la méthode des quotas) révèle pour la première fois depuis des années un recul dans l'adhésion aux génériques des Français, la part de ceux qui refusent la substitution systématique d'un médicament princeps par un générique ayant augmenté de 5 points en un an, mais restant minoritaire : en effet seul 57% sont prêts à accepter la substitution en 2012 contre 62% en 2011.

Ils sont également plus réservés quant à l'efficacité des génériques, 72% la jugeant similaire à celle des médicaments d'origine, contre 77% en 2011.

Quant à la perception de la sécurité des génériques, elle baisse de 10 points, avec 61% des Français se déclarant convaincus que les génériques sont «aussi sûrs» que les médicaments d'origine, contre 71% en 2011. Invités à donner leur avis sur le site du figaro.fr en février dernier, les internautes avaient été 48,78% à accorder leur confiance aux génériques.

Les personnes interrogées sont également très critiques vis-à-vis du dispositif TPCG : pour 46% d'entre elles, cette mesure porte atteinte à leur liberté (par opposition aux 70% en accord avec cette mesure dans l'enquête IFOP de 2007). Les personnes âgées de 35 à 49 ans sont même majoritaires (51%) à remettre en cause cette mesure, strictement appliquée depuis le 1er juillet 2012 [40].

#### ***b) Bilan de l'adhésion des français au médicament générique.***

On observe donc une acceptation croissante et constante des Français pour le médicament générique depuis son apparition fin des années 90, en dehors d'un discret recul quant à son adhésion depuis 2012, partiellement imputable à la critique d'une partie de la population sur le renforcement du dispositif Tiers-payant contre générique.

Mais si l'adhésion au générique est globalement bonne, on peut relever un décalage qui a toujours existé entre **la confiance** « alléguée » accordée au générique par les patients, « favorables » à leur substitution (proches de 9 Français sur 10), et **l'acceptation** systématique ou concrètement constatée (ne dépassant jamais plus de 6 patients sur 10).

Plus significativement encore, mis en évidence dans les enquêtes IFOP, 73% des patients avouaient être rarement demandeurs de génériques en 2006 [35]. En effet en 2007, en cas d'automédication, la majorité de la population se tourne toujours en priorité vers les médicaments non génériques dont les noms sont connus [36].

Ainsi Les français font désormais confiance aux génériques mais ne sont pas encore demandeurs: il n'existe pas de « réflexe générique » du côté du patient. Les différentes mesures destinées à favoriser la pénétration des génériques sur le marché français, notamment celles destinées aux patients, visant à les responsabiliser et les rendre acteurs de leur santé, ont créé l'acceptation générique d'avantage que le réflexe générique.

## **2. Qui sont les patients sceptiques, et pourquoi ?**

### ***a) Les données de la littérature.***

Si l'on reprend l'étude réalisée par l'URCAM Alsace en 2001 où 34% des patients avaient refusés le générique, on constate que la part des individus qui acceptaient spontanément la substitution diminuée avec l'âge : elle était de 65% chez les 20-40 ans, contre 45% chez les plus de 60 ans. Le premier motif invoqué pour expliquer le refus du générique était l'habitude du princeps. Les autres raisons avancées étaient l'intolérance, la crainte de l'inefficacité ou d'une intolérance, le souhait de connaître l'avis du médecin traitant, et plus rarement (apanage des plus de 75 ans) que leur médecin était contre la substitution [31].

Dans le sondage TNS SOFRES de 2005 où 94% des interrogés savaient ce qu'est un générique, et 89% se disaient prêts à les utiliser, on comptait 93% des 50-64 ans et 83% des plus de 65 ans : on retrouve donc cette notion de diminution d'adhésion aux génériques avec l'augmentation de l'âge. On observe en plus dans ce sondage que certaines catégories socioprofessionnelles sont plus en avance que d'autres dans l'acceptation des génériques : cadres et professions « intellectuelles » avaient une attitude positive à cet égard, tandis que les retraités, mais aussi les bénéficiaires d'une ALD ou de la CMU restaient en retrait [34].

En 2007, la publication de *Sarradon-Eck, Blanc et Faure* est une étude ethnographique sur le suivi de l'ordonnance de médicaments antihypertenseurs sur 68 patients par entretiens semi-directifs réalisés entre avril 2002 et octobre 2004, dont 13 abordaient le sujet des génériques spontanément. Cette étude montre d'abord que même si les consommateurs percevaient l'enjeu économique à l'utilisation des génériques, ils restaient inquiets quant aux risques liés à leur utilisation ou leur efficacité par rapport à la molécule princeps. Les génériques étaient vécus comme un chantage financier, et ces patients se sentaient comme des victimes du système de santé dont ils avaient une image manipulatrice.

Il en ressort ensuite un manque de confiance des patients envers les génériques, directement lié à un manque d'information global, qui n'y étaient pourtant pas complètement défavorables : mais, dès lors que le changement princeps/générique concernait leur propre traitement, les génériques étaient perçus comme des médicaments d'une qualité inférieure et donc moins efficaces pour la prise en charge de leur traitement, et moins bien tolérés.

En effet, les génériques étaient pour eux des contrefaçons car « une diminution des coûts ne peut que s'accompagner d'une diminution de la qualité des produits », se retrouvant surtout dans l'attribution d'effets indésirables. Pour cette raison, de nombreux patients déclaraient accepter les génériques pour des pathologies aiguës mais préféraient les princeps pour les pathologies chroniques :

Enfin, toujours par manque d'information, la méconnaissance de sa composition conférait au générique une « étrangeté », majorée par un « nom barbare » différent du médicament de marque auxquels ils étaient habitués. Ainsi ressort ce lien étroit qu'il existe entre confiance et habitude d'un médicament. D'une part le nom en DCI du générique auquel le patient n'est pas habitué, ôte toute « familiarité » (les patients ne se rappelaient pas du nom de leur médicament générique) accentuant cette méfiance envers les génériques. D'autre part la substitution se fait rarement toujours par le même générique (marques différentes selon l'approvisionnement de l'officine), créant une perte de repères (nom, couleur, forme des comprimés), indispensables au patient pour s'y habituer et en avoir confiance.

Les gens les plus confiants étaient les mieux informés. En revanche les méfiants étaient plutôt des sujets âgés, bénéficiant d'une dispense d'avance des frais pharmaceutiques [41].

Publiée en 2008, la thèse de *Rémi Ringuier* s'intéresse à la « *Connaissance et perceptions des médicaments génériques après 50 ans* », étude prospective incluant 440 patients en 2006.

91% déclaraient connaître la définition d'un médicament générique mais seulement 57 % la restituait en réalité. 67% des patients s'étaient vus proposer des génériques par leur médecin traitant mais seuls 45% avaient reçu l'information par ce prescripteur;

30% des patients avaient déjà refusé au moins une fois un générique, significativement plus s'ils n'avaient pas reçu l'information par leur médecin traitant. Les patients en institution avaient plus souvent refusé la substitution.

Les patients de plus de 75 ans connaissaient moins bien la définition des génériques et présentaient plus souvent des effets indésirables avec ces derniers (20% *versus* 9% -  $p = 0,027$ ). Les patients avaient plus souvent interverti des génériques que des princeps (15,5% *versus* 7% -  $p < 0,005$ ); 72% des patients étaient assez satisfaits de l'utilisation des génériques, plus d'une personne sur deux (57%) souhaitaient davantage d'informations et 85 % d'entre eux que celles-ci proviennent de leur médecin traitant [42].

Toujours en 2008, l'étude BVA-Biogaran détaille les motifs refus des génériques, allant du doute à de fausses idées reçues.

40% sont convaincus que le générique convient surtout au traitement de courte durée, ce qui montre les craintes sur son efficacité à long terme : 85% font autant confiance au générique qu'au princeps pour traiter une maladie de courte durée, mais seulement 70% pour une pathologie de longue durée (comme chez. Sarradon-Eck), tombant à 59% pour une maladie grave.

11% refusent la délivrance du générique proposé, notamment sur des préjugés et idées fausses malgré l'abondance d'info délivré depuis 1999: 30% estiment qu'un générique convient moins bien à un nourrisson, 24% le refusent pour une personne âgée et 26% pour une personne prenant plus de 5 médicaments différents par jour.

Les arguments avancés par les réfractaires sont:

- La moindre qualité et efficacité du générique (principalement chez les 15-24 ans, les pères de familles, ouvriers et/ou non-bacheliers, à revenu modeste)
- La moindre fiabilité de son processus de fabrication, avec la crainte de se voir proposer des produits « substandarts » provenant de pays en voie de développement (idée répandue chez 1 français sur 5) alors que la majorité des génériques est fabriquée en France ou en Europe. [42]

Enfin l'enquête IFOP de 2012, la plus récente à l'échelle nationale, avait marqué la première et néanmoins discrète régression dans l'adhésion des français sur les génériques, remettant en cause pour les sceptiques leurs efficacités mais surtout leurs tolérances [40].

Les pratiques semblent différentes selon l'âge des personnes interrogées, les plus réticents étant les plus jeunes (18-24 ans). Les personnes âgées de 65 ans et plus, les plus sensibles aux questions de santé, sont aussi celles qui acceptent le plus les médicaments génériques proposés par le pharmacien (63%).

On observe aussi un clivage selon la catégorie socioprofessionnelle. Les personnes issues des catégories socioprofessionnelles les plus modestes se montrent les plus partagées entre les princeps et les génériques, tandis que les plus aisées sont moins réticentes concernant les génériques (61%). De même parmi les inactifs, les retraités et acceptent les génériques en large majorité (60%), contrairement autres inactifs, très réticents aux génériques, représentant la seule classe socioprofessionnelle minoritaire (49%) dans l'adhésion aux génériques. [39]

#### **b) Synthèse des représentations du médicament générique dans la population française.**

Comme vu précédemment, il existe désormais une confiance globale des patients envers les génériques, avec néanmoins un décalage entre la confiance totale qu'estiment avoir 9 français sur 10, et l'acceptation concrète d'un médicament générique (moins de 6 fois sur 10), objectivée lors de la prescription par le médecin ou la proposition par le pharmacien.

Ce décalage s'explique au moins en partie par le fait que les Français ont, pour les médicaments génériques, une **confiance relative** qui varie selon les patients et les situations thérapeutiques, dont des caractéristiques remarquables ressortent des différentes études.

On constate ainsi que les génériques sont acceptés pour la prise en charge de pathologies aiguës et bénignes, mais beaucoup moins en pédiatrie, pour les pathologies chroniques, encore moins pour les maladies graves.

Ils sont aussi légèrement mieux acceptés lorsqu'ils sont prescrits par le médecin que proposés par le pharmacien, d'autant plus s'il s'agit du médecin traitant ou que la prescription est en DCI.

Les plus confiants envers les génériques sont généralement les patients les mieux informés : ce sont les classes socioprofessionnelles supérieures, les actifs de 50-64 ans.

Les plus méfiants sont retrouvés dans les classes moyennes et les âges extrêmes, essentiellement par manque d'information : les jeunes (15-24ans), les sujets âgés (plus de 65 ans avec majoration de la réticence avec l'âge, autant dû aux habitudes qu'au défaut d'information). Mais dernièrement, la tendance s'est inversée chez les jeunes retraités (65-70 ans) qui a représenté la tranche d'âge acceptant le plus ces génériques l'année dernière. Les autres sceptiques sont les inactifs non retraités, et les bénéficiaires d'une dispense d'avance des frais médicaux, CMU et ALD. Ce manque d'information est notamment à l'origine de préjugés et fausses idées qui persistent encore souvent.

Les principaux arguments avancés par les réfractaires sont de deux ordres :

D'une part **la complexité du nom** du médicament, à l'origine d'un changement de leur habitude allant jusqu'à une perte de repère (majorée par des génériques de marques toujours différentes d'une fois sur l'autre), avec risque d'interventions et erreurs de prises.

D'autre part **une moins bonne qualité** du médicament, à l'origine (éventuelle) aussi bien d'un manque d'efficacité du générique par rapport au princeps, qu'une moins bonne tolérance (constatée ou juste préjugée). Ils justifient cette moindre qualité par le prix plus bas de ces médicaments (« copies moins chères donc de moins bonne qualité »), qu'ils expliquent par une moindre fiabilité de son processus de fabrication, avec crainte de se voir proposer des produits « contrefaits » (voir provenant de pays en voie de développement).

On constate que des interrogations de quatre ordres persistent chez tous les patients:

- « *est-ce vraiment le même médicament ? à 100% ?* »
- « *sont-ils vraiment aussi efficaces ?* » / « *soignent-ils aussi bien ?, aussi vite ?* »
- « *Quelle économie cela permet-il de faire vraiment pour la sécurité sociale ?* »
- « *qui les diffusent ? d'où viennent-ils ? sont-ils bien contrôlés ? cela réduit-il les moyens pour la recherche ?* »

La notion d'information est donc essentielle pour la confiance et donc l'acceptation des génériques. Les patients sont demandeurs d'informations, mais les sources d'informations ne sont pas forcément adaptées. Les médecins (principales sources selon les patients) peuvent être eux-mêmes mal informés, et leurs convictions peuvent influencer celles de leurs patients. Les campagnes d'informations de l'assurance maladie ont peu d'impact sur les patients qui ont parfois une mauvaise image du système de santé. Il semble indispensable d'explorer de nouvelles sources d'information, comme internet, susceptible de toucher les cibles les moins informées, et donc les moins confiantes.

La perception des médicaments génériques qu'ont les patients est complexe: outre la nature même du patient, elle prend en compte la nature de la pathologie à traiter, la nature de la prescription et le médecin prescripteur.

### **3. Comparaison avec nos voisins européens.**

Avec 52% de part du marché des médicaments génériques dans le marché des médicaments non protégés en 2012, la France reste un élève moyen dans l'utilisation des génériques, à l'échelle européenne comme mondiale : les USA (89%) suivi du Canada (81%) sont en tête de classe, le Japon (24%) bon dernier [28]. Qu'en est-il de l'opinion des européens sur ce sujet ?

Avec 75% de part du marché, les Allemands sont les plus grands consommateurs européens de médicaments génériques. Une étude allemande de 2005 met en avant l'importance de l'information et de préjugés liés aux bas prix des génériques. 63% des patients avaient déjà entendu parler des génériques, 2/3 déclaraient connaître les différences entre princeps et génériques et 1/3 jugeaient insuffisante l'information sur ce sujet délivrée par leur généraliste.

37% des patients ont exprimé leur scepticisme général envers les médicaments génériques en raison de leur prix plus bas, attitude plus fréquente chez :

- ceux qui estimaient que la prescription de générique a été "inventée" pour résoudre la crise financière dans ce système allemand d'assurance maladie à leur frais.
- et ceux qui n'avaient pas été confrontés personnellement avec un générique.

Les patients qui s'étaient montrés sceptiques lors de leur première confrontation avec la substitution par un générique étaient :

- plus fréquents chez ceux qui considéraient des médicaments peu coûteux comme inférieur en qualité.
- et souvent ceux insatisfaits de l'information sur la substitution fourni par leur médecin généraliste. [43]

Ainsi comme en France, le manque d'information est le principal facteur favorisant ce scepticisme toujours important chez le premier utilisateur européen de génériques.

Les Scandinaves ont une consommation de génériques en proportion proche de celle des Français. En 2006, une étude Norvégienne prospective s'est intéressée aux ressentis des patients 3 ans après la substitution de leurs princeps par des génériques.

Au total, 36% des patients qui avaient subi un switch ont rapporté une ou plusieurs expériences négative(s) liées à la substitution, et 21% d'entre eux ont rapporté une expérience négative globale après le changement. Les expériences des patients n'étaient pas liées à l'âge, le sexe, ou le nombre de médicaments ou d'informations sur les médicaments génériques de la pharmacie ou du médecin. Et environ 41% des patients ne changeraient pas leur traitement original pour des génériques s'ils n'avaient pas d'incitations économiques personnels.

L'intérêt de cette étude prospective réside dans l'analyse des expériences, si ce n'est objectives, vécues par les patients, et non sur l'interprétation d'allégations présumées ni d'idées reçues sur les génériques. On constate que les français se plaignent globalement moins d'effets secondaires (1/4 à 1/5 en France selon les études) contre 1/3 dans cette étude norvégienne, et 17% dans l'étude allemande. [44]

Enfin les pays méditerranéens sont les européens utilisant le moins les médicaments génériques (40% de part de marché pour l'Italie, 41% pour l'Espagne, en 2012). Une étude espagnole tente en 2005 d'une part d'estimer la proportion de patients qui passent des médicaments de marques aux génériques, en étant bien informés, et d'autre part de déterminer les variables associées à cette résistance au changement [45].

13% (11% -15%) des patients n'étaient pas disposés à passer aux génériques. Les variables associées à la non-acceptation étaient le fait d'être âgé, à la retraite, avec un faible niveau d'éducation. La non-acceptation était également plus élevée si le patient ignorait ce qu'est un médicament générique, n'avait jamais pris un médicament générique avant, et si le médecin prescripteur était un spécialiste à l'hôpital.

Les deux caractéristiques indépendamment associées à la non-acceptation étaient le fait que le patient ignore ce qu'est un médicament générique (le manque d'information, aussi fondamental pour les Français réticents), et le fait que le prescripteur n'était pas le médecin de famille, mais un hospitalier (de façon plus marquée qu'en France).

Les reproches les plus fréquemment faits aux génériques portaient sur les doutes concernant leur efficacité, aussi bien retrouvés dans l'étude allemande de 2005, l'étude norvégienne de 2006, qu'en France où, selon les études, la qualité des génériques peut être remise en cause autant sur leur efficacité que sur leur tolérance.

Donc cette étude révèle que dans un pays où l'utilisation des médicaments génériques est encore faible, car jugés non équivalents aux princeps (contrairement à la perception globale des Français), les origines de ces représentations sont les mêmes qu'en France : le **manque d'information**, nourrissant la crainte d'un **médicament moins efficace**.

**II. La BUPRENORPHINE : de l'arrivée du SUBUTEX® à son générique, dans le traitement de substitution de l'addiction aux opiacés.**

## **A. L'addiction.**

Afin de mieux appréhender l'intérêt d'un médicament de substitution aux opiacés (MSO), notamment celui du Subutex, le plus utilisé en France actuellement, et de comprendre ses spécificités, ses effets attendus par le soignant et le toxicomane, et finalement ses représentations par le patient, il semble indispensable de définir le concept d'addiction, puis de nous centrer sur l'addiction aux opiacés.

Pendant longtemps, les substances psychoactives ont été considérées comme seules responsables de l'addiction ; c'était ce que l'on appelait « l'approche produit ». On pouvait penser qu'une cure de sevrage suffisait à soigner le malade dépendant (jusqu'aux travaux de Dole et Nyswander). Aujourd'hui on se base sur les spécificités liées au produit bien sûr, mais aussi sur les facteurs de vulnérabilité de l'individu et sur l'environnement social et familial de celui-ci. En effet l'approche centrée sur les comportements de consommation semble plus globale et plus appropriée. Elle va permettre une meilleure prise en charge [46].

### **1. Définition de l'addiction.**

L'addiction est un ancien mot de droit romain signifiant : « la contrainte par corps infligée à des débiteurs qui ne parvenaient pas à honorer leurs créances ». Il s'agissait d'un arrêt du juge donnant « au plaignant le droit de disposer à son profit de la personne même d'un débiteur défaillant ». Ensuite c'est dans les pays anglo-saxons que le terme d'addiction est utilisé pour désigner la toxicomanie. Aujourd'hui en langage courant il est employé pour désigner les comportements de consommations pathologiques de substances psychoactives ainsi que les comportements addictifs sans drogues [47].

Il est donc aussi nécessaire de pouvoir définir en amont le terme de « drogue ».

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) propose la définition suivante : « *produit psychoactif naturel ou synthétique, utilisé par une personne en vue de modifier son état de conscience ou d'améliorer ses performances, ayant un potentiel d'usage nocif, d'abus ou de dépendance, et dont l'usage peut-être légal ou non* ».

L'Académie Nationale de Médecine, dans sa séance du 28 novembre 2006, a adopté le texte suivant : « *substances naturelles ou de synthèses dont les effets psychotropes suscitent des sensations apparentés au plaisir, incitant à un usage répétitif qui conduit à instaurer la*

*permanence de cet effet et à prévenir les troubles psychiques (dépendance psychique) voir même physiques (dépendance physique), survenant à l'arrêt de cette consommation qui, de ce fait, s'est muée en besoin. A un certain degré de ce besoin correspond un asservissement (une addiction) à la substance ».*

**a) Définition de Pidinelli, Bretagne et Mille. [48]**

En 1987, Pidinelli, Bretagne et Mille définissent l'addiction comme un ensemble de conduites dont les caractéristiques peuvent être définis par :

- La recherche avide de l'objet,
- La répétition de l'acte,
- L'apparente dépendance à l'objet choisi,
- L'utilisation risquée du corps,
- La recherche de satisfaction immédiate,
- La proximité de la mort et de la destruction.

**b) Les critères de Goodman. [46, 47, 49, 50]**

En 1990, Goodman décrit les conduites addictives par des critères principaux et secondaires dans une définition opératoire. Les quatre caractères principaux sont :

- L'impossibilité de résister aux impulsions à consommer de la drogue.
- La sensation croissante de tension précédant immédiatement la prise de la drogue.
- Le plaisir et le soulagement éprouvé pendant la durée d'action de la drogue.
- La sensation de perte de contrôle pendant la durée d'action de la drogue.

Les caractères secondaires sont plus nombreux :

- La préoccupation fréquente du sujet à comportement ou à sa préparation.
- L'intensité et la durée des épisodes deviennent plus importantes que souhaitées à l'origine.
- Des tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.
- Un temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre, ou à s'en remettre
- La survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires, sociales ou familiales.

- Un abandon ou une limitation importante d'activités sociales, occupationnelles ou de loisirs du fait du comportement.
- La perpétuation du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou physique.
- Une tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.
- Agitation, nervosité ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'engager dans le comportement.

L'existence d'au moins cinq caractères secondaires en présence des caractères principaux (auxquels il faut rajouter des critères de temps) posent le diagnostic d'un trouble addictif.

En résumé les conduites addictives se définissent par rapport à un comportement et non par rapport à la consommation d'un produit. L'addiction se caractérise donc par deux aspects essentiels : l'appétence pour une substance ou un comportement avec perte de contrôle de la modulation de ce comportement ainsi que la poursuite de ce comportement malgré les conséquences délétères [47].

### c) **L'interaction produit-environnement-individu.** [47]

L'addiction semble être une résultante de l'interaction de trois facteurs principaux :

- *Des facteurs de risques liés aux produits* et aux modalités de consommation : il prend en compte le statut social du produit, son pouvoir addictogène, et les complications sanitaires, psychologiques et sociales.
- *Des facteurs de risques environnementaux*: culturels ou sociaux (âge, sexe, exposition), familiaux, le rôle des pairs.
- Et *des facteurs individuels de vulnérabilité* : le tempérament, la comorbidité psychiatrique, la biologie et la génétique.

La bonne connaissance de ses facteurs est indispensable à la prévention puis à une meilleure prise en charge de l'addiction en général.

On voit apparaître aujourd'hui une évolution dans ce concept d'addiction, allant initialement de la simple dépendance à un produit, s'élargissant à d'autres comportements addictifs, aboutissant au concept même d'addiction sans drogue. Dans ce dernier concept, le patient

accomplit de façon répétitive et obligatoire une séquence comportementale précise dont il ne peut se passer : d'abord une envie irréprouvable du comportement ; puis un abandon d'autres activités au profit du comportement ; ensuite des conséquences négatives individuelles, familiales, sociales, et professionnelles ; enfin une sensation de manque, d'anxiété, de malaise en cas d'interruption du comportement.

## **2. Neurobiologie de l'addiction, de la dépendance et du sevrage.**

Les recherches neurobiologiques ont permis l'identification des mécanismes impliqués dans la pharmacodépendance à des substances psychoactives. Il est désormais prouvé que les pratiques addictives correspondent à un dysfonctionnement cérébral : chez le « sujet addict », le cerveau ne fonctionne pas selon la norme. Aujourd'hui, grâce à la neuropsychologie, la neurobiologie ainsi que l'imagerie médicale, les altérations des mécanismes cérébraux « du cerveau addict » sont bien décrites. [51]

Les modifications neurobiologiques de l'addiction se situent au niveau du système dopaminergique mésocorticolimbique encore appelé « circuit de la récompense », qui depuis l'enfance gère nos désirs, plaisirs et émotions. On sait désormais que c'est en stimulant les neurones dopaminergiques et en agissant sur les voies neuronales de ce circuit qu'une substance, une drogue, arrive à nous rendre « dépendants ». [47]

### **a) Dopamine et « circuit de la récompense ».**

#### **(1) *Le rôle de la dopamine.***

Depuis les années 1950, les modèles murins et la neurobiologie ont permis de mettre en évidence le rôle majeur de la dopamine dans l'apparition d'un comportement addictif. Des expérimentations animales sur le rat ont montré qu'après une administration aiguë de drogues (morphine, cocaïne, alcool ou nicotine), on observe une élévation du taux de dopamine au niveau du noyau accumbens [52]. La dopamine est le neurotransmetteur le plus important dans le système de récompense. Il existe un seuil dopaminergique qui est variable en fonction du type de récompense et du moment lié à celle-ci :

- Il augmente lors de la récompense, mais aussi dans l'anticipation ou dans l'attente de celle-ci.

- Le taux de dopamine retourne à son état normal que lorsque la récompense a été obtenue.
- L'absence de récompense va entraîner une baisse de son taux en dessous du seuil, à l'origine des sensations de malaise, anxiété et irritabilité [47].

Pour toutes les récompenses, qu'elles soient naturelles (alimentations, boissons, réussite, activité sexuelle) ou liées à des substances dites « addictives », il y a une modification de la transmission dopaminergique. Cependant les récompenses naturelles ne modifient l'activité neuronale que quelques instants, alors que les drogues provoquent une libération de dopamine beaucoup plus longue dans le temps.

## **(2) « Le circuit de la récompense ». [47, 52, 53]**

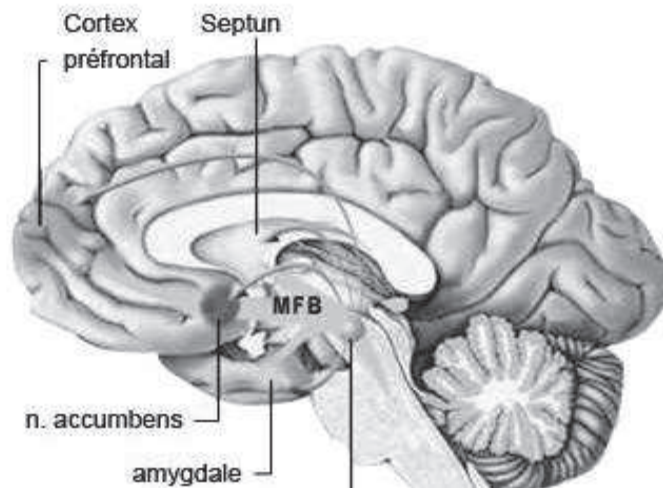
Actuellement, on considère que les régions préfrontales sont impliquées dans des mécanismes essentiels de contrôle et d'inhibition, et que ces mécanismes sont affectés par l'exposition prolongée et abondante aux drogues. Ces dysfonctions cognitives provoquent une incapacité à inhiber les réponses conditionnées ou inconditionnées associées aux drogues. Les altérations neurobiologiques en rapport avec le comportement addictif empruntent « le circuit de la récompense ».

Les neurones du “circuit de la récompense” se situent principalement dans le système dopaminergique mésocorticolimbique. Le circuit de la récompense prend son origine anatomiquement dans l'aire tegmentale ventrale (A.T.V.).

Le circuit mésolimbique inclut un ensemble de neurones dopaminergiques appelés neurones A10 situés dans le tronc cérébral au niveau de l'A.T.V. qui, à partir de l'A.T.V, se projettent via le faisceau médian vers les structures du système limbique telle que le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe : ce système joue un rôle dans la mémoire, et dans les phénomènes de manque et de besoin (notamment de drogue).

Le circuit mésocortical inclut des neurones qui se projettent à partir de l'A.T.V. vers le cortex préfrontal, orbitofrontal et cingulaire antérieur : il serait impliqué dans la recherche compulsive de drogue, au détriment des autres intérêts et désirs.

Pour comprendre, à partir d'une récompense, les neurones dopaminergiques déclenchent un codage avec une sensation de plaisir dans le noyau accumbens, de mémorisation de l'émotion dans le limbique et d'apaisement intégré dans le préfrontal.



*Le circuit de la récompense : les voies dopaminergiques, mésolimbiques et mésocorticales. [52]*

### **(3) Dérèglement du « circuit de la récompense ».**

On a démontré aujourd’hui que la prise chronique de drogue entraîne une activation anormale et répétée du système dopaminergique mésocorticolimbique. Dans les pratiques addictives, cette stimulation est compensée par des systèmes de compensation appelés mécanismes opposants. Ces deux mécanismes de stimulation et de compensation sont observables en neuro-imagerie. [47]

Grâce notamment à des expérimentations animales, on a pu mettre en évidence que les substances à fort potentiel addictif entraînent une hyperstimulation dopaminergique de façon directe ou indirecte. [53]

Sous l’influence de la consommation répétée de drogues interviendraient des modifications à long terme de la plasticité neuronales notamment au niveau des structures du circuit dopaminergique mésolimbique. C’est à ce moment là qu’une compulsion à consommer apparaîtrait. . Celle-ci pourrait persister une fois l’addiction installée pendant plusieurs années. Toutes ces modifications moléculaires peuvent déterminer l’initiation à la conduite addictive ainsi que la vulnérabilité du sujet à la rechute qui persiste souvent plusieurs années après l’interruption de la prise de drogue. [52]

**b) Origines de la dépendance à une substance.**

**(1) *Voie d'entrée dans l'addiction.***

L'abus de drogue, et ses conséquences physiopathologiques, résultent de la conjonction de multiples facteurs qui en font une pathologie hautement individualisée. Le début du processus de dépendance est souvent associé à des facteurs sociaux et environnementaux mais la spirale menant à la dépendance est davantage associée à une psychopathologie préalable et parfois à des facteurs biologiques et génétiques.

L'évolution de la spirale menant à un état de maladie chronique à rechute est très largement dépendante de particularités individuelles, d'où l'intérêt de prévoir qui va succomber et qui est susceptible de rechuter. Cependant, le plus souvent, l'état antérieur co-morbide et la vulnérabilité ne sont pas évalués.

Les théories neurobiologiques de l'addiction sont issues de travaux sur l'animal bien qu'en toute rigueur il soit très difficile d'obtenir un modèle animal d'addiction. L'addiction est l'un des problèmes les plus complexes de la médecine: s'y conjuguent les débats concernant l'étiologie, la physiologie, les difficultés à éviter les rechutes...

Deux théories tentent d'expliquer pourquoi un individu développe une pathologie addictive. Le premier groupe considère que la drogue est seule responsable de l'enchaînement des processus, l'addiction devenant une maladie « iatrogène ». Ainsi l'introduction du produit est à l'origine de la dépendance. En supprimant l'accès aux molécules, on supprime le besoin de drogues : le sevrage est donc le seul traitement.

Le deuxième groupe est centré sur l'individu. Les importantes inégalités interindividuelles au regard de la vulnérabilité aux drogues, aux décompensations psychiatriques, à la maladie sont un terrain propice à développer une addiction. L'histoire du sujet, les pathologies comportementales, la structure de personnalité, l'environnement sociologique, les caractéristiques biologiques et génétiques peuvent être des causes d'un détournement d'un sujet vers l'utilisation de drogues. Ainsi une addiction s'installerait sur une vulnérabilité acquise le plus souvent dans l'enfance et l'adolescence.

## **(2)    *Le rôle du contexte préfrontal.***

Pour Jentsh et Taylor [47], la recherche de drogue pourrait être due à: l'augmentation des qualités incitatives et motivationnelles des drogues et au dérèglement de contrôle inhibiteur en raison de dysfonctions corticales frontales.

Et selon eux, les effets des drogues et des stimuli associés dépendent de la dopamine. L'amygdale et le cortex préfrontal mémorisent les comportements et ressentis du sujet lors de la prise de drogue: cet effet favorise l'apparition des conduites compulsives.

L'amygdale participe au contrôle du comportement. Cette région intervient dans les apprentissages et l'évaluation de la valence incitative des stimuli conditionnés. Durant la prise de drogue, la libération de dopamine s'accroît dans l'amygdale et permet les associations entre les qualités de récompense et les stimuli extéroceptifs.

Le cortex préfrontal joue un rôle majeur puisqu'un dérèglement fonctionnel est à l'origine des conduites impulsives et compulsives. Les états de motivations internes qui orientent le sujet vers la consommation de tout « renforceur primaire » (drogues en particulier) sont régulés par un contrôle inhibiteur puissant de la part des systèmes préfrontaux.

Leur dérèglement associé avec l'augmentation des perturbations d'origine amygdalienne décrites plus haut débouche sur un état dans lequel les stimuli représentatifs des états de dépendance canalisent l'essentiel des conduites. Ici encore, les données expérimentales et l'imagerie cérébrale vont dans le même sens. L'un des résultats les plus robustes de l'imagerie cérébrale dans l'addiction est la mise en évidence d'anomalies du fonctionnement des cortex préfrontal.

Il apparaît, avec le développement de la maladie, un dérèglement de la capacité d'attribuer à un renforceur commun une valence attractive normale en raison de l'attribution de ces valences attractives aux drogues qui usurpent d'une certaine manière toutes les capacités de choix du sujet.

Un autre phénomène plutôt de type quantitatif est aussi à prendre en considération. La nature même du bain sensoriel a aussi son importance. En effet, il a été montré chez le rat que vivre dans un environnement appauvri en stimulations sociales et matérielles favorise la survenue de dépendance [54].

La neuropsychologie, la neurobiologie et l'imagerie permettent d'identifier que le cerveau addict ne fonctionne pas selon la norme. Ce n'est pas seulement une question de volonté mais plutôt en rapport avec une altération des mécanismes cérébraux qui explique la

difficulté que les personnes concernées ont à contrôler leurs comportements de consommation. Les mécanismes de régulation neurobiologique sont organisés de façon pathologique alors que les mécanismes altérés sont des mécanismes vitaux.

**c) La dépendance.**

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (1996) liste les critères DSM IV permettant de poser le diagnostic d'une dépendance, et donc d'en donner une définition médicale : « *mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de 12 mois :*

1. *Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes:*
  - a. *Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré*
  - b. *Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance*
2. *Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes:*
  - a. *Syndrome de sevrage caractéristique de la substance*
  - b. *La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage*
3. *La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu.*
4. *Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.*
5. *Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.*
6. *D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.*
7. *L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance ».*

Il s'agit ensuite en effet de différencier dépendance physique et psychique.

### **(1) Dépendance physique.**

La dépendance physique se définit par un besoin irrépressible obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque lié à la privation. C'est « *un état adaptatif caractérisé par l'apparition des troubles physiques intenses lorsque l'administration de la drogue est suspendue ou que son action est contrecarrée par un antagonisme spécifique* » (OMS 1964). Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la prise (apparition de symptômes physiques en cas de manque) et l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne nettement augmentée) [46].

La tolérance est le processus d'adaptation d'un organisme à une substance qui se traduit par un affaiblissement des effets de celle-ci et qui entraîne la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir les mêmes effets ou de rapprocher les prises. La tolérance se manifeste par le besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir une intoxication ou un effet désiré semblable.

Le syndrome de sevrage intervient lors de l'interruption brutale des voies métaboliques artificiellement créées par la prise de certaines substances. Il se manifeste le plus souvent sur le plan organique par des crampes musculaires, des douleurs abdominales et des sueurs, et sur le plan psychologique par une anxiété, une irritabilité, une agitation, une insomnie...

Ces symptômes persistent et s'amendent lentement dans le temps, période extrêmement douloureuse pour le patient. Mais une prise de produit arrête quasi instantanément ce syndrome de manque, ce qui explique tout le désir qui se développe autour de ces substances psychoactives.

Sur le plan moléculaire, le sevrage provoque au niveau périphérique une levée des freins des sensations nociceptives périphériques.

Sur le plan central, l'arrêt des drogues libère en particulier la dynorphine qui participe à l'expression clinique du syndrome de sevrage.

La chronicité de la prise de produit installe un nouvel équilibre défini sous le terme d'allostase, terme utilisé pour décrire les mécanismes permettant à l'organisme de maintenir sa stabilité intérieure face à un environnement externe qui change constamment : il s'agit d'une nouvelle homéostasie. [55]

Sur le plan thérapeutique, en cas de syndrome de sevrage, le traitement sera avant tout symptomatique, le but étant de ralentir les mécanismes d'angoisse, de limiter les réactions douloureuses. Le pronostic vital n'est jamais engagé.

## **(2) Dépendance psychique.**

La dépendance psychique est définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien être, mais aussi d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus son produit (le sevrage psychique) [47]. C'est « *un état dans lequel une drogue produit un sentiment de satisfaction et une pulsion psychique exigeant l'administration périodique ou continue de la drogue pour provoquer le plaisir et éviter le malaise* » (OMS 1964). Cette dépendance psychique a pour traduction principale le « craving » ou recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable.

La dépendance psychique se traduit par des troubles de l'humeur avec un désir persistant de reprendre de la substance, associé à une perte de contrôle caractérisée par des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler la consommation. Le produit continue à être utilisé malgré la connaissance des risques pour la santé.

De manière générale, la dépendance issue du psychisme est profondément « régulée » par le cortex préfrontal. En effet, à l'état normal, les états de motivations émotionnels qui poussent un patient à satisfaire ses besoins sont régulés par un puissant inhibiteur du cortex préfrontal. Dans le cadre pathologique, en cas d'addiction et de prise de substances psychoactives, le cortex préfrontal ne joue plus son rôle inhibiteur et le sujet recherchera tous les moyens pour satisfaire immédiatement ses besoins. Et ce nouvel équilibre favorise pour le sujet le choix de récompenses immédiates et non différées.

L'usage de drogue trouve ainsi toute sa place en donnant au patient toxicomane une satisfaction immédiate. Un cercle infernal se met alors en place car l'usage de substances psychoactives usurpe toutes les capacités de choix du sujet. L'usage de la drogue s'impose au sujet comme solution unique, cette substance psychoactive le conduisant à l'expérience rapide d'un apaisement des tensions qui pouvaient mettre en jeu son intégrité psychique. [56]

On comprend alors aisément l'intérêt que peut trouver un sujet dans l'utilisation de drogues comme solution rapide, apaisante et rassurante, lors de nouvelles contraintes psychologiques (frustrations, contrariétés, anxiété, pauvreté affective...), au lieu de trouver sa solution dans un processus adaptatif élaboré par le sujet lui-même. Et tout le travail d'adaptation fait par tout individu devant des situations nouvelles se trouve résolu, avant même d'avoir commencé, par des substances psychoactives.

Par conséquent, le sujet souffrant d'addiction ne développe plus de mécanisme neuro-anatomique d'adaptation face aux situations nouvelles et difficiles. La prise de drogues agit au niveau du cerveau sur le circuit de la récompense, et devient progressivement l'unique source capable de stimuler ce circuit de la récompense qui a besoin d'être stimulé chez tout être humain. A l'inverse, une valorisation du sujet diminue son besoin de substances psychoactives par un renforcement positif du circuit de la récompense.

La précocité et l'importance de l'usage de substances psychoactives sont proportionnelles à la vulnérabilité du sujet aux drogues. Plus le sujet est vulnérable, plus tôt il est en relation dans sa vie avec des substances psychoactives et plus la dépendance sera forte.

Sur le plan physiopathologique, les filtres modulateurs à neurotransmetteurs, noradrénaline et sérotonine, évitent à tout un chacun d'être inondé par l'ensemble des signaux sensoriels et émotionnels. Lors d'un stress, le sujet voit ses capacités de couplage noradrénergique et sérotoninergique dépassées. L'usage de drogue, en stimulant massivement certains neurotransmetteurs, rééquilibre temporairement ce dysfonctionnement. Ainsi l'impulsivité qui caractérise souvent les patients toxicomanes peut être mis sur le compte de ce mécanisme.

Sur le plan thérapeutique, les anxiolytiques et les antidépresseurs peuvent avoir leur place mais c'est surtout la psychothérapie qui doit être privilégiée. La psychothérapie s'efforcera de rechercher une expression visant à reprendre le contrôle des émotions et des sensations.

## **B. L'addiction aux opiacés.**

### **1. Origines des opiacés.**

Les opiacés sont des substances dérivées de l'opium connu depuis plus de 5000 ans avant JC. et extrait des capsules du pavot à opium (*Papaver somniferum* variété *album*). Le principe actif de l'opium a été isolé dès 1817 et nommé morphine en référence à Morphée, dieu grec du sommeil. Dans la deuxième moitié du XIXème siècle, la morphine a commencé à être utilisée au cours d'interventions chirurgicales, en particulier pendant les guerres. La structure exacte de la morphine a été déterminée en 1902 et quelques années plus tard, différents morphiniques agonistes et agonistes-antagonistes ont été synthétisés. En 1973

ont été mis en évidence les récepteurs opioïdes et leurs ligands endogènes, constituant le « système opioïde ».

Il est nécessaire de différencier les termes opiacés et opioïdes. Les opiacés correspondent aux substances dérivées de l'opium, et sont donc toujours des substances naturelles. Les « opioïdes », terme plus global, regroupent toutes les substances, endogènes ou exogènes, capables de se lier aux récepteurs des opiacés, produisant des effets similaires à la morphine, et bloquées par un antagoniste. Un opioïde pourra être agoniste (pur ou partiel) ou antagoniste des récepteurs des opiacés, et naturel ou synthétique.

La diamorphine (pour diacétylmorphine), plus connu sous le nom d'héroïne, est un opioïde semi-synthétique employé comme une médication « héroïque » de la tuberculose à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle. Elle a été introduite comme médicament susceptible de se substituer à la morphine dans le traitement des douleurs, mais également en tant que médicament permettant de désintoxiquer les morphinomanes. La publicité lors de son lancement a été considérable et son utilisation est devenue rapidement abusive. En France, son usage privé a été prohibé dès 1916 et l'usage médical interdit en 1962. Malgré cela, la consommation de l'héroïne tend à se banaliser depuis la fin des années 2000, qu'il s'agisse de nouveaux modes d'utilisation, ou d'associations inusitées à d'autres drogues notamment en milieu festif.

## **2. Le système opioïde.**

### **a) Les récepteurs opioïdes.**

Les opioïdes agissent en se fixant de manière réversible et spécifique à des récepteurs opioïdes. L'existence de ces récepteurs a été démontrée en 1973 par la fixation spécifique et saturable d'opioïdes radio-marqués sur des préparations membranaires de cerveau [57].

Ce sont tous des récepteurs métabotropes heptahélicoïdaux transmembranaires et couplés aux protéines G. Leur activation conduit habituellement à une hyperpolarisation du neurone sur lequel ils se trouvent. Il existe trois familles principales: les récepteurs  $\mu$  (*mu*) ou MOR (pour mu opioid receptor),  $\delta$  (*delta*) ou DOR, et  $\kappa$  (*kappa*) ou KOR, dont les structures primaires sont identiques à 65 à 70%, avec une forte analogie au niveau des domaines transmembranaires où se situent le site de liaison. S'ajoute le récepteur ORL-1 dont l'appartenance aux récepteurs opioïdes est en partie controversée.

Les récepteurs opioïdes sont largement distribués dans le système nerveux central (notamment structures limbiques et noyaux thalamiques) et au niveau intestinal. Localisés sur les terminaisons synaptiques, leur stimulation module la libération des neurotransmetteurs.

Les récepteurs opioïdes sont le plus souvent localisés au niveau des terminaisons post synaptiques et leur activation provoque des réponses intracellulaires communes par couplage avec la protéine G. Ce couplage, c'est-à-dire la fixation d'un ligand au récepteur, entraîne une inhibition de l'adénylate cyclase et donc une diminution du contenu intracellulaire en AMP cyclique. Ceci permet l'ouverture des canaux potassiques et inhibe l'ouverture de canaux calciques. L'ouverture de canaux potassiques entraîne une hyperpolarisation cellulaire au niveau post-synaptique, à l'origine d'une diminution des potentiels d'actions engendrés par les médiateurs excitateurs.

Pour les récepteurs opioïdes localisés au niveau pré synaptique, cette activation des protéines G engendre par inhibition de l'ouverture de canaux calciques (et fermeture de ses canaux) la réduction de la libération de neurotransmetteurs au niveau pré synaptique.

L'ensemble de ces mécanismes au niveau cellulaire produit une modification de l'excitabilité neuronale, et ainsi une modification des messages douloureux transmis par les fibres sensibles nociceptives, à l'origine de leurs effets. Ces effets dépendent de la localisation de ces récepteurs opioïdes dans les diverses zones du système nerveux central :

- pour les récepteurs mu  $\mu$  : : substance grise périacqueducale, noyaux cunéiformes et grâcles, thalamus (contrôle de la douleur); noyaux du tractus solitaire, ambigu, et parabrachial (contrôle de la respiration). Leur stimulation induit aussi myosis, constipation et euphorie.
- pour les récepteurs kappa  $\kappa$ : hypothalamus (effets neuroendocriniens et analgésie); corne postérieure de la moelle (analgésie spinale). Leur stimulation induit aussi dépression respiratoire modérée, myosis, et effets psychodysléptiques. Ils présentent une sélectivité pour les dynorphines.
- pour les récepteurs delta  $\delta$ : moelle épinière (analgésie spinale). Ils présentent une sélectivité pour les enképhalines. [58]
- les récepteurs ORL-1 n'ont pas encore été localisés. Mais ils présentent une homologie de structure importante avec les récepteurs kappa, et possèdent une affinité pour la nociceptine ou orphanine [59].

## ***b)     Les opioïdes.***

Un opioïde est un neuromodulateur, endogène (naturel) ou exogène (naturel ou synthétique), qui produit des effets similaires à la morphine et qui est bloqué par un antagoniste (en particulier la naloxone). La sélectivité des différents opioïdes pour chaque récepteur est variable.

**Les opioïdes endogènes** sont des peptides neurotransmetteurs présent dans notre organisme à l'état naturel au niveau du cerveau et du tube digestif. Ils sont tous agonistes vis-à-vis des récepteurs opioïdes. Ils sont constitués de quatre familles principales de neuropeptides opioïdes qui dérivent de précurseurs codés par des gènes différents: les enképhalines, la bêta-endorphine, les dynorphines et la nociceptine ou orphanine. Ces précurseurs sont synthétisés sous forme de composés formés de chaînes d'acides aminés plus longues que les composés finaux, et sont activés par protéolyse partielle. Tous ces peptides, sauf la nociceptine, possèdent quatre acides aminés communs au niveau de l'extrémité N terminale (Tyr-Gly-Gly-Phe). Les différences structurales entre tous ces peptides confèrent à ces molécules des affinités différentes pour les récepteurs opioïdiques (les enképhalines se lient uniquement au récepteur delta, la nociceptine au récepteur ORL-1, les endorphines à tous les récepteurs opioïdes...).

De nouveaux opioïdes comme l'endomorphine-1 et l'endomorphine-2 (dont les précurseurs n'ont pas encore été identifiés) se lieraient plus spécifiquement aux récepteurs mu.

**Les opioïdes exogènes** peuvent être naturels, comme les extraits de Pavot à opium (morphine, codéine), ou synthétiques (à différents degrés) : ils ne sont pas tous agonistes des récepteurs opioïdes.

Les opioïdes exogènes naturels appartiennent à différentes classes chimiques d'alcaloïdes, et sont très peu spécifiques d'un récepteur. Outre les opiacés, il existe d'autres familles comme les oripavines, les morphinanes, les benzomorphanes, les phényl-4-pipéridines, et les diphényl-propylamines.

La synthèse d'analogues des ligands endogènes a été faite dans le but d'obtenir des peptides plus résistants à l'attaque des enzymes, et aussi plus sélectifs des récepteurs. La morphine, analgésique d'action centrale, est un dérivé phénanthrène possédant deux anneaux plans et deux anneaux aliphatiques qui lui donnent une structure en T. Certaines substitutions sur des groupements hydroxylés ou azotés permettent de constituer de nouvelles molécules analogues, dites synthétiques.

Comme toute substance agissant sur des récepteurs, les opioïdes se définissent par une affinité et une activité intrinsèque. L'affinité caractérise la facilité avec laquelle cette substance se fixe sur son site récepteur spécifique. L'activité intrinsèque est l'activité développée par une molécule fixée à un récepteur.

Les opioïdes, classiquement définis comme agonistes purs (comme les opioïdes endogènes), devraient tous avoir une activité intrinsèque maximale, et devraient donc tous développer un même effet physiologique après occupation d'un même nombre de récepteurs.

Or plusieurs études [60, 61, 62] ont montré que les opioïdes ne développent pas tous la même activité intrinsèque. Le fentanyl et ses dérivés ont une occupation fractionnelle de récepteurs plus faible que la morphine, expliquant ainsi que la morphine est un agoniste à plus faible puissance d'action que le fentanyl ou ses dérivés.

Les opioïdes peuvent ainsi être classés en fonction de leur structure chimique ou de leur action pharmacologique sur les différents récepteurs.

Selon leur nature chimique, on distingue:

- les opioïdes naturels: morphine, codéine.
- les opioïdes semi-synthétiques: héroïne et buprénorphine.
- les opioïdes synthétiques: fentanyl, tramadol, dextropropoxyphène.

Selon leur action pharmacologique sur les différents récepteurs, on distingue:

- *les agonistes (ou agonistes purs)* dont font partie la morphine, la codéine, le fentanyl, le propoxyphène, la péthidine, et la méthadone. Chaque produit possède sa sélectivité propre vis à vis des trois récepteurs des opiacés. En s'y fixant, les agonistes produisent des effets pharmacologiques spécifiques de la localisation de ces récepteurs (analgésie, dépression respiratoire, suppression de toux, vomissements, constipation...).

- *les antagonistes* sont non sélectifs des récepteurs opioïdiques. Ils bloquent les effets agonistes en saturant ces récepteurs sans provoquer de réponse pharmacologique. Ainsi la naloxone et la naltrexone bloquent tous ces récepteurs de manière équipotente.

- *les agonistes-antagonistes (ou agonistes partiels)* agissent comme agonistes ou antagonistes suivant le type de récepteur sur lequel ils se fixent : ils peuvent être agoniste d'un type de récepteur et antagoniste sur un autre. D'un côté ils entrent en compétition avec des ligands endogènes (effet antagoniste), de l'autre ils stimulent les récepteurs avec une réponse moindre par rapport aux agonistes endogènes (effet agoniste). Ainsi, la

nalbuphine et la nalorphine sont antagonistes des récepteurs  $\mu$  (réversent les effets de la morphine ou de l'héroïne) et agonistes des récepteurs kappa (analgésiques).

La buprénorphine possède une pharmacologie très particulière : elle est agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et antagoniste des récepteurs kappa. Elle possède alors une très forte affinité pour les récepteurs  $\mu$  mais a une activité stimulante intrinsèque plus faible que celle de la morphine et son efficacité maximale est donc moindre. En fait, cette substance se comporte sur les récepteurs  $\mu$  comme un « agoniste partiel à haute affinité ». [58]

### **c) Propriétés pharmacologiques des opioïdes.**

#### **(1) *Les effets induits par les agonistes.***

Ils peuvent être centraux et périphériques.

En ce qui concerne les effets centraux, les opioïdes agonistes peuvent exercer des effets dépresseurs (analgésie, sédation, dépression respiratoire, suppression de la toux) ou excitateurs (levée d'inhibition, hallucination, convulsions, myosis, vomissements). En inhibant le fonctionnement des neurones qui relaient l'information douloureuse, ces agonistes ont une importante activité analgésique et sont donc très utilisés dans le contrôle de la douleur (morphine, hydromorphone, oxycodone, codéine, tramadol).

Un autre effet recherché de ces opioïdes agonistes est la dépression de centres de la toux : codéine et pholcodine sont utilisées comme antitussifs à des doses (moindres) qui n'entraînent pas d'effet analgésique.

Ils ont donc aussi des effets indésirables, le plus important étant la dépression respiratoire, par réduction dose-dépendante de la réponse des centres respiratoires au niveau du tronc cérébral, vis à vis des stimuli hypoxémiques et hypercapniques. Cette dépression des centres bulbaires qui régule la fréquence respiratoire entraîne bradypnée, prolongation de l'expiration et respiration de type Cheyne-Stokes.

Les autres effets indésirables centraux sont digestifs (nausées, vomissements), cardiovasculaires (dilatation artérielle et veineuse), hypophysaires (diminution de la sécrétion de l'hormone lutéinisante et augmentation de la prolactine). Il existerait une action sur la mémoire et la motricité dont les études sont en cours.

En ce qui concerne les effets périphériques, les plus importants sont digestifs gastro-intestinaux tels qu'une diminution du péristaltisme du colon et de la sécrétion d'HCl au

niveau gastrique : l'opéramide et diphénoxylate sont donc utilisés comme antidiarrhéiques sans effets analgésiques ni respiratoires aux (faibles) doses utilisées. Et les opioïdes agonistes utilisés à visée antalgique ont donc comme principal effet périphérique indésirable la constipation (outre la dépression respiratoire d'origine mixte, comme expliqué ensuite).

Les autres effets secondaires périphériques des agonistes sont respiratoires (bronchoconstriction par action directe des opioïdes sur le muscle lisse bronchique, majorant la dépression respiratoire, avec pour certains d'entre eux une histaminolibération), urinaire (rétention d'urine par action sur le muscle lisse vésical), cardio-vasculaire (bradycardie par stimulation du noyau du nerf vague, facilement stoppée par injection d'atropine).

Enfin l'administration chronique d'agonistes opioïdes engendre une saturation des récepteurs opioïdes et donc un arrêt de la production des agonistes naturels, pouvant ainsi expliquer l'apparition des phénomènes de tolérance et de dépendance.

## ***(2) Les effets induits par les antagonistes.***

Les antagonistes sont peu sélectifs des récepteurs opioïdes. Ils se lient aux récepteurs au niveau des mêmes sites de liaison que les agonistes : il s'agit donc d'un antagonisme compétitif. Il existe deux antagonistes des récepteurs opioïdes : la naloxone utilisée comme antidote pour traiter les intoxications aiguës induites par les opiacés, et la naltrexone indiquée dans le traitement de soutien après cure de sevrage de toxicomanie aux opioïdes.

## ***(3) Les effets induits par les agonistes-antagonistes.***

Ils ont des effets semblables aux agonistes (notamment analgésie, dépression respiratoire...), mais ne provoquent pas de phénomènes de dépendance. Des recherches ont été effectuées sur ce profil pharmacologique afin de synthétiser de nouveaux analgésiques ayant moins d'effets secondaires indésirables, mais leur usage est limité car ils entraînent hallucinations et dysphories. La pentazocine (benzomorphane), le butorphanol (morphinane), ou encore la nalbuphine et la buprénorphine (opiacés) sont initialement utilisés comme analgésiques et ont peu d'effets indésirables. [63]

### 3. Particularités de l'addiction aux opiacés.

#### a) Neurobiologie spécifique de l'addiction aux opiacés.

##### (1) *Neuroadaptation du système nerveux périphérique.*

Le système opioïde endogène est le premier relais nerveux à être impliqué lors de l'administration chronique d'opiacés. Les opiacés bloquent les transmissions nociceptives des voies de la douleur au niveau du système nerveux périphérique.

En effet, après administration prolongée d'opiacés, on note des modifications de transcription des gènes du système opioïde endogène. Des études menées chez le rat ont montré qu'une administration chronique de morphine entraînait une diminution du taux d'ARN messager des gènes de la proenképhaline A et de la dynorphine. Mais il semble que les traitements chroniques à base de morphine soient sans effet sur le taux d'ARN messager du récepteur mu, ce qui suggère l'existence d'éventuels mécanismes régulateurs à un niveau post-transcriptionnel pour ces récepteurs.

D'autres études se sont focalisées sur l'analyse des phénomènes de "down régulation" des récepteurs opioïdes au cours de la dépendance. Les travaux réalisés in vitro montrent une diminution du nombre de récepteurs opioïdes suite à l'administration d'un agoniste opiacé spécifique.

Enfin, un autre mécanisme a été évoqué: l'altération des récepteurs opioïdes après administration chronique et prolongé d'opiacés.

##### (2) *Neuroadaptation du système nerveux central.*

D'abord est impliqué le *système dopaminergique*. L'absorption massive de drogues active de façon brutale et excessive le système nerveux central : elle entraîne une élévation durable de la dopamine dans le noyau accumbens par activation des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV). Les mesures in vivo de la libération de dopamine indiquent que l'administration aiguë de morphine augmente la concentration de dopamine extracellulaire dans le noyau accumbens qui semble être un index de l'état euphorique du sujet.

Ensuite est impliqué le *système noradrénergique*. Le locus coeruleus, plus gros noyau du système nerveux central, intervient dans la régulation des états émotifs. L'administration

d'opiacés provoque une diminution de la libération de noradrénaline dans ce locus. En revanche, au décours d'un sevrage en opiacés, on note une augmentation très intense de la libération de noradrénaline dans ce noyau.

Enfin est impliqué le *système sérotoninergique*. Les effets de la sérotonine au niveau du système nerveux central sont nombreux et complexes, encore mal connus mais d'une importance considérable sur le plan pharmacologique car de nombreux médicaments agissent par son intermédiaire. Des mesures de microdialyse in vivo ont montré que l'administration aiguë de morphine augmente la libération de sérotonine. La sérotonine intervient dans la régulation du sommeil, de l'humeur (action antidépressive), de la température, de l'appétit (effet anorexigène), et joue un rôle déterminant dans l'adaptation. Une hyperstimulation des récepteurs de la sérotonine pourrait favoriser l'apparition de certains symptômes de type productif et négatif des états psychotiques.

### ***(3) Conséquences neurobiologiques de prises chroniques d'opiacés.***

L'activation des systèmes précédemment décrits créent les mêmes processus de récompense des apprentissages mais avec une intensité très importante: plaisir dans l'ATV, euphorie dans le cerveau émotionnel (limbique), mémorisation des conditions de l'expérience dans l'amygdale et l'hippocampe, et détente dans le préfrontal.

Toute situation de tension psychique trouve alors, en présence du psychoactif, une résolution directement liée à la molécule et non plus au processus d'adaptation. Il s'en suit la création de boucles de satisfaction nécessitant le produit et évitant au sujet de faire le travail psychique adaptatif. Les sujets ayant des carences adaptatives y sont donc particulièrement vulnérables [64].

Les drogues agissent sur des systèmes neuronaux qui sont aussi la cible des effets renforçant des stimuli naturels : ainsi la consommation de nourriture augmente la libération de dopamine dans le noyau accumbens, et c'est la nourriture la plus appétissante qui augmente le plus la libération de dopamine.

L'administration chronique de morphine provoque de nombreuses altérations au niveau cellulaire et moléculaire au sein des neurones dopaminergiques de l'ATV. La répétition des prises de produit entraîne notamment une diminution de réponse des récepteurs dopaminergiques aux stimuli en rapport avec le produit. Tout se passe comme s'il existait

une hyposensibilité des récepteurs et donc la nécessité d'augmenter les doses pour maintenir les mêmes effets (critères du DSM IV).

Par similitude au système dopaminergique, on note un découplage de la régulation noradrénaline et sérotonine. L'ensemble de ces manifestations conduit, par ailleurs, à une activation excessive du limbique entraînant des troubles du jugement et le désintérêt pour toutes les autres activités.

#### ***b) Intoxication chronique et syndrome de sevrage aux opiacés.***

Les opiacés exposent aux risques de tolérance pharmacologique (nécessité d'augmenter progressivement les doses) et de dépendance (apparition d'un syndrome de sevrage à l'arrêt des administrations d'un agoniste opiacé). La vitesse d'apparition et l'intensité des symptômes associés au sevrage dépendent des propriétés pharmacocinétiques de l'opiacé. Un sevrage ordinaire se manifeste par des symptômes comme un besoin impérieux d'opiacés, une agitation, une irritabilité, une sensibilité croissante à la douleur, des nausées, des crampes, des douleurs musculaires, des troubles de l'humeur, une insomnie et des signes d'anxiété. Des signes cliniques tels que des sueurs, une mydriase, une tachycardie, une hypertension artérielle, sont fréquemment retrouvés à l'examen.

En cas de sevrage prolongé, le patient pourra présenter une persistance de l'angoisse, de l'insomnie, des modifications cycliques du poids, de la taille des pupilles et de la respiration. Le traitement repose sur l'utilisation de psychotropes et éventuellement de clonidine (Catapressan®), antihypertenseur d'action centrale qui réduit les variations importantes d'activité du système nerveux sympathique et qui stimule la libération d'opiacés endogènes. Lorsqu'ils sont totalement sevrés, certains toxicomanes peuvent bénéficier d'un traitement préventif des rechutes par la naltrexone (Nalorex® ou Révia®), antagoniste à longue demi-vie d'élimination : son effet dure au moins 24 heures après la prise d'un comprimé à 50 mg.

Elle est aussi préconisée dans le sevrage alcoolique. Un toxicomane qui s'injecterait de l'héroïne alors qu'il prend de la naltrexone ne ressentirait aucun effet de l'héroïne. Il est cependant nécessaire de noter que la prise chronique de naltrexone conduit à une surexpression des récepteurs mu.

**c) Le profil pharmaco-clinique des opiacés.**

Le profil pharmaco-clinique [47,65] est un modèle commun à toutes les substances psychoactives, qui permet de caractériser les effets de chacune d'entre elles, en particuliers négatifs, sur la santé de l'utilisateur :

- la toxicité somatique de cette substance : c'est sa capacité à provoquer des atteintes cellulaires.
- son potentiel de modification psychique : c'est sa faculté à perturber les perceptions, l'humeur et la motivation.
- son potentiel addictif : c'est sa capacité à créer une dépendance.

Sur ce modèle, les opiacés ont un profil bien particulier :

- leur toxicité cellulaire est nulle ou très faible, même à de très hautes concentrations.
- Leur potentiel de modification psychique est au contraire parmi les plus élevés. Ils sont d'un côté sédatifs et narcotiques, antalgiques et anxiolytiques, sans pour autant avoir d'effets hallucinatoires ni de désinhibition.
- Leur potentiel addictif est le plus élevé des substances connues (niveau comparable à celui du tabac), constituant le danger principal des opiacés.

Ce profil pharmaco-clinique des opiacés permet de comprendre leurs effets nocifs, ainsi que les deux complications principales de cette addiction : la dépendance « totale » et l'overdose mortelle.

Ajoutons que toutes ces complications sont évidemment conditionnées par le produit utilisé, les facteurs de vulnérabilité de l'utilisateur, et ses modes de consommation.

**d) Spécificité de la dépendance aux opiacés.**

L'addiction aux opiacés réunit tous les éléments neurobiologiques constitutifs de la dépendance, d'où son potentiel addictif fort. C'est une dépendance que l'on peut qualifier de complète, c'est-à-dire à la fois physique et psychique.

Elle répond à tous les critères de la définition fixée par l'OMS, c'est-à-dire tolérance, dépendance psychique et dépendance physique. Elle réunit aussi tous les critères du DSM-IV définissant la dépendance à une substance, c'est-à-dire : tolérance, manifestations de sevrage, ainsi que toutes formes de conséquences psycho-comportementales et sociales de la perte du contrôle de la consommation.

L'addiction aux opiacés et sans doute le modèle le plus accompli de la dépendance dans toutes ses conséquences.

En 1998, Bernard Roques, professeur français membre de l'Académie des Sciences, présente une approche globale considérant à la fois les propriétés pharmacologiques des produits psychoactifs, les problèmes et risques sanitaires et sociaux liés à la consommation de ces produits. A travers l'exemple de l'héroïne, il nous montre que les opiacés sont les drogues les plus dangereuses sur le plan de la dépendance, aussi bien physique que psychique, de la toxicité générale, et de la dangerosité sociale.

### **C. La substitution.**

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) repose sur des médicaments opiacés ou opioïdes qui se substituent à la drogue, mais aussi sur un suivi éducatif, psychologique et social. En effet les meilleurs résultats sont obtenus en associant substitution médicamenteuse, psychothérapie, thérapie familiale et travail d'insertion. La prise en charge a lieu soit en ambulatoire, soit en milieu hospitalier, car elle est longue, les échecs avec risques de rechute et d'isolement existent, et la lutte contre les symptômes de sevrage est toujours difficile.

#### **1. Hypothèse biologique de Dole et Nyswander.**

Il s'agit de l'hypothèse à l'origine des médicaments substitutifs aux opiacés (MSO) que l'on pourrait qualifier de traitements de « maintenance ». En 1963, face aux échecs répétés des sevrages, Vincent Dole et Mary Nyswander émettent l'idée, non pas de réaliser un sevrage, mais de « substituer » l'héroïne à une molécule aux propriétés pharmacologiques différentes. D'après leur théorie, la consommation chronique d'héroïne entraînerait des perturbations biologiques à l'origine des rechutes. Le but du traitement substitutif serait alors de corriger ces perturbations biologiques et de casser ainsi le cycle de manque et de dépendance. En administrant des doses suffisantes de méthadone, ils observent une suppression partielle des effets euphorisants de l'héroïne et une extinction progressive du désir compulsif de consommer (le « *craving* »). Dole écrit ainsi : « le traitement élimine l'appétence que les toxicomanes décrivent comme un des principaux facteurs de rechute et

de poursuite de l'usage illégal de l'héroïne ». Le fait de ne plus être en manque est aussi le point de départ à la réinsertion sociale, ainsi qu'à la prise en charge des comorbidités psychiatriques et somatiques.

Cette théorie a en quelque sorte été renforcée plus tard, avec la découverte du système dopaminergique mésocorticolimbique (« circuit de la récompense »), support neuro-anatomique et neuropharmacologiques du *craving*.

C'est suite à ces travaux qu'ont été développés à grande échelle aux Etats-Unis les « programmes méthadone », à la fin des années 60. [66]

## **2. Histoire du système français dans le traitement de substitution.**

Il existe aujourd'hui en France trois médicaments ayant l'AMM pour le « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique ». Ces trois molécules sont le chlorhydrate de méthadone (METHADONE®), la buprénorphine haut dosage (SUBUTEX® et ses génériques), et la naloxone (dans son association avec la buprénorphine : SUBOXONE®). La France a été l'un des pays de l'Union Européenne à avoir introduit le plus tardivement ces médicaments de substitution aux opiacés (MSO).

### **a) Une politique de réduction des risques.**

Dès l'année 1964, Dole et Nyswander sont les premiers à développer l'idée de la substitution par la méthadone comme traitement de maintenance à l'héroïnomanie, en envisageant cette « maladie » comme une véritable maladie métabolique chronique.

La méthadone a été introduite en France en 1973, mais n'a été enregistrée comme médicament avec une AMM qu'en 1995 et mise à la disposition des patients qu'à la fin des années 1990. Avant ces années, la recherche en matière de toxicomanie en France était quasiment inexistante. Les débats sur les traitements de substitution ont longtemps divisé les intervenants en toxicomanie, où prédominaient des approches psychanalytiques et le dogme de l'abstinence à l'égard de toute consommation pour les patients [67]. Malgré les nombreuses études démontrant les bénéfices de la méthadone, la France n'était pas prête à accepter ces médicaments.

Ce n'est qu'au milieu des années 90 qu'une politique de réduction des risques a été mise en place, portée notamment par la dissémination du VIH et des hépatites chez les usagers d'opiacés. Ainsi la méthadone en 1995 puis la buprénorphine en 1996 obtiennent l'AMM pour la substitution aux opiacés. Le développement de ces traitements a ensuite été particulièrement impressionnant, puisqu'aujourd'hui près de la moitié de la population cible y a accès, ce qui place la France parmi les meilleurs pays européens dans l'accès aux MSO.

Un plan quinquennal 2007-2011 « Addiction » a été mis en place en France par le gouvernement. Ce plan de prise en charge et de prévention concerne toutes les addictions (drogues, médicaments, alcool, tabac et jeu). Il prévoit en outre une formation initiale et continue des pharmaciens au repérage et à la prise en charge des addictions, la création de cinquante nouveaux réseaux de santé ville-hôpital, la mise en place de consultations d'addictologie dans les hôpitaux dotés de structures d'urgences, des services d'hospitalisation en addictologie par tranche de 500 000 habitants, et des pôles de recherches et de formation en addictologie dans chaque CHU. De plus, l'inscription des addictions à la liste des ALD est à l'étude, ceci pour considérer le toxicomane avant tout comme un patient.

#### ***b) Apparition de la méthadone.***

La méthadone est reconnue à l'échelle mondiale comme le traitement de référence des opio-dépendances. Synthétisée en Allemagne à la fin de années 1930, son action analgésique, narcotique et sa longue durée d'action ont montré leur utilité dans la substitution aux opiacés au début des années 60 aux Etats-Unis. Un chercheur canadien a mis en évidence l'efficacité de ce traitement grâce à un programme de substitution par la méthadone en 1963, qui a connu dès lors un fort développement dans de nombreux pays.

En France la méthadone a reçu son AMM en 1995 sous forme de sirop. Et depuis 2008 la forme gélule est disponible, réservée aux patients stabilisés. Elle a connu un parcours spécial dans notre pays. En effet, laissée à l'initiative des centres spécialisés de soins en toxicomanies, la méthadone est beaucoup moins accessible que la buprénorphine, donc beaucoup moins prescrite.

**c) Apparition de la buprénorphine : SUBUTEX® et génériques, puis SUBOXONE®.**

C'est en 1978 que la buprénorphine est mise sur le marché pour la première fois, sous forme injectable, pour le traitement de la douleur, par la société Reckitt-Coleman, au Royaume-Uni et en Irlande.

La buprénorphine apparaît en France à la fin des années 80, à faible dosage, à visée antalgique : c'est le TEMGESIC®, dont la forme orale reçoit le 17 avril 1987 son AMM dans le traitement des « douleurs intenses, en particulier postopératoires et néoplasiques ».

Mais cette molécule fait rapidement l'objet d'un emploi « hors AMM » et expérimental chez quelques médecins pour désintoxiquer, traiter la dépendance aux opiacés ou pallier de façon ponctuelle aux effets de manque des usagers de drogues, face à l'absence d'un traitement médicamenteux efficace dans la toxicodépendance [68].

Ainsi la forme injectable du Temgesic® n'obtient son AMM qu'en 1990 et est réservée à la prescription hospitalière. Et le 10 septembre 1992, sa forme orale est soumise aux conditions de prescription des stupéfiants en médecine de ville.

C'est en mars 1994, dans le contexte de politique de réduction des risques, qu'est créée la Commission consultative des traitements de substitution. Le 30 mars 1995, après l'obtention de l'AMM de la méthadone, cette Commission propose un projet pour l'AMM de la buprénorphine haut dosage (BHD) et détaille les modalités de délivrance. Ce cadre comporte une recommandation de liaison médecine-pharmacie.

Le 31 mars 1995, une circulaire de la Direction Générale de la Santé reconnaît deux médicaments, la méthadone et la BHD, comme ayant une indication validée pour le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

La buprénorphine haut dosage obtient enfin, le 31 juillet 1995, sous le nom de SUBUTEX®, une AMM dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Le résumé de caractéristiques du produit (RCP) reprend les propositions de la Commission consultative des traitements de substitution.

Le 30 janvier 1996, un arrêté modifie la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux incluant le Subutex®, qui sera disponible en pharmacie en février 1996. [70]

Dix ans après, le premier générique du Subutex® apparaît sur le marché français. C'est la BHD Arrow® qui obtient le premier l'AMM et est commercialisé en mars 2006, puis la BHD

Merk® en avril 2007. Depuis 2010, cinq laboratoires ont l'AMM pour le générique de la BHD, mais seulement 20% des patients l'utilisent d'après les données les plus récentes [97].

Apparue en France quelques mois après la méthadone, la BHD a été mise à la disposition de la médecine de ville, alors que l'initiative des traitements par méthadone a été laissée aux centres spécialisés de soins en toxicomanie (CSST). Fort de cette accessibilité, la BHD a connu un développement beaucoup plus important que la méthadone. Etant plus prescrite, la BHD est rapidement devenue le médicament le plus utilisée dans la substitution aux opiacés, le traitement de référence, exception française car la méthadone est à l'échelle mondiale largement majoritaire.

Cette spécificité française atteint son paroxysme en 2007 où l'on estime à 120 000 le nombre de personnes traitées par MSO avec une nette prédominance de la BHD représentant 80 % de l'ensemble. [70]. En septembre 2012, sur environ 160 000 patients substitués, 50 000 le sont par méthadone et 110 000 (presque 70%) utilisent la buprénorphine (Subutex® ou Suboxone®) [71].

En effet en septembre 2011, une troisième molécule, la naloxone obtient uniquement en association avec la BHD une AMM dans le traitement de substitution aux opiacés sous le nom de SUBOXONE®. Six mois après sa commercialisation en France en mars 2012, 2000 patients seront traités par Suboxone® (soit environ 1,8% des patients substitués par buprénorphine), ce qui représente encore une très faible part de la population cible.

### **3. Généralités sur les médicaments de substitution aux opiacés.**

#### ***a) Définition du médicament de substitution.***

Les médicaments de substitution agissent sur les conséquences de la dépendance, en remplaçant la substance dont le patient est dépendant par une autre substance moins dangereuse. La substance prescrite a une fonction de substitution au sens propre du terme. Son intérêt est de réduire les risques et les dommages liés à l'usage du produit substitué.

Le médicament de substitution doit donc appartenir à la même classe pharmacologique que la substance qu'il substitue, tout en ayant un profil pharmacologique différent. Et comme vu précédemment, ce médicament doit s'inscrire dans une prise en charge globale du patient, c'est-à-dire un accompagnement médico-psychologique et social.

***b) Caractéristiques d'un médicament de substitution aux opiacés.***

Le but premier d'un TSO est de trouver un produit qui limite les signes physiques et comportementaux du manque sans entraîner l'escalade des doses et des fréquences de consommations propres aux substances opiacées.

En ce qui concerne le délai d'action, celui du MSO doit être plus long que celui de la drogue. Dans l'addiction aux opiacés, c'est l'effet immédiat qui est recherché et souvent le mode de prise intraveineuse s'inscrit comme un rituel. Le « produit idéal » se doit donc d'avoir un délai d'action long pour dissocier le geste de la prise (per os) et la sensation opiacée.

En ce qui concerne l'intensité des effets, le médicament de substitution doit avoir des effets progressifs et faibles sur le long terme, au contraire de l'héroïne qui entraîne le « flash » tant attendu par son consommateur. Le produit de substitution permet un degré d'imprégnation faible et permanent sans effet sur la vigilance, limitant la recherche compulsive de ce brusque changement d'état, et ainsi bénéfique sur la conduite générale et sociale du patient.

Enfin concernant la durée d'action, les drogues opiacées sont connues pour leur effet bref, où le manque survient rapidement quelques heures après la dernière prise. À cause de cette cinétique, l'utilisateur chronique connaît des sensations de sevrage plusieurs fois par jour le poussant à renouveler ces prises de drogues. Le substitut exemplaire doit avoir une longue durée d'action afin de réduire le nombre de prise quotidienne. D'ailleurs en pratique, chacun des trois MSO utilisés aujourd'hui en France devrait être idéalement administré en une seule prise par jour.

Le MSO idéal a donc plusieurs caractéristiques :

- Une prise orale, et non injectable.
- Un long délai d'action avec des effets d'intensité progressive et faible : donc l'absence d'effet « flash ».
- Peu de tolérance, et peu d'effet euphorique à dose thérapeutique.
- Peu d'effets secondaires et une sécurité d'emploi.

**c) Objectifs d'un médicament de substitution aux opiacés.**

L'objectif premier d'un MSO est la stabilisation qui consiste en la maîtrise de la consommation de la substance. Les objectifs de maîtrise varient en fonction de l'individu, de son environnement, et du type d'usage. La stabilisation est un processus qui passe par différentes étapes : le contrôle des fréquences et des quantités, le renoncement aux pratiques risquées voire délinquantes, le renoncement à l'injection, à l'état d'ivresse, et enfin l'éloignement du monde de la drogue. Chaque patient va franchir ses étapes sans ordre préétabli. Les objectifs évoluent aussi au cours du traitement.

A court terme, l'objectif premier est de soulager l'état de manque en améliorant le comportement, et de stopper la consommation d'opiacés. A moyen terme, les MSO permettent un suivi plus global en aidant le patient à se réinsérer et à prendre en charge les comorbidités associées. A long terme ils permettent d'envisager une abstinence dans la consommation et une stabilité médico-psycho-sociale.

Au niveau médical, les MSO ont pour but de diminuer douleurs et syndromes de manques, et de supprimer les variations brutales de l'humeur. Ils doivent éviter la voie injectable et ses risques afin de récupérer un état veineux satisfaisant, et de limiter les pathologies infectieuses.

Au niveau psychologique, ils permettent de rencontrer régulièrement les soignants, et ainsi de prendre en compte les pathologies psychiques et psychiatriques associées.

Enfin au niveau social, l'enjeu des MSO est de réussir à s'extraire de la focalisation liée à l'usage et à la recherche de la drogue, afin :

- d'améliorer la socialisation : bénéficier d'un soutien médico-social, faciliter la réinsertion sociale, familiale et professionnelle,
- et de limiter la délinquance liée à la recherche de drogue.

**4. Le cas de la Buprénorphine Haut Dosage.**

**a) Bases pharmacologiques.**

Obtenue à la fin des années 70, la buprénorphine est une molécule opioïde exogène semi synthétique, dérivée de la thébaïne, l'un des alcaloïdes pharmacologiquement actif de l'opium, qui appartient à la famille des orvinols dont la molécule de référence est l'oripavine.

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique qui se fixe au niveau des récepteurs cérébraux mu (activité agoniste partiel à haute affinité) et kappa (antagoniste). Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs mu qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiant. L'activité agoniste partielle de la buprénorphine confère au produit une plus grande sécurité d'emploi, en limitant ses effets dépressifs, notamment sur les fonctions cardiorespiratoires. Cette sécurité, avec le recul des années, est toutefois à tempérer : des décès par dépression respiratoire ont été observés (notamment en cas d'association avec les benzodiazépines), ainsi que des atteintes hépatiques (cytolyse et hépatites ictériques). [68]

### **(1) Galénique, posologie, mode d'administration.**

La buprénorphine haut dosage est commercialisée sous forme de comprimés, initialement dosé à 0,4 mg, 2mg et 8mg pour son princeps, le Subutex®. Ses génériques disposent des mêmes dosages, et en proposent trois nouveaux (depuis fin 2008) : 1 mg, 4 mg et 6 mg.

Le principe actif est le chlorhydrate de Buprénorphine Haut Dosage pour chaque spécialité : cette molécule est hydrosoluble et les comprimés peuvent être broyés, d'où leur utilisation, physiquement possible, en usages détournés, par voie injectable et voie nasale.

Les posologies de BHD habituellement efficaces vont de 4 à 16 mg en une prise quotidienne. De par l'effet agoniste-antagoniste sur les récepteurs mu, la BHD est susceptible d'induire un syndrome de sevrage brutal chez les sujets dépendants aux opiacés. Il est donc recommandé, lors de la prise initiale, de respecter un délai d'au moins 4 heures avec la dernière prise d'héroïne ou de codéine et de 24 heures avec la méthadone (réduction préalable de la dose de méthadone à 30 mg). Idéalement la première prise de BHD aura lieu aux premiers signes de manque. La dose initiale est comprise, d'après l'AMM entre 0,8 et 2 mg. Au vu des pratiques professionnelles elle se situerait plutôt de 4 à 8 mg. Elle sera augmentée par palier de un à trois jours, de 1 à 2 mg, lors d'évaluations de préférence quotidiennes, jusqu'à la dose d'entretien, généralement atteinte en dix à quinze jours.

La prise se fait par voie sublinguale, qui constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour la BHD : le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution qui intervient en 5 à 10 minutes. Il est important d'en prévenir les patients, bien sûr en les avisant des dangers des usages détournés (que beaucoup connaissent déjà), mais aussi et surtout pour

les informer sur l'inefficacité de la voie orale : la buprénorphine subit dans le foie un important effet de premier passage, qui rend le produit inefficace. La biodisponibilité de la BHD est mal connue. Elle est, selon les ouvrages, estimée entre 15 et 55%.

Idéalement, la posologie prescrite devrait être administrée en une seule prise par jour.

## **(2) Effets.**

Il s'agit des effets attendus et des effets indésirables tels qu'ils sont décrits dans la littérature pharmacologique. La BHD est décrite par les sujets dépendants comme n'ayant pas d'effet euphorisant ni de sensation de « flash ». Elle produirait seulement une sensation de bien-être.

Il est important aussi de rappeler l'effet agoniste-antagoniste de la BHD, pour l'impact qu'elle peut avoir dans le rapport des patients avec ce médicament. Cet effet peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage brutal lorsqu'il est associé à d'autres opiacés. Cela n'est pas toujours connu des patients et il faut les en avertir, ne serait-ce que pour l'angoisse que cette sensation peut procurer. Pour certains patients l'effet agoniste-antagoniste est un avantage ; pour d'autres, cela aura pour conséquence le rejet de ce médicament.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients (liste non exhaustive) sont des troubles généraux (asthénie, somnolence, sueur), neurologiques (insomnie, céphalée, évanouissement, vertige), cardio-vasculaires (hypotension orthostatique) et gastro-intestinaux (constipation, nausée, vomissement). De rares cas d'hallucinations iatrogènes et de dépressions respiratoires ont été observées (*CIOMS III*, sources : Afssaps). Etant donné l'action d'agoniste partiel de la buprénorphine, il existe un effet plafond, ce qui lui confère des effets dépresseurs respiratoires modérés.

Aucun cas de surdosage mortel n'a été publié en France avant 1996, date de la mise sur le marché de la présentation hautement dosée. Cet argument a incité les pouvoirs publics à prendre la décision en 1995 de laisser un accès très large à la prescription de BHD en substitution.

Plus que d'éventuelles dysfonctions respiratoires en cas de surdosage, ce sont surtout les associations médicamenteuses qui provoquent un risque de dépression respiratoire, notamment l'association de buprénorphine aux psychotropes (benzodiazépines, hypnotiques...). Six cas de décès ont été publiés dès 1997 [72] : l'étude avait alors mis en évidence le risque lié à l'association benzodiazépines-buprénorphine.

### **(3) Interactions.**

Les patients toxicomanes peuvent être « polymédiqués », soit en raison de comorbidités somatiques, infectieuses le plus souvent (VIH, VHB, VHC), soit en raison de comorbidités psychiatriques. Par ailleurs, le glissement d'une dépendance à une autre, ainsi que l'importance d'une angoisse jugée insuffisamment jugulée par la substitution, peuvent induire une consommation excessive d'alcool et de benzodiazépines.

#### *Interactions pharmacodynamiques*

L'alcool majore l'effet sédatif de la buprénorphine. L'association aux benzodiazépines (en particulier aux fortes posologies) entraîne un risque de surdose mortelle par dépression respiratoire d'origine centrale. L'association aux autres dépresseurs du système nerveux central est également à prendre en compte.

#### *Interactions pharmacocinétiques*

Une étude a montré une augmentation de la Concentration maximale (C<sub>max</sub>) de la buprénorphine de 70% environ, lorsque la prise est associée au kétoconazole, inhibiteur puissant du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4). Une diminution de la posologie de la BHD peut donc s'avérer nécessaire en cas de prise concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4. Nous citerons en particulier les inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir, nelfinavir, indinavir) et les antifongiques azolés (kétoconazole ou itraconazole).

Les interactions entre buprénorphine et inducteurs du CYP3A4 n'ont pas été étudiées, la prudence est donc recommandée en cas de coprescription d'inducteurs du CYP3A4, tels que certains anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) ou la rifampicine.

### **b) Indication et contre-indications.**

La BHD a dans son AMM l'indication de « *traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale, et psychologique* ».

Les contre-indications absolues sont l'hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit, l'enfant (moins de 15 ans), les insuffisances respiratoire sévères et hépatiques sévères, l'intoxication alcoolique aigüe ou delirium tremens, l'allaitement, et l'association à la méthadone ou à tout analgésique morphinique de palier III.

Les contre-indications relatives : 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse.

**c) Cadre réglementaire de prescription et de délivrance.**

La Buprénorphine Haut Dosage est un médicament au titre de l'article L.5111-1 du Code de la Santé Publique. Son utilisation doit respecter un cadre de prescription et de délivrance définis par son AMM et par un certain nombre de circulaires d'applications.

La prescription de BHD, notamment la primo-prescription, est possible par tout médecin, donc possible en ville par le médecin traitant. En effet, bien que la question soit actuellement très débattue, la BHD est toujours classée en liste I, mais les règles de prescription et de délivrance sont celles des stupéfiants. Ainsi la durée de prescription est de 28 jours au maximum, sur ordonnance sécurisée. La délivrance est autorisée pour 7 jours, 28 jours à titre dérogatoire. Le fractionnement est possible et le renouvellement interdit. Il est recommandé de contacter le pharmacien, choisi par le patient et devant lui, lors de la première prescription. Des contacts doivent rester réguliers entre le pharmacien et le prescripteur.

**d) Mésusages.**

La BHD administrable par voie sublinguale est souvent détournée pour être administrée par **voie intra-veineuse**, ce qui augmenterait les sensations subjectives de « drug liking ».

De nombreuses complications ont été rapportées avec ce type d'administration, principalement infectieuses et vasculaires thromboemboliques [73].

En effet les mauvaises conditions d'injection (utilisation de matériel contaminé et absence d'asepsie de la peau) ainsi que le caractère insoluble de certains excipients contenus dans les comprimés, sont à l'origine de complications essentiellement infectieuses : cutanées surtout, loco-régionales au point d'injection (abcès, ainsi que nécroses cutanées et ulcères nécrotiques rapportés notamment en cas d'injections sous cutanées) mais aussi ostéoarticulaires (spondylodiscites, sacroiliites) et endocardites infectieuses.

Ces conditions d'injections précaires avec matériel contaminé sont également à l'origine de la dissémination de pathologies infectieuses systémiques : VIH, hépatites B et C.

Concernant les complications vasculaires, les propriétés du produit et de ses excipients insolubles favorisent, outre les infections, les pathologies thrombotiques; l'injection en elle

même étant un facteur de risque thromboembolique. Et si 80 % des personnes ayant une histoire d'injection de drogues présentent des signes d'insuffisance veineuse, cette dernière est accentuée par l'amidon de maïs contenu dans la BHD en cas de mésusage : mélangé à l'eau et chauffé, il se forme de l'empois d'amidon qui majore les détériorations veineuses, participant notamment aux volumineux œdèmes des mains (*syndrome de Popeye*), observés chez les patients injecteurs de BDH.

A partir de là, il est important de noter que si le principe actif (soluble) est évidemment le même, les excipients insolubles diffèrent quantitativement et qualitativement entre princeps et génériques, y compris pour la BHD. Une analyse in vitro menée par le CEIP de Nantes (Centre d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacovigilance) a en effet confirmée qu'une solution filtrée de chaque présentation mettait en évidence de l'amidon de maïs et du stéarate de magnésium dans le Subutex® comme dans ses génériques, mais également de la silice et du talc présents uniquement dans les génériques (qui contiennent donc quatre excipients insolubles contre seulement deux pour le Subutex®). De plus l'analyse en microscopie optique de la solution « générique » permet d'observer une taille plus importante et un nombre plus important de particules insolubles. Cela pourrait expliquer, d'un point de vu quantitatif, la survenue plus fréquente de lésions au point d'injection en cas de mésusage du générique de la BHD, par rapport à l'injection du Subutex® princeps.

D'un point de vue qualitatif, il semble que ces complications cutanées soient aussi plus graves en cas de mésusage du générique. Un premier rapport du CEIP de Nantes avait fait état de cinq cas d'atteintes cutanées sévères suite à l'injection du générique de la buprénorphine, motivant la mise en place d'un recueil national. La Commission nationale de stupéfiant et de psychotrope de l'ANSM a recensé depuis 2011 quelques 27 notifications de lésions cutanées liées à l'injection de la BHD. Ces effets secondaires graves, parmi lesquels des dermites livédoïdes à évolution nécrotique, concernent de fait bien plus largement le mésusage du générique que celui du princeps, puisque sur ces 27 notifications cutanées, 23 ont été réalisées chez des patients s'étant injecté un générique du Subutex®. [74]

Pourtant, même si le mésusage du générique semble être à l'origine de complications cutanées plus fréquentes et plus sévères qu'en cas d'injection du Subutex® princeps, la principale recommandation de la commission de l'ANSM est « *d'amplifier la prévention contre le mésusage de la BHD* ». Alors que les soignants (notamment pharmaciens)

attendent plutôt une recommandation indiquant la conduite à tenir lorsqu'ils savent ou suspectent que le médicament délivré est destiné à être injecté.

On sait désormais que chaque excipient insoluble est à l'origine de différents effets toxiques spécifiques, expliquant la diversité des complications suivant le mésusage du Subutex® ou de ses génériques :

- L'amidon de maïs, outre le risque vasculaire thromboembolique et d'insuffisance veineuse (participant au syndrome de Popeye), expose au risque de *livedo reticularis*.
- Le stéarate de magnésium est probablement à l'origine du volumineux œdème des mains appelé Syndrome de Popeye.
- La silice colloïdale anhydre expose au risque de fibrose pulmonaire (silicose) en cas d'inhalation prolongée ou lors de prises intraveineuses.
- Le talc présente un risque d'occlusion des vaisseaux avec hypertension artérielle pulmonaire, fibrose pulmonaire voire rétinopathie au talc en cas de prise par voie intraveineuse ou d'inhalation. [75]

Ainsi la BHD administrable par voie sublinguale est aussi souvent détournée pour être prise **par voie nasale**, c'est-à-dire « en sniff », voire **inhalée**, toujours pour augmenter les sensations subjectives de « drug liking ». L'administration par inhalation expose aux risques de fibroses pulmonaires (à la silice et au talc) et plus rarement de rétinopathies au talc.

Enfin, le fractionnement de dose en plusieurs prises par jour, la prise d'une dose supérieure à celle prescrite (et délivrée), ou encore l'association à certains psychotropes (benzodiazépines, hypnotiques), peuvent être considéré comme des mésusages.

Le surdosage de BHD est plutôt à risque d'hépatotoxicité : des hépatites aiguës ont été décrits lors d'overdoses de buprénorphine, ainsi que des atteintes rénales.

Le risque de dépression respiratoire est essentiellement dû à l'association de BHD aux psychotropes, notamment les benzodiazépines, rarement observé mais parfois létal.

**e) Données statistiques récentes relatives à la BHD.**

**(1) *Prescription de BHD.***

La prescription de BHD est assurée à hauteur de 97% par les médecins généralistes, mais de façon très inégale ; et sur les 3% de prescripteurs spécialistes, la moitié sont des psychiatres. Selon l'OFDT en 2007, les 3/4 des médecins prescripteurs de BHD ne suivent qu'un seul patient, seuls 14 % suivent deux patients et ils sont très rares à recevoir sur l'année cinq patients ou plus (2,5 %).

Sur 61 000 médecins généralistes en France, environ 50% ne prescrivent jamais de MSO (Bulletin CNOM Janvier 2011) [71]. Et en moyenne 25% des médecins prescrivent 75% de la BHD avec une hétérogénéité plus marquée dans les zones à forte densité médicale (Paris) et moins marquée dans les zones rurales [70].

Les données montrent ainsi la coexistence de deux modes de prescription, à savoir des prescriptions quasi spécialisées à fort volume et des prescriptions plus dispersées « en dehors de toute formation et d'encadrement collégial ».

Enfin l'induction du traitement par BHD est assuré par seulement 60% des médecins prescripteurs.

Les facteurs déterminants la prescription de BHD sont le fait d'être un homme jeune, d'avoir un fort volume d'activité, de suivre une file active de patients importante comportant une part élevée de bénéficiaires de la CMU. En dehors de l'âge, les autres paramètres suivent un gradient d'évolution croissant avec le volume de prescription de la BHD.

Un médecin prescripteur sur 3 a suivi une formation en toxicomanie, 1 sur 5 est en relation avec un réseau, et seul 1 sur 3 déclare travailler régulièrement avec le pharmacien pour la prise en charge des patients substitués. Et même si 28% déclarent travailler régulièrement avec un psychologue ou un psychiatre, les prises en charge effectuées en collaboration avec les autres professionnels sont globalement peu répandues, et dans ces cas majoritairement le fait de médecins en contact avec un réseau. [76]

En définitive, les pratiques en matières de prescription de BHD sont liées d'une part à la taille de la file active, signe d'une expérience acquise par la pratique, et d'autre part au fait d'être en relation avec un réseau ou formé en toxicomanie, marqueurs d'un engagement volontaire des médecins pour une meilleure prise en charge de leurs patients substitués.

## **(2) Délivrance de BHD.**

Une enquête nationale de 2010 du CEIP de Toulouse pour l'Afssaps [77] a eu pour objectif d'évaluer le rôle et l'impact des pharmaciens d'officine dans la mise en œuvre de la politique de réduction des risques chez les usagers de drogues par voie intraveineuse et de décrire les modalités de prise en charge des toxicomanes aux opiacés par les MSO en général. La 2<sup>ème</sup> étude de cette enquête n'a pu être menée à bien devant un taux de participation des usagers trop bas (3,1 %), plus faible que ce qui était attendu et rendant impossible l'interprétation des résultats.

Mais avec un taux de participation correct des pharmacies d'officines (soit 38,4 %), la 1<sup>ère</sup> étude de l'enquête a permis de mettre en avant les résultats suivants :

- Près de 80% des pharmacies interrogées déclarent recevoir chaque mois des patients sous MSO : 59,4% moins de 10 par mois, 19,5% plus de 10 par mois).
- La même proportion d'officines affirme délivrer des MSO (79,1%), principalement de la buprénorphine (93,3%) et moins fréquemment de la méthadone (68,1%).
- Parmi les pharmaciens qui refusent de délivrer des MSO, la moitié (51,1%) se déclare non concerné, 8,2% se déclare non favorable et un tiers (34,1%) ne se justifie pas.

L'enquête s'intéressait également à la délivrance de médicaments « utilisés comme MSO » bien que n'ayant pas d'AMM dans le traitement de la pharmacodépendance aux opiacés (codéine, morphine) : seules 38,5% des pharmacies ont déclaré en délivrer dans ce contexte, dont 89,5% de la codéine et 18,2% du sulfate de morphine. Des benzodiazépines sont librement citées dans certains questionnaires.

## **(3) Les usagers de la BHD.**

Les consommateurs réguliers d'héroïne avoisinent le nombre de 160 000 (sur 360 000 expérimentateurs), soit 1% des 18-44 ans. Et l'on estime à environ 160 000 également le nombre de personnes traitées par MSO en 2012 en France, dont presque 70% par BHD [71], après un taux maximum de 80% atteint en plateau entre 2004 et 2009 [70].

Les données les plus récentes à l'échelle nationale concernant ces patients substitués par BHD en France se trouvent dans la troisième enquête « OPEMA » menée en novembre 2010 [78]. Financé par l'Afssaps depuis 2007, il s'agit d'un programme de recueil de données en médecine ambulatoire (Observatoire des Pharmacodépendance En Médecine Ambulatoire), complétant tous les différents programmes épidémiologiques (comme OPPIDUM) mis en

œuvre par les CEIP Addictovigilance et soutenus par l'ex-Afssaps, visant à recueillir les données cliniques qui permettent d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives (SPA) et le risque que celui-ci représente pour la santé publique.

Ce programme OPEMA a pour objectif d'améliorer les connaissances et le suivi des sujets usagers de SPA pris en charge en médecine ambulatoire, et particulièrement de leurs caractéristiques sociodémographiques, de leur état de santé et de leurs consommations actuelles de SPA (drogues illicites, médicaments de substitution aux opiacés, médicaments psychoactifs...).

La dernière enquête OPEMA 2010 (toujours multicentrique et nationale) rassemble au final les observations relatives à 1 394 patients (saisies par 113 médecins généralistes, recrutés par le réseau national des 13 CEIP-Addictovigilance) et 2 450 produits, dont des médicaments (82 %) et des SPA illicites (15 %). Les médicaments les plus cités sont d'abord des MSO, le plus signalé étant la buprénorphine haut-dosage (mais ici à seulement 57 % des MSO cités).

Concernant la pénétration du générique de la BHD, cette enquête OPEMA 2010 montre que deux tiers des sujets (66 %, n=434) signalent la consommation du princeps, un tiers (34 %, n=223) celle d'une spécialité générique. Cette dernière est donc ici plus représentée que dans les études précédentes, où la part générique de BHD par rapport au princeps était de :

- 26,7% dans OPEMA 2009, 27,2% dans OPEMA 2008,
- 31,7% dans OPPIDUM 2008, contre 15,1% en 2007 et 4,2% en 2006 [29],
- chiffres superposables aux résultats d'une enquête nationale CNAMTS-CEIP publiée en 2012 [79], étude rétrospective à partir des données de remboursement du Régime général qui montrait un taux de pénétration (TP) du générique de la BHD de 31% en 2008, contre 14,5% en 2007, et 5,6% en 2006 (calculé à partir du nombre de boîtes délivrées).

Cette dernière étude permettait également de mettre en évidence une variation du TP du générique de la BHD selon:

- Le dosage du comprimé : TP de 45% pour 0,4 mg, 36% pour 2 mg, et 19% pour 8 mg.
- Les régions, avec un TP ajusté allant de 15% en Île de France à 39% en Champagne Ardennes et Lorraine, montrant une véritable disparité régionale de la pénétration de ce générique.

Cependant les données les plus récentes, issues de la dernière étude de la Mutualité Française [97], montrent un effondrement de cette pénétration de la forme générique de la BHD atteignant seulement 20% en 2012, par rapport à sa forme princeps.

La posologie journalière moyenne dans OPEMA 2010 est de 8,8 +/- 6,6 mg, avec une différence significative ( $p < 0,001$ ) selon que les sujets consomment le princeps (10,0 +/- 7,2 mg/j) ou les génériques (6,6 +/- 4,4 mg/j). 6 % des sujets inclus signalent une consommation dépassant 16 mg/j (dose maximum selon l'AMM), contre 12,8 % en 2007 [70].

Cette posologie quotidienne moyenne semble avoir baissée puisqu'elle était de 12,3 mg entre 1999 et 2000 (avec une médiane à 9,6 mg suggérant un grand nombre de prescriptions à posologies élevées), 9,5 mg en 2007 et 8,9 mg en 2008 (selon l'OFDT), avec des écarts :

- très significatifs entre les régions (très supérieurs à Paris et Marseille) [80].
- selon le sexe, significativement plus élevée chez l'homme (9,2 vs 7,6 mg chez la femme, OFDT 2007).

Les psychotropes coprescrits les plus cités sont des benzodiazépines et apparentés (n=462, soit 23% des médicaments signalés), des antidépresseurs (n=168, 8%) et des antipsychotiques (n=75, 4%). Concernant les benzodiazépines, les cinq plus fréquemment citées sont le zolpidem (n=71), l'oxazépam (n=56), le bromazépam (n=56), le zopiclone (n=51) et l'alprazolam (n=49).

La BHD est obtenue par prescription médicale suivie (n=626) ou ponctuelle (n=21) à 99%, le rapport d'un mode d'obtention illégal (deal, don, vol...) complémentaire ou principal concernant 4 % (n=25) des fiches BHD.

La BHD n'est pas consommée par voie sublinguale dans 4 % des cas, et les autres voies signalées sont les voies IV (8%), nasale (7%) ou inhalée (1%), pour conclure avec les données de cette enquête OPEMA 2010 [78].

Concernant le mésusage, outre les voies d'administration détournées, l'OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) précise qu' « *une dose quotidienne supérieure à 16 mg/j ainsi qu'un nomadisme médical et/ou officinal (plus de 5 médecins/pharmaciens) sont considérés comme fortement suspects de détournement ou de mésusage, surtout s'ils coexistent* ». Cela concernait environ 6,5% des patients sous BHD en 2007, en nette décroissance par rapport à 2006 (renforcement du plan de contrôle de l'Assurance Maladie). Et environ 1/3 des patients sous BHD étaient dits en traitement non réguliers, laissant présager un suivi épisodique potentiellement associé à une plus grande précarité voire à des mésusages et des trafics [70].

Concernant le trafic, l'étude CNAMTS /OFDT 2002 [80] relève les chiffres de 21 à 25% de quantités remboursées détournées (de BHD) vers des marchés parallèles.

Concernant les coûts de la BHD, et toujours moins récemment, les remboursements de l'Assurance Maladie pour le Subutex® en 2006 s'élevaient à 75 millions d'euros avec un taux de pénétration des génériques de 28% (pour un prix inférieur de 25%) ce qui autorise une estimation totale du remboursement de la BHD par l'Assurance Maladie de 90 à 95 millions d'euros. Cela en fait une des molécules les plus remboursées (autour du 20<sup>ième</sup> rang national).

***f) Facteurs prédictifs d'évolution des patients sous BHD.***

Une étude naturaliste réalisée en 1998 auprès de 200 médecins généralistes incluant 956 patients s'est intéressée aux facteurs prédictifs de réponse au traitement substitutif par BHD. Les résultats montrent qu'une bonne évolution sous ce MSO est observée lorsqu'existent une bonne insertion sociale (revenus réguliers, domicile fixe), des antécédents de tentatives de sevrage, un contrat thérapeutique clair (avec son médecin prescripteur) et que la durée de traitement est supérieure à un an. La présence de troubles psychiatriques non traités est au contraire un facteur prédictif de mauvaise évolution [81].

**5. Bilan des MSO depuis leur apparition.**

Même s'ils peuvent être à l'origine de mésusages pouvant générer de nouvelles toxicomanies ou en remplacer d'anciennes, et de trafics susceptibles d'effrayer certains professionnels de santé, réticents à en prescrire ou en délivrer, les MSO ont sur la santé publique un impact positif indéniable.

***a) Des succès incontestables.***

***(1) Accès aux traitements.***

Le nombre de personnes ayant reçu un traitement a connu une croissance rapide depuis leur arrivée en France au milieu des années 90, qui peut s'expliquer pour trois raisons :

- D'abord par le développement important des CSST, récemment renommés CSAPA (Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie).

- Ensuite par une primo-prescription de méthadone désormais possible pour tous les médecins hospitaliers, initialement réservées aux CSST devenus CSAPA.
- Enfin et surtout grâce à la facilité de prescription de la BHD possible par tout médecin, y compris en primo-prescription, favorisant largement l'accessibilité à un médicament de substitution aux opiacés.

Et même si la BHD reste de ce fait largement majoritaire dans l'utilisation des MSO, on note comme exposé précédemment une discrète diminution de sa suprématie depuis quelques années (proportion stable à 80% jusqu'en 2009, diminuant progressivement jusqu'à moins de 70% des MSO en 2012). On tend ainsi aujourd'hui à un rééquilibrage progressif entre la méthadone et la BHD, qui pourrait s'expliquer pour deux raisons :

- D'une part cette possibilité récente de primo-prescription de méthadone par tout médecin hospitalier, favorisant son initiation en dehors des CSAPA.
- D'autre part, depuis 2005, parmi les patients sous MSO suivis en CSST puis CSAPA, leur proportion sous protocole méthadone a été plus importante que celle sous BHD (53% vs 47%, OFDT 2007).

## **(2) Morbidité et mortalité.**

En termes de morbidité :

- Le nombre de contamination par le VIH a diminuée de façon très importante : en 2003 les cas de séropositivité pour le VIH liée à l'usage de drogues injectables représentent 11% (OFDT 2003) de tous les cas de séropositivités déclarés en France, versus 19% en 1997 (InVS-INSERM 1999) et 40% en 1988 (IREP 1996) [82].

En 2004, parmi les découvertes de séropositivités VIH (adulte) en rapport avec une infection récente, seuls 12 cas ont eu pour mode de contamination identifié l'usage de drogue par voie intraveineuse (InVS 2005) [83]. Ainsi le nombre de cas de sida déclarés a aussi diminué. Il ne serait pas juste d'attribuer ces bons résultats aux seuls MSO, mais ils participent à une politique globale de réduction des risques ; et en favorisant l'accès aux soins, et donc aux traitements antirétroviraux, les MSO ont joué leur rôle dans la baisse des cas de sida déclarés.

En 2004, l'étude InVS-ANRS Coquelicot a révélé une séroprévalence de VIH de 10,8% chez les 1462 usagers de drogues (par voie injectable ou « sniff ») interrogés ; elle ne concerne que 0,3% des moins de 30 ans [84].

- On observe aussi une amélioration de l'issue des grossesses : le taux de prématurité est passé de 30% avant les MSO à 12% aujourd'hui.
- On constate enfin un effondrement des pratiques d'injection, et donc une diminution des complications (infectieuses et vasculaires) qui en découlent: de 70 à 80% en 1995, la proportion d'injecteurs est estimée en 2003 de 14 à 20% [82]. Dans l'enquête OPPIDUM, les injecteurs de BHD sont 11,5% en 2006, 9,1% en 2007 puis 8,1% en 2008 [29].

En termes de mortalité, les cas de décès par surdose d'héroïne, dits « overdoses mortelles » ou décès « directement lié à la drogue », ont considérablement chuté : 505 décès en 1994 contre 23 en 2005, et près de 3500 vies sauvées entre 1994 et 2002 [85].

### **(3) Situation sociale et insertion.**

Les MSO sont aussi à l'origine d'une amélioration du suivi médical et de l'insertion sociale pour les patients. La moitié des patients traités ont vu leur situation sociale améliorée en termes de logement et de revenus. On note aussi une réduction par trois du nombre d'infractions à la législation sur les stupéfiants depuis l'apparition des MSO [86].

### **(4) Rapport coût/efficacité des MSO.**

La vaste étude de 2004 [85] estimant à 3500 le nombre de vies sauvées par les MSO depuis leur arrivée (sur 8 ans) évaluait à 1,6 milliards d'euros (soit 17 000 euros par année de vie gagnée) les dépenses occasionnées au sens large, comprenant, en plus des remboursements de médicaments, la prise en charge médicale et les coûts sociaux.

Mais pour les auteurs, « ce résultat souligne le rapport positif entre le coût et l'efficacité des traitements de substitution au regard des années de vie gagnée du fait du traitement, mais il ignore les autres effets : diminution des coûts de justice, d'incarcération, des problèmes sociaux et des pertes de production des entreprises ». Les auteurs estiment ainsi que la présence des MSO réduit d'un quart le gaspillage de ressources que la drogue engendre.

**b) Les limites.**

**(1) *Accès aux soins et au MSO adapté.***

Le dispositif reste inégalitaire, en termes de choix de traitement, de géographie et disparité sociale. Et l'accessibilité à la méthadone est limitée par rapport à la BHD. L'impossibilité de primo-prescription en ville, notamment par les médecins généralistes, limite le recours à ce traitement lorsqu'il est indiqué. De plus certains départements n'ont pas de CSAPA, et certains CSAPA ne délivrent pas de méthadone.

Sur le plan social, l'accès aux TSO pour les populations les plus précarisées, parfois sans couverture sociale et/ou sans papiers reste limitée. Les projets de distribution de MSO menés à bien, comme le « bus méthadone » lancé par Médecin du Monde reste confidentiel.

**(2) *Mésusage, primo-consommation, primo-dépendance, marché parallèle.***

Le mésusage décrit surtout pour la BHD n'est pas toujours un usage toxicomane : il peut relever par exemple de l'auto-substitution. Mais il existe aussi les administrations détournées de la BHD par voie intraveineuse (injectée), nasale (« sniffée ») ou inhalée à l'origine de graves complications précédemment décrites.

Il a été observé dans les structures de première ligne une primo consommation et une primo dépendance en particulier pour la BHD : il s'agit fréquemment de personnes ayant une consommation antérieure de substances non opiacées.

Un marché parallèle existe, surtout pour la BHD aussi, mais il est dû à un faible pourcentage de patient : 6% des patients sous BHD seraient responsable du détournement vers le marché noir d'environ 25% de la quantité totale de BHD remboursée en France, et une très faible proportion de professionnels de santé seraient impliqué dans ce trafic [80].

**(3) *Consommations parallèles.***

Les consommations parallèles (alcool, benzodiazépines, cocaïne...) peuvent être antérieures à la prise quotidienne de méthadone ou de BHD, mais il existe aussi un transfert de

dépendance de substance vers une autre, pour la recherche d'un effet ou le besoin d'apaiser une anxiété, que les patients peuvent trouver insuffisamment contrôlée par le MSO.

Les consommations parallèles et les mésusages sont les deux « facteurs de risques » de décès par MSO.

#### **(4) *Prévalence de l'hépatite C.***

La prévalence de l'hépatite C reste très importante chez les usagers de drogue. L'étude InVS-ANRS Coquelicot a révélé une séroprévalence de 59,8% pour le VHC. Si ces chiffres peuvent être expliqués par le fort pouvoir contaminant du VHC et sa grande résistance dans le milieu extérieur, il témoigne aussi de la persistance d'échange de matériel (seringues, petit matériel de préparation, pailles...). Dans le mois précédent l'enquête de cette étude, 38% des usagers ont partagés le petit matériel de préparation, 13%leur seringues, 25% la paille de « sniff ». Les moins de 30 ans pratiquent plus l'injection que les autres, et leur séroprévalence du VHC (28%) reste préoccupante [84].

#### **(5) *Stigmatisation perçue.***

La stigmatisation peut avoir pour origine la toxicomanie elle-même lorsqu'elle est connue ou visible, les comorbidités somatiques ou psychiatriques, les supposés conduites de détournement ou de délinquance... Toujours est-il que la dispensation d'un MSO n'échappe pas au rejet perçu par les usagers de drogues. C'est un motif d'insatisfaction important.

#### **c) Synthèse.**

Depuis leur apparition sur le marché il y a dix huit ans, les MSO ont révolutionné la prise en charge du patient toxicomane. Avant eux, la désintoxication consistait à une abstinence totale en milieu hospitalier et n'avait pratiquement pas de résultats positifs. Aujourd'hui et notamment grâce à la facilité de prescription de la BHD, les MSO sont accessibles et permettent à plus de patients de sortir de l'engrenage de la drogue et de limiter ses conséquences sociales et sanitaires. Ainsi en termes de santé publique, il est indéniable qu'un traitement bien suivi influe positivement sur plusieurs points : franche diminution de la morbi-mortalité liée à la toxicomanie (notamment décroissance du VIH et effondrement

des overdoses mortelles), réinsertion sociale, mise en place d'un suivi médical, voire économies financières à l'échelle nationale.

Mais ces médicaments connaissent aussi des difficultés, des dérives (mésusages et trafics, surtout de la BHD, contre partie de sa grande accessibilité), et des échecs. Ces traitements sont longs, ils durent parfois toute une vie d'où un sentiment d'échec des professionnels de santé. De plus pour être efficace, ils doivent être régulièrement et correctement suivis, et doivent s'intégrer dans une prise en charge pluridisciplinaire médico-psycho-sociale.

#### **D. Opinions et représentations des MSO par leurs usagers.**

Dans ce travail de thèse, notre étude développée dans la 3<sup>ème</sup> partie a pour but de rechercher et mettre en évidence les origines et les causes de réticences des patients toxicomanes à utiliser le générique du principal médicament de substitution aux opiacés en France : le Subutex®. Il est donc fondamental au préalable de faire le point plus largement sur l'opinion et les représentations des patients sur leurs MSO en général, puis sur la BHD en particulier, avant d'aborder enfin leurs perceptions du générique du Subutex®, au travers d'une revue de la littérature.

En effet, après avoir exposé dans la 1<sup>ère</sup> partie de cette thèse l'opinion globale des patients en France sur les médicaments génériques en général, pointant notamment les origines d'une certaine méfiance quant à leur utilisation, nous concluons ce chapitre en présentant les très rares données de la littérature s'intéressant précisément à l'appréciation et la position des usagers du Subutex® sur ses génériques.

Ainsi toutes ces données référencées m'ont servi de bases scientifiques et de véritables fondations pour la conception du questionnaire (*Annexe 1*), support méthodologique de notre étude, notamment celles centrées sur la BHD, et plus particulièrement encore les rares références abordant la problématique des représentations du générique de la Buprénorphine Haut Dosage par les usagers eux-mêmes, thème central de cette thèse.

##### **1. Représentation des MSO en général par leurs usagers.**

« Tensions et transformations des pratiques de substitution en ville: suivi des patients usager de drogues en médecine générale »; Lalande A et Grelet S, 2001. [87]

Il s'agit du volet qualitatif qui a élargi la partie prospective et quantitative d'une étude concernant le « suivi des patients usagers de drogues en médecine générale » engagée à partir de 1996 par des médecins de l'association Epid92 et du réseau ville-hôpital « Sida/toxicomanie » des Hauts-de-Seine Nord, et finalement davantage perçue comme portant sur l'évaluation des MSO que sur celle du suivi en médecine générale.

À travers les entretiens semi-directifs effectués auprès de 14 patients et leurs médecins abordant différents thèmes (appréciation globale de la relation, négociation du traitement, rôle éventuel du réseau toxicomanie, impact de la substitution sur la situation globale du patient...), Lalande et Grelet ont pu explorer la relation médecin-patient. Ils perçoivent l'idée qu'entre les objectifs de santé publique, une logique médicale d'accueil et de suivi d'usagers de drogues, et des logiques de consommations dérivées du monde de la drogue (cultures d'utilisation non médicale de produits psychotropes), « *la substitution n'existe que telle que la redessinent ou la reconstruisent chaque fois les protagonistes qu'elle met face à face* ». La philosophie de la substitution reste traversée par des tensions non résolues entre objectifs de « *maintenance* » et de « *substitution* ».

En ce qui concerne les objectifs des patients, la diversité est importante et ils peuvent changer au cours du temps : certains patients viennent chercher un généraliste et trouvent à l'occasion un traitement de substitution, et d'autres sont venus chercher une substitution aux drogues et ont trouvé un médecin. La synthèse des entretiens montre que le caractère singulier de cette relation thérapeutique rend difficile la définition d'objectifs de substitution *a priori* aux MSO, même si une cohérence de parcours et de stratégies d'utilisation des produits ou de la relation peut être reconstituée *a posteriori*.

« Attentes des usagers de drogues concernant les traitements de substitution: expérience, satisfaction, effets recherchés, effets redoutés ». AIDES/INSERM; 2001. [88]

C'est la seule enquête française d'envergure qui a exploré les représentations des patients sur un large échantillon, en prenant en compte différents médicaments (méthadone, BHD, sulfates de morphines) prescrits en France pour le traitement de la dépendance aux opiacés, Il résulte de cette étude multicentrique et quantitative une grande diversité de motivation quant à la demande de traitement de substitution.

Un niveau de satisfaction positif est majoritaire, tant au niveau de la composante thérapeutique qu'au niveau de la réduction des risques, même s'il existe pour les MSO un

fort sentiment de dépendance et des effets secondaires multiples et pénibles. Et la thématique de l'impact des traitements sur la vie quotidienne est importante.

Quel que soit le traitement prescrit, le sentiment de « s'en être sorti » avec les produits illicites est très marqué (ce qui ne résume pas la satisfaction générale par rapport au médicament). Cependant, il a été observé un déplacement vers d'autres produits, dont l'alcool et les benzodiazépines.

Le souhait de voir s'élargir la palette des choix thérapeutiques ressort aussi à travers une partie des réponses, à l'instar d'alternatives déjà en œuvre dans d'autres pays (comme le recours à l'héroïne médicalisée : 14% des réponses).

Sur la comparaison des traitements, la méthadone s'est démarquée comme un médicament supérieur aux autres. Pour la BHD, les patients ont souligné le faible potentiel de soulagement pour les tensions psychologiques et la pauvreté du suivi psychosocial. Les personnes sous sulfates de morphine ont davantage été caractérisées comme en difficulté sur le plan social. En fonction du médicament prescrit, les résultats de l'enquête ont tendu à définir pour les représentations des attentes des usagers :

- vis-à-vis des sulfates de morphines : « produit-drogue »
- vis-à-vis de la méthadone : logique de maintenance
- vis-à-vis de la BHD : les profils sont mitigés entre ces deux logiques, ce qui reflète d'une certaine manière la plus grande hétérogénéité de la population sous BHD.

L'injection s'est dégagée comme un marqueur de difficulté en traitement, en particulier dans le groupe sous BHD (pour les personnes sous sulfates, l'injection est davantage vécue comme un choix, une recherche d'effet que comme un « problème »).

Le trafic de rue existe (portant seulement sur la BHD dans le questionnaire) et est très présent dans l'histoire des patients, mais ne se limite pas au seul détournement de produit : il peut être un rempart contre le recours aux produits illicites.

La qualité de vie qui entoure les traitements, semble être désignée par les patients comme un des facteurs déterminants du succès thérapeutique. C'est par rapport aux situations professionnelles et sociales que l'on observe le moins d'amélioration et de satisfaction. Une prise en charge plus globale des problèmes et centrée sur la personne se dégage comme une attente importante.

L'étude conclue sur la nécessité de proposer de nouvelles prises en charge, en clarifiant la place respective des substances disponibles. Le rôle des généralistes et des centres spécialisés se situant dans une prise en charge au long court avec une offre de soins comportant effectivement une prise en charge psycho-médico-sociale de qualité.

Pour palier aux lacunes de la littérature sur le point de vu des patients et leur expérience sur les MSO, l'OFDT a commandé une enquête de sociologie qualitative incluant 120 patients substitués par buprénorphine haut dosage ou par méthadone dans des cadres thérapeutiques différents (médecine de ville, hôpital, CSAPA, centre thérapeutique résidentiel), interrogés en entretiens semi-directifs entre avril 2009 et juillet 2010. La grande variété de profils sociodémographiques ainsi que des caractéristiques et durées de traitements (récentes, intermédiaires ou au long cours) restituent l'hétérogénéité des profils et des trajectoires de substitution.

Par le biais de cette étude, l'article explique d'abord que la perception des TSO s'appuie sur une série d'ambiguïtés fondatrices du rapport à la substitution dont la première, du point de vue des patients, affecte les MSO : sont-ils des médicaments ou des drogues légales ? Pour la très grande majorité des patients, les MSO sont bien identifiés comme traitements mais aussi connus pour être détournés dans le cadre d'une toxicomanie (usagers qui n'ont pas accès à d'autres produits de « défonce »).

**La perception des MSO** n'est que très partiellement liée à leurs propriétés pharmacologiques et à leurs effets physiologiques. Elle dépend davantage :

- du degré de contrôle qui entoure leur délivrance par les professionnels de santé,
- ou de leur potentiel de détournement à des fins toxicomaniaques.

Notamment parce que ses conditions de délivrance sont plus strictes, la méthadone jouit pour les patients d'une image thérapeutique plus forte que la BHD, même si paradoxalement ils rapprochent plus nettement les effets de la méthadone de ceux de l'héroïne. Perception des effets et image des produits ne coïncident donc pas.

La BHD est plutôt décrite comme une « drogue ». Associée à la rue, à la marginalité, elle se détourne facilement, notamment par voie injectable, entretenant la « mauvaise habitude du shoot ». La BHD offrirait à leurs yeux un traitement plus conflictuel : même si le produit est facile d'accès, les patients ont le sentiment de devoir prouver leur bonne foi quand ils réclament des doses plus fortes car font face à des suspicions de détournement ou de trafic. La BHD ne serait pas pour autant un « vrai produit », c'est-à-dire une drogue, car elle ne donne ni plaisir ni flash et réclame peu de compétences techniques pour être prise.

Puis l'article aborde les points saillants de l'expérience des traitements aux principales étapes des trajectoires individuelles, après la perception des traitements pendant l'usage de drogues :

- **l'entrée en traitement** : par différentes portes (le cabinet médical, la rue, ou le réseau amical), pour des motifs variés (parfois extra-sanitaire même si les usagers connaissent parfois des problèmes lourds liés au VIH, au VHC ou à la santé mentale) mais où progressivement l'idée de renouer avec une vie « normale » sert de fil conducteur à la démarche entreprise par ces usagers.
- **leur gestion quotidienne au long cours**, où l'usage des MSO oscille entre différentes fonctions : un usage strictement thérapeutique, un usage participant à un projet de « défoncé », et un usage plus ambigu qui traduit la tension entre ces deux dimensions et qui est au cœur de l'expérience de la substitution. Ils parlent de « bricolage ».
- **et le moment de la sortie de la substitution**, sortie espérée par la majorité des patients mais qui devient progressivement une perspective incertaine, dans un contexte de décalage entre professionnels de santé et patients. Les premiers voient dans la réussite de la maintenance et la meilleure forme du patient la preuve de l'efficacité du traitement et donc un argument à sa poursuite. Les autres trouvent le temps long et remettent en cause la pertinence du TSO.

Il en ressort finalement quatre profils de patients (conformistes, adaptés, ritualistes et déviants, définis par Merton en 1997 [90]) selon l'usage qui est fait du MSO et selon les attentes des patients vis-à-vis de leur prise en charge, différents profils entre lesquels les patients peuvent évoluer.

**Le profil dit « conformiste »** est le plus fréquent parmi les personnes interrogées. Il correspond à la figure du « bon malade » qui désire mettre un terme à sa toxicomanie et fait un usage conforme des MSO. Il accorde une place centrale au médecin en qui il veut avoir confiance et avec qui il partage un idéal thérapeutique. Il désire, à l'issue du traitement, arrêter toutes les consommations de produits (drogues et MSO). Il recherche plutôt une mise à distance de la vie d'avant et éprouve une sorte d'épuisement face au mode de vie toxicomane. Le conformiste reste « bon malade » tant qu'il a le sentiment de progresser dans le soin, tant que le dosage du MSO décroît ou ne stagne que temporairement : remonter le dosage ou repousser la fin prévue du traitement écorne l'idéal thérapeutique. Et il est d'autant plus mobilisé dans sa trajectoire de soins que médecins et proches reconnaissent ses efforts et valident l'authenticité de sa démarche.

**Le profil « adapté »** traduit une volonté de rompre avec la toxicomanie perturbée par l'ambiguïté ressentie du traitement. Aussi, contrairement au conformiste, il pense que la fin du traitement est une perspective lointaine et incertaine. Ce profil de patient doit résoudre un dilemme : comment se soigner avec un traitement perçu comme une drogue ? Le patient adapté est généralement dans le « bricolage thérapeutique », où existent des formes de mésusage qui néanmoins n'altèrent pas la poursuite de buts thérapeutiques. Ainsi, certains s'injectent la BHD dans un but de contrôle de la douleur : le projet thérapeutique cohabite avec une pratique toxicomaniaque. Donc du point de vue du patient adapté, le mésusage n'est pas contradictoire avec l'idéal thérapeutique où le MSO permet de contrôler l'addiction, de viser une meilleure qualité de vie, et, progressivement, de décrocher des drogues. Proches et médecins émettent des doutes sur la sincérité de la démarche et pointent l'immaturation du projet thérapeutique.

**Le profil de patients dit « ritualiste »** craint le TSO : c'est un traitement, certes, mais qui rend dépendant. Or, c'est précisément de la dépendance et des aspects problématiques des drogues que les ritualistes veulent se débarrasser, pas des produits en eux-mêmes. Donc ils veulent se soigner de la dépendance sans renoncer à la consommation de drogues qu'ils voudraient poursuivre sur un mode récréatif et plus occasionnel, afin de profiter uniquement de leurs côtés agréables. La sortie du traitement est, là encore, jugée longue et incertaine. La sortie de la toxicomanie dans sa dimension délétère est problématique aussi.

**Le profil de patient dit « déviant »** peut être considéré du point de vue médical en échec thérapeutique. Dans ce cas de figure, le MSO est perçu comme une drogue de substitution, facile d'accès et gratuite. Sa consommation est clairement intégrée à celle d'autres produits à l'intérieur de la trajectoire de toxicomanie, un horizon indépassable. Lorsque les attentes médicales et institutionnelles se font plus présentes, la substitution est avant tout perçue comme une entreprise de contrôle social des marginaux et des rebelles.

Minoritaire dans l'échantillon, le profil déviant montre néanmoins que la substitution peut être explicitement employée dans le but de poursuivre un mode de vie d'usager de drogues.

L'étude révèle enfin le caractère assez dynamique des trajectoires de soin puisqu'il arrive que des patients passent d'un profil à un autre en fonction des attentes institutionnelles et d'épreuves personnelles. Ce dynamisme montre que le « bricolage » est une dimension centrale de l'expérience de la substitution, et argumente tout l'intérêt à conserver un éventail large de dispositifs de prise en charge aptes à accueillir cette hétérogénéité.

## 2. Représentation de la BHD par leurs usagers.

Guichard A, Lert F, Brodeur JM, Richard L, avec :

« Rapports des usagers au Subutex : de la reconquête de l'autonomie à la spirale de l'échec »  
en 2006 [91], puis

« Buprenorphine substitution treatment in France : Drug users' views of the doctor-user relationship » en 2007 [92].

Cette étude en deux volets s'intéresse à l'expérience et aux pratiques des usagers utilisant la BHD sur de longues périodes. Une approche qualitative empruntant la démarche sociologique a donc été choisie, « afin d'explorer les différentes façons dont le Subutex prescrit vient s'intégrer dans le parcours des usagers avec les produits psychoactifs licites et illicites en tenant compte des contextes de vie et des profils individuels des usagers concernés ». L'analyse a porté sur des entretiens réalisés hors du cadre de soin par le même chercheur, entre 1999 et 2000, auprès de 28 usagers ayant obtenus de la BHD par une prescription médicale, à Paris et dans sa proche banlieue, recrutés dans des lieux de soins variés (CSST, cabinets libéraux, et PES).

L'analyse des résultats a conduit à dégager plusieurs « profils », superposables aux profils de Merton de 1997 détaillés précédemment dans l'article OFDT 2012 de Langlois et Milhet [89], illustrant le rapport des usagers à la BHD, et organisés selon cinq axes qui renvoient :

- au mode d'appropriation de la BHD ;
- aux usages de la BHD ;
- au vécu de la toxicomanie ;
- aux situations sociales, aux réseaux sociaux et aux modes de vie ;
- à l'image de soi.

Ainsi quatre profils d'usagers ont ainsi été décrits, auxquels correspondent quatre profils de prescripteurs.

Dans le 1<sup>er</sup> profil, les usagers s'approprient le médicament comme une ressource transitoire conçue pour mener à bien une sortie de la toxicomanie. Les usages de la BHD s'organisent dans un « régime individualisé » : la prise de BHD se fait la plupart du temps en prise unique et par voie sublinguale, de façon adaptée à la « norme thérapeutique » défini par l'utilisateur. Elle peut s'accompagner d'usages festifs de cocaïne et d'héroïne. Dans l'axe du vécu de la toxicomanie, le rapport au(x) produit(s) est défini comme une « régulation-stabilisation ».

Par rapport au mode de vie et à la situation sociale, la BHD a une fonction « normalisante ». La perception de l'image de soi tend vers la définition d'un « ancien toxicomane ».

Ce profil où la BHD est perçue comme une **ressource pour s'en sortir** (et le prescripteur comme un médecin classique, autoritaire et paternaliste) pourrait correspondre au profil de patients dit « **adaptés** » qui utilisent la BHD en bricolage thérapeutique à posologie variable.

Dans le 2<sup>ème</sup> profil, la BHD est réellement envisagée comme un produit de « substitution » et un traitement de maintenance, dont l'usage est défini sur le long terme. Cet usage est conforme à la prescription et il n'y a pas de consommation parallèle. La maintenance et la substitution renvoient à l'intégration par les usagers d'un produit qui soulage le manque et atténue l'envie de consommer. Comme dans le profil 1, la BHD a une fonction normalisante. L'utilisateur s'envisage comme un patient.

Ce profil où la BHD est perçue comme un **traitement de maintenance** (et le médecin comme un expert de dépendance des drogues) pourrait correspondre au profil de patient dit « **conformistes** » qui prennent sans problème leur traitement à la bonne posologie.

Dans le 3<sup>ème</sup> profil, la BHD est comparée à une drogue, avec laquelle les usagers développent des stratégies de « défonce ». Elle est intégrée aux drogues de la rue, le recours à l'injection ou au « sniff » est dominant. L'usage est associé ou en alternance avec d'autres produits licites (alcool, benzodiazépines) ou illicites (héroïne, cocaïne, crack). Il y a un sentiment de « chronicisation », avec le glissement d'une dépendance vers une autre, sans évolution par rapport aux produits consommés antérieurement. Les usagers les plus jeunes ont toutefois l'impression d'une dépendance « à moindre risque ». Le contexte social est précaire et tend vers la marginalisation. L'utilisateur se perçoit comme étant « toujours toxicomane ».

Ce profil où la BHD est perçue comme une **drogue légale** (et le médecin comme un « dealer en blouse blanche ») pourrait correspondre au profil de patients dit « **ritualistes** » qui cherchent à consommer des drogues occasionnellement.

Dans le 4<sup>ème</sup> profil, la BHD est vécue comme un produit « diabolique », plus dangereux que l'héroïne. Les modes et les pratiques de consommations sont aléatoires, de même que ceux des autres produits disponibles dans la rue. Il y a une dépendance vécue comme « totalisante », avec un sentiment de perte de contrôle aggravée des consommations. Cette perception est renforcée à la fois par le sentiment d'une forte emprise de l'institution médicale (et plus largement des pouvoirs publics), et par l'escalade des conséquences physiques des usages détournés (abcès cutanés, consommations parallèles...), pour un plaisir

éprouvé souvent médiocre. La marginalisation, dans ce contexte de souffrance, est d'autant plus mal vécue. Le sentiment de disqualification de ces usagers est important, à l'extrême, ils se considèrent comme des « cobayes » instrumentalisés par les institutions.

Ce profil où la BHD est perçue comme un **produit piège** (et le médecin comme un prescripteur focalisé sur le dosage) pourrait correspondre au profil de patients dit « **déviants** » qui gèrent l'addiction quotidienne.

Donc le 1<sup>er</sup> volet de l'étude montre que les caractéristiques de la BHD entraînent des situations contrastées en fonction du rapport de l'utilisateur au produit. Dans cette perspective, les propriétés pharmacologiques de la BHD (faiblesse de la sensation d'euphorie et du « flash »), et la plus grande flexibilité de distribution de la BHD peuvent s'inscrire de façons très différentes dans le parcours des usagers. Les déterminants sociaux (cadre de vie, ressources, entourage,...) ne sont pas neutres dans la faculté de l'individu à tirer le meilleur parti possible de la molécule et de la souplesse du dispositif qui l'entoure. Là encore, ces profils ne sont pas des « profils types » dans lesquels les usagers seraient « fixés » : les perceptions des usagers peuvent en effet changer au cours de la prise en charge.

L'analyse des résultats a également révélé l'évolution autonome des pratiques d'injection au sein du phénomène de dépendance. L'injection n'a donc pas seulement pour objectif la majoration des effets pharmacologiques des produits. Pour les auteurs, cette dimension doit inciter à envisager la cessation de l'injection comme un enjeu en soi de la prise en charge.

Le dernier résultat important de ce volet est la mise en évidence de la stigmatisation perçue par les usagers de drogue, même lorsqu'ils sont engagés dans un traitement. Ce *stigma* peut aussi provenir du traitement lui-même.

Le 2<sup>ème</sup> volet de l'étude montre que c'est la posture médicale qui permet d'investir positivement la BHD, de limiter le vécu d'emprise, la révolte ou le mésusage. Il confirme ainsi la pertinence de la conférence de consensus HAS exprimant la nécessité d'une approche libérale et individualisée de la substitution, en contradiction avec les attitudes autoritaires ou laxistes de certains médecins d'après les usagers de drogues.

Au final, pour Guichard et al, les bénéfices de la BHD du point de vue des patients sont hétérogènes. Si une partie des usagers peut témoigner du succès de ce traitement, a fortiori chez les personnes les plus favorisées socialement, il persiste chez les personnes les plus précaires, comme dans l'étude AIDES-INSERM (2001), une marginalisation installée voire qui s'aggrave.

### **3. Représentations, expériences et opinions des usagers du générique de la BHD.**

Force est de constater que les études portant précisément sur ce sujet sont rares, trois seulement ont été retrouvées, dont une seule publiée (dans la revue *Thérapie*), s'intéressant véritablement aux représentations et surtout à l'expérience des usagers du générique du Subutex®. Cela a permis de mettre en évidence et d'étudier, au-delà des simples préjugés négatifs et autres fausses idées reçues sur le générique du Subutex®, comme ceux décrits en 1<sup>ère</sup> partie qui perdurent sur les médicaments génériques en général, les motifs de réticences (plus rarement d'acceptation) d'utilisation du générique de la BHD. L'analyse de ces travaux justifie la dernière partie du questionnaire (*items 36 à 68, Annexe 1*), support de notre étude qui aborde les problématiques suivantes : si le faible usage du générique de la BHD est imputable aux utilisateurs eux-mêmes (plus qu'aux prescripteurs [30]), repose-t-il sur des représentations, des faits (l'expérience de l'utilisation de ce générique), ou des raisonnements (le mésusage) ?

#### **a) Analyses des trois études existantes.**

**Etude 1 : « Utilisation des génériques au long cours : cas particulier de la Buprénorphine Haut dosage dans le traitement de substitution aux opiacés ».** Yohan EL-HAIK, 2010. [93]

Il s'agit d'une étude qualitative non publiée (base de Mémoire de Master 2<sup>ème</sup> année de Santé Publique), dirigée par le CEIP-Addictovigilance de Marseille, ayant pour objectif d'explorer, sur le terrain, la perception de la BHD générique du point de vue des acteurs de santé (médecins spécialistes, généralistes, pharmaciens, autres professions de santé) et des usagers.

23 entretiens semi-directifs ont été réalisés sur 14 acteurs de santé, et 9 usagers recrutés dans des structures différentes afin de pouvoir faire varier les caractéristiques (structure bas seuil Bus 31/32, et cabinets médicaux). Sur les 9 usagers, il y avait 8 hommes, 1 femme, de 35,5 ans d'âge moyen, 3 seulement ayant une activité professionnelle et un logement, les autres vivant en grande précarité.

Concernant leurs avis sur la BHD, avec leurs justifications :

- 6 usagers préfèrent le princeps pour des problèmes de moindre effet sous générique (n=2), de mauvais goût (n=3), de mauvaise fonte (n=2), de galénique (n=5) ou à cause d'effets secondaires remarqués (n=1).
- 2 disent préférer le générique: un pour son goût et sa facilité à être avalé, un autre pour son image moins dérangeante que le Subutex®.

Cinq d'entre eux ont avoué un usage détourné, essentiellement par injection : tous préfèrent le princeps pour ce mésusage, souvent même a priori, c'est-à-dire n'ayant jamais essayé le générique en injection (« c'est ce qui se dit dans le milieu des toxicomanes ») :

- d'une part car le générique semble moins efficace en intraveineux (quelque soit les effets recherchés), reconnaissant la forte composante psychologique (a priori).
- d'autre part surtout car ils ont tous « entendu dire que le générique est plus dangereux à injecter que le princeps », ayant connaissance aussi bien des complications cutanées fréquentes que vasculaires et pulmonaires, parfois même de la différence des excipients qui en sont à l'origine.

Un usager, reconnaissant son usage détourné en « sniff », explique aussi préféré le princeps car le générique « est trop petit, donc moins pratique pour les traces ».

Il ressort globalement de cette étude que pour les usagers de la BHD, le générique présente des effets moindres et moins durables dans le temps, qu'ils l'aient essayé ou non.

Pourtant le principal problème rencontré par les usagers l'ayant déjà utilisé est la difficulté à le couper pour fractionner les prises. Or le trait sur le comprimé n'est pas une barre de sécabilité, le médicament n'étant pas fait pour être fractionné, ce qu'ils ne savaient pas tous. Les plaintes sur la galénique des génériques sont essentiellement formulées par les patients qui détournent (et surtout pour l'injection).

Cette étude montre ensuite que l'acceptation du générique de la BHD est plus aisée quand tout un travail d'information et de communication a été entrepris en amont par les acteurs de santé, condition fondamentale comme pour l'acceptation des génériques en général par tout patient, déjà mis en évidence dans les conclusions de la 1<sup>ère</sup> partie de notre travail.

Beaucoup de patients interrogés ne connaissaient pas les génériques des MSO avant d'en entendre parler par leur médecin ou leur pharmacien. Certains l'ont découvert à travers les milieux de deal et avaient un très fort à priori contre.

Mais ils savent que pour avoir la molécule princeps, il est nécessaire de faire spécifier la mention « Non Substituable » sur l'ordonnance, et le demande pour certains; mention qui

peut créer des tensions ultérieurement entre pharmacien et patient dans le cadre d'une délivrance à l'officine.

Pour la plupart des patients, les pharmaciens proposent le passage au générique plus systématiquement que les médecins, à qui ils ont plus de facilités à expliquer leur refus du générique de la BHD qu'à leurs pharmaciens.

Enfin l'étude témoigne du fait que beaucoup ont écouté les explications et argumentations des professionnels, mais presque tous restent dubitatifs quant à l'adoption de ce générique, voire même ne veulent pas (de principe) en entendre parler.

**Etude 2 : « Résultats de l'enquête de satisfaction « Subutex® vs génériques » menée dans les Alpes-Maritimes, au cours du 1er trimestre 2008 ».** COHEN JM, 2009. [94]

Il s'agit d'une enquête quantitative rétrospective diffusée dans « le Flyer », un bulletin de liaison des CSST et médecins relais, réseaux de soins et structures de soins auprès des usagers de drogues. Son objectif est de mettre en avant l'origine des difficultés rencontrées par des médecins prescripteurs de Subutex® face à des patients refusant la délivrance du générique par leurs pharmaciens, et de rechercher l'origine et les causes de ces refus.

Sur 110 questionnaires remplis (provenant globalement pour moitié de médecins de CSST et moitié de médecins généralistes de ville), 96 patients interrogés ont essayé le générique de la BHD (87%), 14 ne l'ont jamais essayé (13%).

Parmi ceux qui ne l'ont pas essayé, c'est car ce générique ne leur a jamais été proposé pour la moitié d'entre eux (n=7) ; les 7 autres l'ont toujours refusé, pour les raisons suivantes :

- les comprimés sont non sécables.
- car certains s'injecte le Subutex®.
- un patient dit « être attaché » au Subutex®, un autre : « ce n'est pas pareil ».
- ou encore pour ne pas déséquilibrer le traitement annexe (benzodiazépines notamment) en voie de régression.

Parmi les 96 qui ont déjà essayé le générique de la BHD, seulement 27 l'ont poursuivi (28%), et 69 (72%), soit presque 3/4, ont refusé de le poursuivre, pour les raisons suivantes :

- moindre effet que le Subutex®, d'où augmentation des posologies (pour 47%).
- moins pratique : mauvaise fonte sous la langue (21%), comprimés non sécables (15%)
- mauvais goût (20%)

- plus d'effets secondaires que le princeps et autres raisons invoquées (13%) : migraines, aigreurs d'estomac, nausées, sueurs, comprimés trop petits, non « shootable », composante psychologique, « ce n'est pas le même médicament ».

28% des patients ont donc poursuivi ce générique après essai, pour les raisons suivantes :

- même effet que le Subutex® à posologie identique (24%),
- meilleure fonte sous la langue (13%) et meilleur goût (12%) que le princeps.

Donc 76 patients (69 qui n'ont pas poursuivi et 7 qui ont refusé d'emblée) sur 110 ne veulent pas d'un générique du Subutex®, soit 69 % des patients interrogés avec ou sans expérience.

Il ressort de cette étude que les trois principales raisons objectivées de ne pas passer au générique sont : l'effet (en termes d'efficacité), la fonte et le goût du médicament.

Ensuite, trois motifs moins fréquemment invoqués sont : l'apparition d'effets secondaires, des comprimés non sécables, et des comprimés moins facilement injectables.

Enfin le principal « incitateur » au générique est le pharmacien, retrouvé dans 85 % des cas.

**Etude 3 : « Un exemple de complémentarité entre l'évaluation des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et celle des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) ». Victorri-Vigneau et al., Thérapie 2008. [95]**

Il s'agit d'une étude rétrospective de 18 cas de diminution d'efficacité ressentie par les patients lors du passage du Subutex® à la Buprénorphine Arrow®, notifiés au CEIP (chargé de collecter les cas d'abus et de pharmacodépendance liés à la prise de substances ou plantes à effet psychoactif) et au CRPV (Centre Régional de Pharmacovigilance, chargés de recueillir les déclarations d'effets indésirables) de Nantes au 1<sup>er</sup> trimestre 2007.

L'analyse de l'évaluation en pharmacovigilance est basée sur le « Score d'imputabilité de pharmacovigilance » validé. Elle conclut que le lien de causalité entre la prise du médicament (Buprénorphine Arrow®) et l'effet ressenti (diminution d'efficacité) est vraisemblable pour tous les patients, et que cet effet indésirable imputé (manque d'efficacité ressentie pour le générique) a été qualifié de « non grave » pour les 18 patients (non létal, ni risque de mettre la vie en danger, n'entraînant ni invalidité, ni incapacité, ni hospitalisation ou sa prolongation). Enfin l'imputabilité est identique dans les 18 cas.

En pharmacodépendance, l'analyse repose sur l'étude de l'évolution du « score de gravité de la pharmacodépendance » lors du passage du Subutex® à la Buprénorphine Arrow® (outil

sous forme de questionnaire conçu par le CEIP de Nantes, en cours de validation nationale) basé sur les critères diagnostiques du DSMIV de la dépendance auquel a été ajouté un item évaluant le comportement de transgression du patient.

On observe une évolution différente de ce score selon les patients, signifiant que les conséquences cliniques de l'inefficacité ressentie diffèrent d'un patient à l'autre, avec :

- un syndrome de sevrage lors du « switch » décrit chez tous les patients.
- mais des signes variés selon les patients, les plus fréquemment décrits étant : douleurs (lombalgies, n=6), agitation, nervosité, agressivité (n=6), anxiété (n=5), trouble du sommeil (n=3), sueurs (n=2).
- pour 13 patients (presque 3/4), la dose de BHD administrée a dû être augmentée après le switch : la dose quotidienne a été multipliée par 1,56 en moyenne.

Les auteurs insistent sur le fait que les génériques ont par rapport au princeps la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et une bioéquivalence prouvée, mais où un écart de paramètre est toléré (notamment AUC et Cmax entre 80 et 125%), écart jugé non cliniquement significatif. Mais la dépendance est un contexte très particulier. Il est possible selon eux que ces patients ressentent des écarts minimes de concentration: ce sont de « goûteurs », des anciens usagers de substances illicites qui les ont testés dans la rue pendant des années pour en juger la « qualité ».

Ils expliquent aussi que « la dépendance est une pathologie de lien »: il est possible pour ces patients qu'il soit difficile voire impossible de changer de forme de comprimé, de boîtes...

Enfin la galénique joue un rôle primordial: les patients rapportent une dissolution en bouche plus rapide avec le générique qu'avec le princeps, ce qui leur fait craindre une moindre activité.

Ils concluent en proposant pour la BHD des pratiques de délivrance des génériques encadrées: recommander une adaptation posologique en utilisant d'emblée le générique, et sans changer de générique en cours de traitement.

## ***b) Synthèse.***

Selon ces trois études, les usagers de la BHD sont majoritairement - environ 7 fois sur 10 - réticents à utiliser le générique du Subutex®, pour les motifs suivants (lorsqu'ils sont évoqués), par ordre d'importance :

- Le générique est **moins efficace** que le princeps,

- Il est **moins pratique** : moins facilement sécable, fond moins bien sous la langue.
- Il a **moins bon goût**.
- Il est **moins bien toléré**, c'est-à-dire présente plus d'effets secondaires indésirables.
- Il **dessert l'usage détourné** : il semble moins efficace quelque soit son détournement, est moins pratique (surtout en « sniff ») et moins bien toléré (surtout en injection),
- Il **perturbe les habitudes** prises avec le Subutex® princeps.

La moindre efficacité du générique se définit, d'après le « témoignage » des patients, par des effets moindres et moins durables dans le temps, à l'origine d'un risque d'augmentation de posologie du MSO (*1<sup>er</sup> indicateur de moindre efficacité du générique selon les usagers*). Ceci conduit à divers problèmes, allant du mésusage (fractionnement des doses ou prises de doses supérieures à celles prescrites, chevauchement d'ordonnances, co-consommation : psychotropes et autres opiacés) à la nécessité de s'en procurer hors pharmacie (trafic), sans parler du préjudice psychologique que peut entraîner pour un patient l'augmentation de posologie de son MSO, dans un objectif et une dynamique thérapeutique de décroissance progressive devant aboutir à l'arrêt du traitement, synonyme de guérison.

Dans les cas de passage du princeps au générique (« switch ») est très fréquemment rapporté un syndrome de sevrage témoignant donc d'une moindre efficacité ressentie pour le générique, a priori objective, car mise en évidence par la survenue de symptômes multiples dont les plus fréquents définissent bien le syndrome de sevrage (physique et psychique), notamment aux opiacés.

Pour tenter d'expliquer cette moindre efficacité ressentie du générique, premier argument avancé par les usagers réticents à son utilisation, certains auteurs émettent l'hypothèse de l'existence d'une sensibilité exacerbée chez les anciens toxicomanes, longtemps habitués et donc entraînés à rechercher dans la rue des substances de qualité, en termes d'efficacité et de tolérance : il serait ainsi capables de ressentir objectivement et somatiquement ces minimes écarts de concentrations en principe actif, la buprénorphine, qu'il peut exister entre le Subutex® princeps et ses génériques.

Mais la composante psychologique est forte dans cette « pathologie addictive » et participe à cette appréhension de moindre efficacité du générique qu'ont nombres d'usagers. En témoignent deux caractéristiques spécifiques des formes génériques, régulièrement évoqués dans ces trois études, faisant craindre à certains patients une moindre activité, et donc une moindre efficacité du générique par rapport à son princeps :

- la dissolution en bouche plus rapide avec le générique qu'avec le princeps,
- la plus petite taille des comprimés génériques que le princeps, aux mêmes posologies.

Cela montre bien le rôle primordial de la galénique du médicament dans sa représentation pessimiste du générique.

Ensuite le générique présente plus d'effets secondaires indésirables que le princeps, selon les patients interrogés dans ces études. En réalité, ce sont surtout des symptômes physiques (sueurs, douleurs) et psychologiques (agitation, nervosité, agressivité, anxiété, troubles du sommeil) témoignant de l'existence d'un syndrome de sevrage, et donc en fait d'une efficacité moindre de ce générique. Pourtant, outre l'augmentation de posologie de la BHD pour palier à un manque d'efficacité, l'apparition de ces signes cliniques sous générique pourrait conduire à l'utilisation de traitements symptomatiques pour les apaiser, notamment psychotropes (*2<sup>ème</sup> indicateur de moindre efficacité du générique* selon les patients), délétères dans cette prise en charge.

Les plaintes sur les effets secondaires des génériques sont d'ailleurs essentiellement formulées par les patients qui les détournent, surtout par injection, prenant également en compte les complications cutanées, vasculaires voire pulmonaires, inhérentes à cette voie d'administration détournée, et désormais bien connues des injecteurs.

Les plaintes sur la galénique des génériques, de par leur plus petite taille de comprimés que le princeps aux mêmes posologies, sont aussi principalement formulées par les patients qui les détournent, aussi bien par voie nasale que par injection :

- plus petit que le princeps, le comprimé générique « écrasé » (réduit en poudre d'une plus faible quantité qu'avec le princeps Subutex®) est **moins pratique** pour le « sniff », voire pour préparer « un shoot » ;
- cette plus petite taille préjuge aussi d'**effets moindres** en cas de mésusages (comme pour son usage normal), reprenant la fausse idée préconçue : *« avec le générique, je sniff moins et j'injecte moins de produit, donc cela va me faire moins d'effet ».*

L'addiction aux opiacés est enfin une « pathologie de lien », où la notion d'habitude à un traitement est forte, phénomène déjà décrit dans la première partie concernant la représentation des médicaments génériques dans les traitements chroniques. Mais ce concept d'habitude est encore plus fort dans les pathologies addictives, renvoyant aux habitudes longtemps entretenues avec la substance à l'origine de la dépendance, voire

même aux « rituels » chez les (anciens) toxicomanes. Ainsi, plus qu'habitué à un médicament, ces patients se déclarent « attachés » à leur médicament de substitution, et il semble difficile pour eux de changer de présentation de comprimés, de boîtes...

D'après ces études, environ 3 patients sur 10 acceptent voire préfèrent le générique du Subutex®, estimation en corrélation avec le taux de pénétration actuel du générique en France de 30%. Les raisons invoquées par ordre d'importance sont les suivantes :

- le générique a la **même efficacité** que le princeps à posologies identiques,
- il est **plus pratique** : il fond mieux sous la langue, d'autant mieux qu'il est plus petit.
- Il a **meilleur goût**.

Il ressort aussi qu'il existe une meilleure acceptation du générique quand le patient a été informé en amont, par des professionnels de santé, médecins ou pharmaciens.

Sinon les seules informations concernant ce générique proviennent de la rue, du milieu des toxicomanes et « du deal », et sont à l'origine de préjugés négatifs concernant ce générique : moins efficace pour la substitution, moins d'effet en « sniff » et en « shoot », plus dangereux à injecter (de par ses excipients insolubles), moins pratique à sniffer. Ils y apprennent aussi à faire spécifier la mention « non substituable » lorsqu'ils se procurent le Subutex® chez le médecin.

Ces études montrent que ce sont les pharmaciens qui proposent le passage au générique plus systématiquement que les médecins. Cela illustre « l'astreinte » des pharmaciens par la Caisse à un objectif quantitatif de génériques à substituer au médicament princeps, se trouvant ainsi jusqu'alors quasiment obligés de délivrer un générique du Subutex® à leurs patients afin d'atteindre cet objectif. Mais cette contrainte est devenue obsolète depuis que la substitution du Subutex® par son générique est récemment sortie des objectifs de rémunération individuelle des pharmaciens initialement prévue dans la convention nationale, comme explicité dans la première partie.

Enfin les usagers refusent plus facilement la substitution par le générique lorsque celle-ci est proposée par le pharmacien, que par le médecin. On peut faire ressortir deux raisons à cela de ces études.

D'une part, la relation de confiance « médecin-patient » semble plus authentique et compter d'avantage pour les usagers que la relation « patient-pharmacien », même si cette dernière est bien présente et qu'une bonne alliance médecin-pharmacien-patient est indispensable à

la pérennité d'une prise en charge thérapeutique substitutive. Ainsi le parole du médecin, premier recours du malade, semble avoir plus de poids que celle du pharmacien.

D'autre part, la proposition du pharmacien de substituer par un générique le princeps prescrit par le médecin serait parfois vécu par le patient comme le non respect du « choix » du prescripteur, comme si le pharmacien se mettait entre le médecin et son patient, rompant cette relation si particulière et fondamentale en addictologie. Le pharmacien n'est d'ailleurs selon certains usagers qu'un « simple délivreur » de médicament.

### **E. Impact de l'arrivée du générique du Subutex® sur l'usage de la BHD.**

Cette dernière sous partie précédant la présentation de notre étude permet de lever le voile sur de fortes représentations qu'ont la plupart des patients du générique de la BHD, et sur le retentissement réel de leur usage de ce générique. En effet, les études présentées dans ce chapitre permettent d'étudier et de vérifier la réalité des principaux arguments avancés par ces usagers, pouvant justifier leur réserve quant à l'utilisation du générique du Subutex®, et donc sa si faible pénétration en France.

Le premier argument vérifiable, et principal motif de réticence des patients à son usage, est le suivant: le générique est moins efficace que le princeps, ce qui serait selon eux à l'origine:

- D'une **augmentation nécessaire de posologie de BHD** (*1<sup>er</sup> indicateur de moindre efficacité du générique, vérifiable*) pour arriver aux mêmes effets que le princeps.
- D'une **coprescription plus importante de traitements psychotropes** (*2<sup>ème</sup> indicateur également vérifiable*), pour palier aux signes de manque liés à cette moindre efficacité ressentie du générique, favorisant la survenue d'effets indésirables de la BHD et majorant le réel risque respiratoire [72], au-delà du mésusage que représente cette association thérapeutique BHD-psychotropes.
- Et indirectement, par la nécessité d'augmenter les doses de BHD, cette moindre efficacité du générique suspectée favoriserait selon les patients d'autres mésusages (prises de doses supérieures à 16 mg, supérieures à celles prescrites, fractionnement des doses, chevauchement d'ordonnances, co-consommations d'autres opiacés : méthadone, analgésiques opioïdes, héroïne...) ainsi que le trafic (ordonnances falsifiées, achat et revente dans la rue...), également vérifiable dans les études.

Mais est-ce le cas en pratique ? L'introduction du générique du Subutex® est-elle vraiment à l'origine de tous ces maux ? Et si oui, cette réticence de nombreux utilisateurs ne serait-elle pas justifiée ?

Le deuxième argument vérifiable qui ressort insidieusement du témoignage des usagers est le suivant : l'utilisation du générique desservirait son usage détourné. Et pour ce motif, ne serait-ce pas un avantage du générique sur le princeps dans une certaine mesure, c'est-à-dire abstraction faite des graves complications cutanées imputables à l'injection des formes génériques de la BHD [74] ?

Nous concluons ainsi cette 2<sup>ème</sup> partie en présentant les données de la littérature s'intéressant à l'impact réel de l'arrivée des formes génériques du Subutex® sur les usages et les mésusages de la buprénorphine, dont l'analyse a aussi étayé notre questionnaire.

### **1. Analyses de trois études.**

« Misuse of buprenorphine maintenance treatment since introduction of its generic forms: OPPIDUM survey ». Nordmann S, Thirion X et al, 2012 [29].

Le programme « Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournées de leur Utilisation Médicamenteuse » (OPPIDUM) recueille au moyen d'études transversales annuelles des données en provenance des centres de soins spécialisés dans la prise en charge des sujets pharmacodépendants. Cet article traite de l'évolution des résultats des études OPPIDUM de 2006 à 2008, c'est-à-dire depuis la mise sur le marché du générique du Subutex®, afin de mettre en évidence les conséquences concrètes de l'arrivée de ce générique sur les pratiques des patients sous ce MSO.

Le premier résultat majeur qui ressort de cette analyse est la diminution significative globale des doses utilisées de BHD depuis l'apparition de son générique, contredisant le 1<sup>er</sup> *indicateur de moindre efficacité* ressenti par ses usagers. En effet on observe d'une part la décroissance de posologie quotidienne par patient de 9,2+/-14,2 mg en 2006, à 8,3+/-5,2 mg en 2008 (p=0,02). D'autre part l'utilisation de BHD à des posologies supérieures à celles recommandées a aussi baissé de 6,2% en 2006 à 3% en 2008 (p<0,0001).

La deuxième information principale concerne le mésusage et montre une diminution significative de l'usage détourné de BHD par voie intraveineuse de 11,5% en 2006 à 8,1% en 2008 (p=0,002).

Aucune autre évolution significative d'utilisation de BHD ou co-consommation, notamment de psychotropes (benzodiazépines et antidépresseurs) n'est mise en évidence ici.

Enfin l'analyse rétrospective multivariée des résultats montre que la prise de BHD générique, par rapport à celle du princeps, est significativement associée au fait d'être jeune, d'avoir un certain niveau d'éducation (scolarisation > 8ans), une moindre utilisation d'héroïne et/ou de cocaïne, une moindre co-consommation d'alcool avec la BHD, et un moindre usage détourné de BHD par voie nasale (en « sniff »).

« La buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opiacés: une étude sur la substitution par les génériques menée en pharmacie d'officine ». Julians-Minou G, 2010. [96]

Cette étude menée par le CEIP-Addictovigilance de Toulouse (objet d'une Thèse de Pharmacologie puis publiée) a pour but de décrire l'évolution des caractéristiques des ordonnances de buprénorphine avant et après la mise en place du dispositif « Tiers payant contre génériques ». Ici, l'analyse rétrospective descriptive d'ordonnances de buprénorphine de 62 patients suivis dans 6 pharmacies de Haute-Garonne entre octobre 2007 et février 2008 a permis de différencier trois groupes de patients :

- Le groupe « générique » (n=13, 21%) englobe les patients sous générique pendant toute la période de l'étude (n=5), et ceux sous Subutex® en octobre mais passés et restés sous générique pendant les quatre mois suivants (n=8).
- Le groupe « Subutex®-générique-Subutex® » ou SgS (n=10, 16,1%) : patients ayant reçu d'abord le Subutex®, puis le générique, et revenus enfin au Subutex®, dont 8 sont restés sous générique pendant seulement un mois.
- Le groupe « Subutex® » concerne les 39 patients (62,9%) qui n'ont reçu que du Subutex® pendant les cinq mois.

Le premier résultat majeur va dans le sens de l'étude précédente : les patients appartenant au groupe « générique » ont des prescriptions de posologies de BHD significativement plus faibles (7,8 mg en moyenne) que ceux du groupe « Subutex® » (10,5 mg, p=0,05) (mais sont plus âgés contrairement à l'étude précédente).

Un deuxième élément intéressant ressort : parmi le groupe « Subutex® », 46% des patients en moyenne ont eu au moins un psychotrope codélivré, alors qu'ils n'étaient que 31% dans le groupe « générique » et 20% dans le groupe SgS (sans différence significative). Et cette coprescription de psychotropes a été continue dans un plus grand nombre de cas dans le

groupe « Subutex® » (34%) que dans les groupes SgS (22%) et « générique » (8%). Ces traitements étaient majoritairement (82%) des benzodiazépines ou apparentés (zolpidem, zopiclone), puis viennent les anxiolytiques non benzodiazépiniques, puis les neuroleptiques (en particulier la cyamémazine).

En résumé d'après cette étude, les patients traités en continu par un générique du Subutex®:

- seraient moins gravement pharmacodépendants aux opiacés que les patients maintenus sous Subutex® car ils reçoivent des doses de BDH qui tendent à être moins élevées.
- présenteraient moins de comorbidités psychiatriques et/ou un taux d'abus de psychotropes moins élevés que les patients qui restent sous Subutex®, plus nombreux à avoir un médicament psychotrope coprescrit en continu avec la BHD.

Et le passage du Subutex® à un de ses génériques, et inversement, d'un générique au Subutex®, ne s'accompagne pas d'une augmentation de la posologie de la BHD, suggérant que la substitution d'une spécialité de buprénorphine par une autre n'a pas déstabilisé le traitement de substitution chez les sujets présentant une dépendance majeure aux opiacés.

« Buprénorphine Haut Dosage : étude de 1836 patients sur 2 ans en Charente Maritime ».  
Beneytout Th, 2012. [30] (en cours de publication).

Cette thèse de Médecine Générale constitue le premier volet d'une large étude s'intéressant à la problématique de la faible proportion des génériques de la BHD sur le marché français, dirigé par le Pôle Recherche du département de médecine général de la faculté de Poitiers (notre travail représentant le deuxième volet). Elle repose sur une étude descriptive longitudinale, basée sur les données du régime général de l'assurance maladie de Charente-Maritime à l'exclusion des autres régimes, analysant les ordonnances de patients ayant eu une prescription de BHD en novembre 2009 et en novembre 2010.

En effet, concernant la posologie de BHD utilisée, on retrouve dans cette étude une Dose Quotidienne Moyenne (DQM) plus basse dans sa forme générique (5,79 mg/j) que dans sa forme princeps (9,89 mg/j), comme dans les études de l'OFDT et les études précédentes.

De plus, un « seuil de dose quotidienne » permettant de prédire la forme thérapeutique (générique ou princeps), égal à 6mg/j, sans éléments objectifs pour expliquer ce fait, a été mis en évidence dans cette enquête :

- au delà de 6 mg, la BHD est préférentiellement utilisée sous forme princeps.

- tandis qu'en dessous de 6mg, elle est surtout utilisée dans sa forme générique.

Concernant la coprescription, 31,9% des prescriptions de BHD (générique et princeps confondus) comportent ici un psychotrope, chiffre ramené à 22,2% si l'on prend en compte uniquement la coprescription de benzodiazépines, ce qui confirme dans tous les cas des doses de psychotropes plus élevées que dans une population non toxicomane. Les trois molécules les plus souvent prescrites dans cette étude sont le zopiclone, l'alprazolam, puis le bromazépam, et sont significativement plus prescrites en association avec la forme princeps de BHD (dans 2/3 des cas) qu'avec un générique.

Réunion du 17 Février 2011. Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes.

Cette commission s'est réunie afin de faire le point sur plusieurs études sponsorisées par les laboratoires commercialisant un générique de la BHD, non publiées, mais dont le protocole fut validé par l'Afssaps, et ayant toutes :

- un thème commun : « *étude en conditions de situations réelles de prescriptions, délivrances et mésusages de la BHD* ».
- une problématique commune : « existe-t-il une modification de l'usage, des effets indésirables, du mésusage, du détournement, de la pharmacodépendance des spécialités de buprénorphine après commercialisation des génériques ? »
- et des objectifs communs :
  - Mesurer les abus et mésusages liés à l'utilisation de la BHD (princeps ou générique).
  - Evaluer une éventuelle différence significative de fréquence de mésusages entre le Subutex® et la buprénorphine générique (selon les laboratoires).
  - Connaître les conditions de délivrance de la BHD et les difficultés éventuelles que les pharmaciens rencontrent pour la délivrance de BHD de façon générale et pour la substitution du Subutex® par la BHD générique.

Ainsi l'*étude Observationnelle EMABup* (Etude nationale prospective sur les Mésusages et Abus de la Buprénorphine princeps et générique auprès des Pharmaciens d'officine, de mars à novembre 2007, sponsorisée par ARROW) montre que l'introduction du générique n'a pas majoré les pratiques de mésusages. Au contraire les mésusages, abus, trafic sont de façon générale moins fréquents avec la BHD Arrow® qu'avec le Subutex®. Et ce sont plutôt les patients compliants, dans une dynamique de bon usage, qui se voient prescrire la buprénorphine générique ou qui acceptent la substitution.

*L'étude PRELUDE 1* (sponsorisé par MYLAN, ex-MERCK) met en évidence, sans préciser d'éventuelles significativités, un taux de mésusage plus bas avec les génériques (83%) qu'avec le Subutex® (87%). Notamment la coprescription de psychotropes est plus faible avec le générique qu'avec le Subutex® : 25% de coprescription de benzodiazépines avec la BHD vs 29% avec le Subutex®, et 10% vs 14% pour les antidépresseurs. Ensuite, aucune différence de comportement n'a été retrouvée entre les groupes générique et Subutex®, hormis pour le critère d'appartenance de la pharmacie à un réseau de soin : il y a plus de patients déviants hors réseau de soin. Enfin le principal obstacle à la substitution est l'acceptation du patient : 98% sont réticents à utiliser le générique.

*Le suivi national 2010 de la BHD réalisé par le CEIP-Addictovigilance et CRPV de Grenoble* confirme toutes ses tendances, c'est-à-dire l'absence d'augmentation de mésusage en tout genre, abus et trafic, depuis l'arrivée du générique du Subutex® et par son utilisation. Il ne relève aucun cas d'ordonnance falsifiée avec un générique. Concernant l'usage détourné de la BHD, il reste très important en « sniff » (générique et Subutex® confondus). Et même si le générique s'injecte moins, ce détournement existe aussi avec lui et peut être à l'origine de complications cutanées graves, en citant les cinq cas déclarés du CEIP-A de Nantes [74].

## **2. Synthèse.**

D'abord, d'après les rares témoignages des patients analysés dans la littérature, leur principal motif de défiance du générique du Subutex®, qu'ils l'aient essayé ou non, serait sa moins bonne efficacité que le princeps. Et pour compenser cette moindre efficacité, l'utilisation du générique serait à l'origine d'une augmentation de sa posologie (*1<sup>er</sup> indicateur*) pour arriver aux mêmes effets qu'avec le princeps, et d'une coprescription plus importante de médicaments psychotropes (*2<sup>ème</sup> indicateur*) pour palier aux effets de manque liés au syndrome de sevrage. Or aucun de ces deux indicateurs ne se vérifie en pratique, d'après les études précitées ; au contraire les conséquences observées de l'usage du générique contredisent les représentations et préjugés des patients réticents.

D'une part la posologie de BHD n'augmente pas avec l'utilisation du générique du Subutex®. A l'opposé la dose quotidienne moyenne de BHD est plus basse depuis l'arrivée de son générique [29], mais aussi et surtout significativement plus basse chez les usagers du

générique que chez les utilisateurs du princeps, dans ces études comme dans OPEMA 2010, l'étude nationale la plus récente (6,6 +/- 4,4 mg/j vs 10,0 +/- 7,2 mg/j,  $p < 0,001$ ) [78].

Ces résultats suggèrent que :

- Le générique de la BHD n'est pas moins efficace que le princeps dans la substitution aux opiacés puisqu'il est toujours utilisé à posologie plus basse que le princeps.
- les patients qui ne sont pas passés à un traitement continu par un générique du Subutex® présenteraient une pharmacodépendance aux opioïdes plus grave, plus difficile à prendre en charge, en corrélation à des doses plus élevées de buprénorphine.

D'autre part, l'utilisation du générique n'est pas non plus associée à une coprescription plus importante de psychotropes. Au contraire, dans cette population toxicomane où la consommation de médicaments psychoactifs est supérieure à celle de la population générale, des psychotropes sont plus souvent utilisés, et plus fréquemment coprescrits en continu, en association avec la forme princeps du Subutex® qu'avec ses génériques.

Ces résultats suggèrent que :

- Le générique de la BHD n'est pas moins efficace que le princeps dans la substitution aux opiacés puisqu'il nécessite moins de psychotropes en association pour palier aux effets de manque d'un éventuel syndrome de sevrage.
- Les patients qui sont restés sous Subutex® princeps présenteraient plus de comorbidités psychiatriques que ceux qui sont passés au générique en continu, compliquant leur prise en charge globale [81].

Le dernier résultat notable qui apparait est l'absence d'augmentation, voir la diminution globale du mésusage de la BHD (selon les pratiques), de ses abus et trafics, depuis l'arrivée de ses génériques et avec leurs utilisations, contrairement à ce que pouvaient préjuger les patients réticents.

On a vu notamment une diminution significative de l'usage détourné de BHD par voie intraveineuse depuis 2006, parallèlement à une franche augmentation de la pénétration de ce générique.

Et la tendance qui ressort globalement, sans forcément de significativité, est la suivante : les patients sous génériques, par rapport aux patients utilisant le Subutex® princeps, s'injectent moins leur MSO, le « sniffe » moins, prennent moins souvent des doses supérieures à celles prescrites, ont moins de chevauchements d'ordonnances non validés par le médecin, et moins de co-consommation de psychotropes (largement observé) et d'autres substances

psychoactives (moins d'alcool, de produits illicites, et d'autres opiacés que les patients sous princeps).

Toutes ses conséquences réellement observées liées à l'arrivée du générique du Subutex®, plus précisément l'absence d'impact néfaste sur la substitution aux opiacés lié à l'utilisation de ces formes génériques, c'est-à-dire l'absence de majoration de posologie, d'augmentation des mésusages et autres trafics, voir même leurs diminutions, suggèrent deux idées importantes à souligner.

D'une part ces observations infirment toutes les présomptions des usagers de la BHD qui découleraient, selon eux, d'un manque d'efficacité du générique par rapport au princeps. Elles récusent donc l'argument en lui-même de moindre efficacité du générique mis en avant par les patients, premier motif de leur réticence à l'utiliser.

D'autre part ces conclusions traduisent plutôt un impact positif de l'arrivée du générique du Subutex® avec, au-delà de la plus faible posologie qu'il paraît nécessiter, cette tendance aux moindres mésusages, abus et trafics qu'il semble susciter par rapport au princeps. Cela donnerait justement aux génériques un avantage sur la forme princeps Subutex®, et un atout majeur dans le traitement de substitution aux opiacés.

**III. ETUDE DE FAISABILITE : Enquête transversale quantitative auprès des patients vus en pharmacie.**

## A. Avant propos : la naissance de l'étude de faisabilité

### 1. Les résultats de l'étude de Beneytout.

La thèse de Thomas Beneytout dirigée par le Dr Binder, point de départ de notre réflexion, représente donc le premier volet d'une large étude s'intéressant à la problématique suivante : « pourquoi la buprénorphine est-elle si peu générique ? » Cette première étude [30], abordant le point de vue des prescripteurs de la problématique, aboutit aux résultats suivants :

La proportion moyenne de BHD délivrée sous forme générique est de 31,7%, avec une diminution significative entre 2009 et 2010 ( $p = 0,0008$ ).

Et les médecins qui avaient moins de 5 patients ont été significativement plus nombreux à prescrire au moins une fois de la BHD sous la forme générique que les médecins qui avaient 5 patients ou plus ( $p = 0,0012$ ).

La posologie moyenne de BHD augmente significativement avec le nombre de patients par médecin tant pour le générique que pour le Subutex.

De même cette posologie moyenne de BHD (générique ou princeps) double à partir du moment où le patient est suivi par plusieurs médecins, ou s'il se fournit dans plusieurs pharmacies : le nomadisme médical est donc un facteur d'augmentation de cette posologie.

Enfin la posologie moyenne de BHD générique délivrée, était significativement plus faible (de 41%) que celle de la BHD princeps, comme décrit plus haut.

Les proportions des médecins associant des psychotropes à la BHD augmentent significativement avec le nombre de patients substitués qu'ils suivent, de la même façon qu'en prenant en compte uniquement les benzodiazépines. Mais cette étude n'analyse pas l'éventuelle différence de proportion de coprescriptions de psychotropes avec la BHD princeps *versus* génériques de la BHD.

En conclusion, l'augmentation de la fréquentation des patients substitués s'accompagne chez le médecin prescripteur d'une augmentation des posologies moyennes de BHD prescrites, d'un moindre respect des recommandations concernant la coprescription des psychotropes, notamment des benzodiazépines, mais aussi, à un moindre degré, de la préférence à donner le princeps.

En effet les médecins les plus expérimentés dans ce domaine sont ceux qui suivent le plus de patients toxicomanes, et surtout les patients qui ont le plus de mal à gérer leur addiction, et

donc leur MSO : il est donc logique que se soient les patients aux posologies de BHD élevées qui rencontrent plus les médecins ayant d'avantage l'habitude de ces traitements. Cela est cohérent avec les études montrant une certaine adaptation des types de patients (selon quatre profils [89, 90, 91 et 92]) avec les types de médecin.

Pour les mêmes raisons, les médecins acceptant de nombreux toxicomanes substitués semblent recruter les patients plus en difficultés et les moins bien équilibrés au point de compléter plus souvent leurs prescriptions par une association avec les benzodiazépines non recommandée. De plus, rencontrant plus souvent des patients sous BHD, ils ont aussi logiquement plus souvent l'occasion de faire ces prescriptions problématiques.

Enfin ces médecins expérimentés prescrivent moins de génériques que leurs confrères. Or ce sont ces médecins expérimentés qui suivent la majorité des patients toxicomanes, principalement traités par BHD : cela expliquerait dans une certaine mesure la faible pénétration de la forme générique de la BHD. Mais pourquoi ces médecins expérimentés, à l'origine de la majorité des prescriptions de BHD, prescrivent-ils d'avantage le princeps que le générique ?

Ensuite ce sont aussi ces médecins expérimentés qui suivent les patients sous BHD les plus en difficultés, les plus pharmacodépendants. Et cette partie de la population toxicomane semble donc préférer le princeps au générique, mais pourquoi ? Et par extension, comme observé dans les études précédentes, pour quels motifs les usagers de la BHD en générale semblent-ils préférer son princeps aux génériques ?

L'étude de Beneytout n'apporte aucune réponse objective à ces interrogations, mais aboutit à deux hypothèses fondamentales pour la suite de la recherche.

La première est qu'il se dessine au final une convergence entre choix du princeps, posologies élevées, coprescriptions de psychotropes (notamment benzodiazépines) et mésusage. Et cette convergence s'observe essentiellement chez les prescripteurs ayant le plus d'expérience dans la prescription de BHD du fait d'une interaction médecin-patient où l'attitude du médecin face à la pression du patient serait déterminante.

La deuxième hypothèse qui ressort de cette étude est la suivante : le prescripteur n'est finalement pas véritablement maître de sa prescription de BHD. Ce n'est donc pas lui qui pilote le choix du princeps ou du générique :

- Soit c'est l'utilisateur qui, au vu des données actuelles de la littérature, semble préférer le princeps. En effet l'étude de Beneytout renforce l'idée que c'est le patient, avec

son conditionnement, qui impose au médecin et au pharmacien le choix du princeps de façon suffisamment convaincante pour que l'expérience du professionnel ne puisse s'y opposer.

- Soit il existe une problématique d'ordre biologique (biodisponibilité, récepteur, profil génétique...).

L'étude des usagers est donc l'étape suivante dans la recherche de l'origine de cette exceptionnelle faible part de BHD « générique »: c'est l'objet de mon étude.

## **2. Enquête de faisabilité en vue d'un projet d'étude nationale.**

D'abord, cette étude souffre a posteriori d'un certain manque de puissance, essentiellement lié à la petite taille de l'échantillon recruté, elle-même directement imputable à la participation trop moyenne des pharmaciens devant délivrer les questionnaires aux patients. Parallèlement, cette étude a suscité l'intérêt notable de plusieurs pôles de recherches universitaires dès qu'ils en eurent connaissance, suite au contact de leurs responsables afin de soumettre notre questionnaire en cours de réalisation à leurs critiques avisées.

Ainsi, après la récupération des questionnaires, dès les premiers résultats statistiques qui mirent en évidence de nombreuses tendances aussi nouvelles que pertinentes, mais souvent sans significativité suffisante, principalement par manque de représentativité de cet échantillon trop petit, nous avons décidé de faire de cette étude une enquête de faisabilité. Elle doit ainsi permettre d'orienter l'élaboration d'un protocole d'étude et d'un questionnaire, communs et validés à l'échelle nationale, en tirant des conclusions pertinentes de notre enquête :

- sur son fond, c'est-à-dire sur ses résultats statistiques proprement dits,
- et sur sa forme, en faisant ressortir ses points positifs et négatifs, matériels et méthodologiques, et les difficultés rencontrées en pratiques pour la réaliser.

Au terme de mon travail, l'objectif sera donc de réaliser une même étude (dont mon enquête serait le prototype) dans un maximum de régions avec mise en commun des résultats finaux afin d'obtenir une étude d'envergure nationale, abordant la problématique de l'exceptionnelle faible part de la forme générique de BHD utilisée, du point de vue des patients, encore trop peu étudiée aujourd'hui, et quasiment inexistante de la littérature. Les

facultés de médecines actuellement mobilisés pour l'enquête régionale commune sont Poitiers, Lille, Bordeaux, Reims, Nice, Tours, Besançon, Dijon, Rennes, Paris et Limoges.

## **B. Objectifs.**

Cette étude, qui s'intègre dans une démarche de santé publique, s'attache à comprendre les raisons pouvant expliquer la faible part de générique de la BHD, du point de vue du patient, c'est-à-dire en partant de l'hypothèse que ce serait l'utilisateur du MSO le « maître » de ce choix du princeps ou du générique (et non le prescripteur, d'après les données de l'étude de Beneytout) : on doit donc se demander quels sont les critères des usagers de la BHD qui leur font préférer le princeps ou le générique ?

Et partant du postulat que ces usagers ont globalement une préférence pour le princeps de la BHD (d'après les rares données de la littérature s'ajoutant à celles de Beneytout), on pourrait affiner notre question de recherche de la façon suivante : l'expérience ou la représentation des effets négatifs du générique de la BHD rapportés par les patients sont-ils les éléments déterminants de la préférence du princeps lors d'un traitement de substitution aux opiacés ?

L'objectif principal de mon étude est donc de mettre en évidence les origines et les critères de préférences des usagers pour le princeps, par la recherche et l'analyse :

- **d'un profil de patients réticents à utiliser ce générique**, en prenant en compte :
  - leurs caractéristiques socio-démographiques et environnementales.
  - leurs avis et/ou leurs expériences des médicaments génériques en général.
  - l'histoire de leur dépendance aux drogues, et leurs pratiques de consommations.
  - l'histoire de leur traitement de substitution aux opiacés, et leurs spécificités de prise de BHD, princeps ou génériques, notamment en mésusage(s).
  - et leurs coprescriptions médicamenteuses, notamment de psychotropes.
- **des causes mêmes de réticences des usagers à utiliser ce générique**, en distinguant :
  - **les causes a priori objectives**, basée sur l'expérience du générique de la BHD :
    - surtout **les effets ressentis, physiques ou psychiques**, vécus après la prise de la forme générique de la BHD (avec ou sans expérience comparative de la prise du princeps Subutex®). Cette

symptomatologie fonctionnelle, si elle n'est pas complètement objective (de par l'existence des représentations des génériques quels qu'ils soient, voir des médicaments en général), reste du domaine du « vécu », basée sur l'expérience d'une prise du générique de la BHD.

- mais aussi **l'opinion des usagers sur les aspects pratiques** de cette forme générique, eux totalement objectifs.
  - **des préférences alléguées** totalement **subjectives**, basées sur des idées reçues, des préjugés, des représentations des médicaments génériques en général, des génériques de la BHD en particulier, de patients n'ayant jamais essayé de générique du Subutex®.

A titre complémentaire, dans le cadre d'une enquête de faisabilité, l'objectif secondaire de cette étude est d'en faire ressortir et d'analyser :

- **ses forces et ses faiblesses**, de la méthodologie globale aux outils mêmes de l'étude, ici un « questionnaire patient » et un « registre pharmacien ». Ceci devrait mettre en évidence les orientations à prendre pour réaliser un « outil questionnaire » validé pour les prochaines enquêtes régionales communes constituant l'étude d'envergure nationale, dont le contenu sera orienté par les résultats mêmes de notre étude.
- **les difficultés rencontrées tout au long de sa réalisation**, par les différents acteurs de l'enquête : les miennes (pour sélectionner les pharmaciens, leur présenter l'étude et les faire participer, récupérer les documents...), celles des pharmaciens (pour présenter l'étude aux patients et les faire participer), et celles des patients eux-mêmes (pour remplir le questionnaire). Ce dernier objectif secondaire devrait ainsi permettre de faciliter le travail des acteurs des futures enquêtes régionales, notamment des chargés d'étude, et donc de favoriser la qualité de ce projet national.

### **C. Matériel et méthode.**

Il s'agit d'une étude quantitative transversale réalisée auprès de patients rencontrés dans 17 pharmacies de Poitou-Charentes (14 en Charente-Maritime et 3 dans les Deux-Sèvres). L'objectif étant de rechercher pourquoi les usagers de la BHD préfèrent sa forme princeps au générique, cette enquête est d'autant plus informative qu'elle les interroge directement, par

le biais d'un questionnaire proposé par le pharmacien lors de leur passage à l'officine pour une délivrance de BHD.

Les données de l'étude proviennent ainsi de deux documents d'enquête :

- un « questionnaire patient » essentiellement, remplis par l'utilisateur lui-même,
- et un « registre pharmacien », complété par le pharmacien délivrant la BHD à cet usager.

## **1. Matériel.**

### ***a) Le « questionnaire patient ». (Annexe 1)***

Il s'agit d'un questionnaire constitué de 70 items, dont 67 sont à réponses fermées (2 à 4 par item), 2 à réponses ouvertes (texte libre), et 1 associant ces deux modes de réponses. Il se conclut par un encadré proposant un éventuel commentaire en texte libre.

Les items à réponses fermées se remplissent en cochant une case, sachant qu'il n'y a qu'une réponse par item, donc une seule case à cocher (précisé au début du questionnaire). Ce mode de réponse a été choisi car il serait, d'après la littérature, celui limitant au maximum les biais, qu'ils soient liés à la personne interrogée (compréhension du mode de réponse, puis facilité, sécurité et rapidité du remplissage du questionnaire) ou à celle qui en recueille les données (aucune interprétation possible des résultats, et simplicité du recueil limitant le risque d'erreur).

Le questionnaire est présenté sous le format d'une double page A4, sur un recto, plié dans une enveloppe ouverte préimprimée, fournie avec lui.

Le questionnaire est codé, permettant au moment de l'analyse des résultats de confronter ses données à celle des « registres pharmaciens », tout en respectant l'anonymat du patient.

Il porte ainsi :

- un « *numéro pharmacien* » : il s'agit en fait d'une lettre de A à Q correspondant à la pharmacie l'ayant délivré,
- et un « *numéro patient* » qui doit être colligé par le pharmacien sur son registre au moment où il délivre ce questionnaire.

Enfin il peut être rempli soit à l'officine et remis en main propre au pharmacien dans l'enveloppe, cachetée (afin de respecter le secret des réponses du patient vis-à-vis du

pharmacien), soit emporté pour être rempli à domicile et renvoyé à l'aide de l'enveloppe préimprimée.

Le questionnaire s'est construit sur la hiérarchisation des principaux résultats d'études préexistantes, de sorte que chaque item peut être justifié par ces données de la littérature, présentées dans les généralités de notre travail en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> parties.

Les items 1 à 5 s'intéressent au contexte socio-démographique du patient, dont certains profils seraient plutôt contre l'utilisation des médicaments génériques en général [31, 34, 39, 40, 41, 42].

Les items 6 à 10 abordent l'histoire personnelle de la dépendance aux drogues du patient, à l'origine de sa pharmacodépendance aux opiacés, et dont le degré pourrait être corrélé à la forme générique ou princeps de son traitement en continu par BHD [95, 96].

Les items 11 et 12 examinent rapidement l'avis de l'usager de la BHD sur les génériques en général, sachant que l'opinion de l'ensemble de la population française est globalement favorable même s'il persiste toujours une certaine défiance [37, 38, 39, 40].

Les items 13 à 17 étudient la prescription de notre usager dont les caractéristiques sont reprises dans le « registre pharmacien » (type et posologie de BHD, coprescription de psychotrope, origine de l'ordonnance), ainsi que le nombre de prise par jour, abordant donc ici les problématiques de dose prise de BHD et de mésusage [29, 30, 96].

Les items 18 à 26 abordant l'expérience du Subutex® princeps, puis 27 à 35 celle de son générique, sont superposables dans leur construction :

- Les items 19 à 21 puis 28 à 30 étudient les mésusages les plus fréquents [29, 30, 93, 94, 95, 96].
- Les items 22 à 26 puis 31 à 35 évoquent les profils d'usage du MSO en général [89, 90], de la BHD en particulier [91]. Nous avons ainsi fait ressortir cinq représentations de la BHD qu'un usager est susceptible d'avoir de la littérature :
  - « un **produit de dépannage**,
  - un traitement de maintenance **comme un autre médicament**,
  - un traitement avec lequel je suis **normal**,
  - comme une drogue qui me fait aussi du **bien**,
  - un piège qui me fait du **tort** ».

Les items 36 et 37 évoquent la problématique de la proposition par le médecin ou par le pharmacien de la substitution du Subutex® par son générique. Cette substitution est en général mieux acceptée lorsqu'elle est proposée par le médecin [39, 40, 42], d'autant plus quand elle concerne les usagers de BHD et leur Subutex® [93, 94].

Les items 38 à 44 répertorient les causes subjectives de préférences du princeps de la BHD, c'est-à-dire les préférences alléguées du patient qui n'a jamais essayé ce générique [93, 94].

Les items 46 à 68 répertorient les causes objectives de préférences du princeps de la BHD, c'est-à-dire les causes pratiques de mécontentement de cette forme et les effets négatifs ressentis après son usage [93, 94, 95].

L'item 69 pointe l'éventuelle perfidie du patient réticent à utiliser le générique de la BHD au point de mentir pour obtenir la forme princeps.

L'item 70 évalue la facilité de remplissage du questionnaire.

Les items 27 et 45 sont redondants : au-delà de leur contenu informatif, ils permettent d'apprécier le degré de compréhension du questionnaire par l'utilisateur, et aussi de crédibilité et donc de validité de ses réponses.

L'encadré final permet de laisser un commentaire en texte libre à l'interrogé, quel qu'il soit.

#### ***b)     Le « registre pharmacien ». (Annexe2)***

Il s'agit d'un registre sur lequel le pharmacien collige des informations objectives concernant essentiellement la prescription de BHD du patient qui vient chercher son traitement. Il y a donc un registre par pharmacie participant à l'étude (soit 17 registres), sur lequel est préinscrit le « numéro pharmacie » : c'est en réalité une lettre, du A au Q, attribué au départ à chacune des pharmacies participante, et reporté sur chaque exemplaires du stock de questionnaires remis à la pharmacie correspondante.

Chaque ligne du registre correspond « au passage » d'un usager de BHD venu chercher son traitement à l'officine, qu'il participe à cette étude ou non (s'il refuse ou si elle ne lui est pas proposée).

Ainsi, même pour un patient à qui aucun questionnaire n'a finalement été délivré lors de son passage à l'officine pour sa délivrance de BHD, une ligne du registre lui correspond et doit

être remplie par le pharmacien afin de recueillir les mêmes informations le concernant que pour le patient à qui le questionnaire est délivré.

Chaque colonne correspond à un item, rempli par le pharmacien en cochant une case de la même façon que pour le questionnaire : une seule par item, sauf pour le 5<sup>ème</sup> item (coprescription de psychotropes) où 2 réponses sont possibles. Et les 1<sup>er</sup> et 4<sup>ème</sup> items doivent être complétés par un nombre manuscrit. Le pharmacien inscrit ainsi dans la :

- 1<sup>ère</sup> colonne : le numéro du **dossier remis** en manuscrit (de 1 à 220, nombre total de questionnaires déposés en pharmacie), correspondant au « numéro patient » préinscrit sur le questionnaire délivré à l'usager. Cette colonne pourra donc être non remplie ou cochée d'une croix, au niveau de la ligne correspondant au patient venu chercher son traitement mais pour lequel aucun questionnaire n'a été délivré (s'il refuse de participer à l'étude, ou si elle ne lui a pas été proposée).
- 2<sup>ème</sup> colonne : le **sexe** du patient.
- 3<sup>ème</sup> colonne : la **spécialité de BHD**, entre le Subutex® (princeps), son générique, ou la Suboxone®.
- 4<sup>ème</sup> colonne : la **posologie quotidienne** en manuscrit, qui est la dose quotidienne « prescrite » en mg.
- 5<sup>ème</sup> colonne : la **coprescription de psychotrope**, correspondant au(x) psychotrope(s) éventuellement prescrit(s) en association à la BHD, en précisant si c'est une benzodiazépine, et/ou un autre psychotrope, ou bien l'absence de cette association.
- 6<sup>ème</sup> colonne : la **prescription de médecin**, qui indique l'origine de cette prescription, par un médecin généraliste ou un médecin d'institution.
- 7<sup>ème</sup> colonne **questionnaire** : elle fait préciser au pharmacien :
  - soit le fait qu'il n'a pas sollicité le patient pour cette enquête (par omission, manque de temps...), sans en devoir préciser le motif : item « *non remis* ».
  - soit le choix déclaré du patient : item « *refusé* » si le patient ne souhaite pas participer à cette étude, ou bien « *rempli à l'officine* » ou « *emporté* » pour être rempli à domicile si le patient l'accepte.

Ce registre présente ainsi quatre intérêts majeurs :

- obtenir des données concernant les patients ne participant pas à l'enquête : soit car elle ne leur a pas été proposée, soit car ils l'ont refusé.

- agrandir la taille de l'échantillon portant sur les données du registre, en prenant en compte un plus grand nombre de patient que de questionnaires récupérés et analysés, augmentant la puissance des résultats pour cet échantillon.
- confronter les données des patients n'ayant pas participé à l'étude à celles des usagers plus compliants qui y ont participé, ou encore comparer chez les usagers qui ont participé les données de ceux qui ont rempli le questionnaire à l'officine, à ceux qui l'ont emporté à domicile.
- avoir deux sources de résultats concernant les patients qui rendront au final le questionnaire, pour certaines données : celles communes au registre et au questionnaire, dont la comparaison ne peut être qu'informative.

## **2. Méthodologie.**

### **a) Critères d'inclusions.**

#### **(1) *Pour les patients.***

Ont donc été inclus dans cette étude tous les patients :

- se présentant en pharmacie, dans une des 17 officines sélectionnées,
- pour la délivrance d'une spécialité pharmaceutique contenant de la Buprénorphine Haut Dosage, c'est-à-dire soit du Subutex®, soit un de ses génériques (quelque soit le laboratoire), soit du Suboxone®,
- et présentant l'ordonnance correspondante en cours, respectant le cadre réglementaire de prescription, c'est-à-dire les règles de prescription des stupéfiants (même si la BHD reste classée en liste I), et de délivrance.

Il n'existe donc dans cette étude aucun critère d'exclusion de patients.

#### **(2) *Pour les pharmacies.***

#### **Le choix d'une diffusion de notre enquête par l'intermédiaire de pharmacies :**

D'abord il tient au fait que l'objectif de toute étude est d'obtenir le plus grand échantillon possible (afin d'augmenter la puissance de l'étude), et sur une période la plus courte possible pour ce type d'enquête (pour des modalités pratiques, mais surtout pour réduire au

maximum cette période de recrutement afin de limiter les biais liés au nomadisme médical). Or les pharmaciens sont les professionnels de santé qui côtoient le plus les usagers de la BHD. Les études montrent par exemple que ces usagers rencontrent leur pharmacien 4 à 5 fois plus souvent que leur médecin prescripteur, notamment en raison des délivrances à 7 ou 14 jours.

De plus, la littérature témoigne d'une moindre participation des médecins à la diffusion d'études par rapport aux pharmaciens, notamment lorsqu'ils doivent y participer directement (ici pour collecter des informations sur un registre pour chaque patient souhaitant de la BHD, y compris ceux qui ne souhaiteraient pas participer à l'étude). Le principal motif qui ressort pour expliquer ce défaut de participation des prescripteurs serait le manque de temps.

Ainsi pour rencontrer le maximum d'usagers de BHD en un minimum de temps afin de leur proposer de participer à une étude, et pour une participation optimale, les pharmacies semblent être le meilleur mode de diffusion.

#### Le choix des pharmacies :

L'objectif étant d'obtenir le plus grand échantillon possible, recruté sur une courte période, il m'a fallu rechercher des pharmacies à « forte clientèle toxicomane », ayant connaissance de l'inégalité de répartition de prise en charge de ces patients, une réalité confirmée dans notre région après une simple enquête téléphonique auprès des pharmaciens de mon agglomération (la Rochelle). En effet si seulement 25% des médecins prescrivent 75% de la BHD en France [70], c'est aussi une minorité de pharmacies qui délivre la grande majorité des MSO (principalement de la BHD), inégalité difficile à chiffrer mais observée sur le terrain au cours d'une pré-étude, et dans la littérature : moins d'une pharmacie sur cinq côtoyait plus de 10 patients sous MSO par mois en 2010 [77].

Ceux sont d'abord **les médecins du Réseau Addiction Poitou-Charentes (RAP)**, à la forte activité d'addictologie, notamment en toxicomanie, ayant donc une relation privilégiée avec les pharmaciens délivrant des MSO (de par leurs règles de prescription et de délivrance) et connaissant ainsi les principales pharmacies à « forte clientèle toxicomane » en Charente Maritime et Deux-Sèvres, qui m'ont orienté vers ces officines, a priori les plus « actives » en termes de délivrance de MSO, et donc de BHD.

Puis dans un deuxième temps, **les pharmaciens** indiqués et rencontrés m'ont eux-mêmes orientés vers d'autres officines ayant selon eux une forte activité de délivrance de MSO.

Nous avons donc sélectionné pour cette étude les pharmacies les plus actives en termes de délivrance de BHD, dans le secteur du RAP, dont le choix a été orienté initialement par les médecins du réseau, puis sur le terrain par les pharmaciens eux-mêmes.

#### Le nombre de pharmacies sélectionnées :

Il dépend de la taille de l'échantillon souhaité au départ, et du nombre de patients interrogeables par pharmacies.

Les pharmaciens devant proposer l'étude aux patients jusqu'à épuisement de leur stock de questionnaires, notre évaluation s'est basée sur leur participation et non celle des patients.

Et souhaitant un échantillon d'une centaine de patients afin d'obtenir des résultats statistiquement exploitables, avec dans la littérature une participation des pharmaciens allant de 50% à 75% pour ce type d'enquête locale selon les études, il me fallait distribuer un minimum de 200 questionnaires sur la totalité des pharmacies.

Une pré-étude réalisée sur 5 pharmacies, évaluant aussi bien la qualité du questionnaire que la réalisation pratique de cette enquête (participation des pharmaciens, intérêt et participation éventuelle des patients, nombre de patients réguliers sous BHD par officine, questionnaires remplis à l'officine ou à domicile, puis ramenés ou postés...) m'a permis d'évaluer le nombre de patients potentiels par pharmacie dans notre secteur.

Orienté par ces données de la littérature (notamment de l'enquête nationale CEIP-AFSSAPS de 2010 [77]) et par cette évaluation sur le terrain (approximation basée sur ma pré-étude), nous ne pouvions prévoir plus d'une douzaine de questionnaires par pharmacies, afin d'éviter un biais pour les plus petites officines.

Ainsi, pour atteindre ce minimum impératif de 200 questionnaires disponibles en pharmacie (à raison de 12 questionnaires par officine), il fallait sélectionner et convaincre au moins 17 pharmaciens (atteignant ainsi un total de 204 questionnaires distribués aux pharmacies).

Ce nombre arrêté à 12 questionnaires par officine était initialement le même pour toutes les pharmacies pour éviter un biais de sélection, y compris pour les pharmacies ayant moins de 12 patients réguliers sous BHD, comptant sur de potentiels patients non réguliers, important sur les CDA touristiques de La Rochelle et Rochefort, notamment à cette période estivale débutante (mai-juin).

Puis se réorientant vers une « enquête de faisabilité », enquête d'autant plus informative que l'échantillon serait grand, nous avons réévaluer nos objectifs au cours de la réalisation de l'enquête (notamment devant la trop faible participation des pharmaciens) et déposer de

nouveaux questionnaires aux pharmacies le souhaitant, voir me le proposant spontanément : 8 questionnaires supplémentaires (par officine) furent proposés aux pharmacies ayant rapidement distribué leurs 12 premiers ; 2 pharmaciens acceptèrent, atteignant ainsi un **total de 220 questionnaires distribués à 17 pharmacies sélectionnées**.

***b) Période d'inclusion.***

C'est d'abord pour les délivrances maximales de 28 jours que nous avons donc dû élargir la période de distribution des questionnaires aux patients à une durée de 4 semaines. Cette période est en effet habituellement plus courte dans les (rares) études similaires, afin d'éviter le biais lié au « nomadisme ». Cette « large » période d'inclusion initialement arrêtée permettait ici d'annuler un biais de sélection (liées aux délivrances à 28 jours), mais aussi d'optimiser la distribution des questionnaires par les pharmaciens, et donc le potentiel de notre échantillon.

Puis devant la trop faible participation des pharmaciens objectivée à 28 jours, c'est-à-dire au terme de cette période d'inclusion prédéfinie, et dans un contexte de réévaluation des objectifs en cours d'étude, convertie en enquête de faisabilité, une prolongation d'une durée arbitraire de 7 jours a été décidée, partant du principe que :

- Les pharmacies motivées à forte clientèle mettraient peu de temps pour distribuer le reste de leurs questionnaires, ou leurs 8 questionnaires supplémentaires.
- Les pharmacies peu coopérantes, peu efficaces, ne feraient pas d'avantage sur une durée d'inclusion encore plus longue, qui de surcroît augmenterait les biais, et retarderait l'obtention des résultats.

**Une durée d'inclusion des patients de 35 jours** a donc été finalement arrêtée.

La date limite d'inclusion des questionnaires emportés pour être rempli à domicile, puis postés, n'a pas été prédéfinie au départ de l'étude, mais devait se baser sur la dynamique de réception de ces questionnaires par retours postaux.

**c) Protocole de l'étude.**

Pendant une période prédéterminée, **dès qu'un patient se présente à son officine pour une délivrance de BHD**, le pharmacien doit lui proposer de « *participer à une étude scientifique sur sa préférence éventuelle des différentes formes de Buprénorphine* », consistant à remplir un questionnaire (*Annexe1*), seul, et sous le couvert de l'anonymat.

Si le patient accepte, il a le choix :

- soit de remplir le questionnaire à l'officine puis de le glisser dans une enveloppe cachetée à remettre en main propre au pharmacien.
- soit de l'emporter et le remplir à domicile, puis de le poster à l'aide de l'enveloppe préimprimée fournie.

Le pharmacien doit ensuite **systématiquement** remplir son « registre pharmacien » (*Annexe 2*), qu'il est délivré ou non un questionnaire au patient, chaque ligne du registre correspondant au passage d'un usager à l'officine pour sa délivrance de BHD. Donc même si aucun questionnaire n'a été délivré à un usager, le pharmacien devra quand même compléter la ligne du registre lui correspondant, en précisant notamment :

- dans la dernière colonne le motif de non délivrance du questionnaire : « *refusé* » si le patient n'a pas souhaité participer à l'étude, ou « *non remis* » si le pharmacien n'a pas proposé l'étude au patient.
- et dans la première colonne, à la place du « numéro patient » du questionnaire : laisser cette colonne non remplie ou la cocher d'une croix.

Le pharmacien doit procéder ainsi pour chaque patient se présentant pour une délivrance de BHD, jusqu'à épuisement total de son stock de questionnaires.

Les questionnaires remplis à l'officine seront récupérés directement en pharmacie par le chargé d'étude, au terme de leur période de distribution prédéfinie. Le pharmacien remettra à ce moment là en main propre au chargé d'étude les questionnaires sous enveloppes cachetées et son registre dûment rempli.

Les questionnaires emportés et remplis à domicile, puis postés, sont reçus et stockés à l'adresse du Réseau Addiction Poitou-Charentes (RAP), et seront pris en compte jusqu'à une date limite d'inclusion qui sera définie en cours d'étude en fonction de la dynamique des retours postaux.

**d) Planification et déroulement de l'étude.**

Les courriers de présentation de l'étude (*Annexe 3*) ont été postés la 1<sup>ère</sup> semaine de mai 2013 (semaine 18) aux principales pharmacies présélectionnées.

La première prise de contact directe avec ces pharmacies s'est faite par appels téléphoniques la semaine suivante (semaine 19), me permettant de présenter l'étude plus avant (après le premier courrier), et de fixer d'éventuels rendez-vous avec les pharmacies acceptant a priori d'y participer.

Mon 1<sup>er</sup> passage à l'officine (J0 de l'étude) s'est déroulé la semaine qui suivit, entre le 14 et le 18 mai 2013 (semaine 20), et avait pour but :

- de déposer « en même temps » (sur la plus courte période possible afin d'éviter des biais de sélection), dans toutes les pharmacies participantes, les documents d'enquête, à savoir pour chaque officine :
  - Un registre pharmacien.
  - et douze questionnaires patients à distribuer aux usagers.
- de représenter l'étude (avec un 2<sup>ème</sup> courrier de présentation à l'appui, *Annexe 4*) en détaillant son protocole : comment présenter l'enquête aux patients, remplir et récupérer les documents.

Mon 2<sup>ème</sup> passage en pharmacie à J28 (semaine 24), terme théorique initialement prédéfini de la période de distribution des questionnaires aux patients, m'a permis :

- de récupérer comme convenu au départ les premiers documents remplis.
- de tirer un 1<sup>er</sup> bilan du déroulement de l'enquête : intérêt et participation des patients, participation et efficience des pharmaciens.
- de réévaluer en temps réel la durée d'inclusion des patients, c'est-à-dire de distribution des questionnaires, devant la trop faible participation des pharmaciens, et ainsi de réévaluer le stock de questionnaire par officine.
- de « relancer » et remotiver les pharmaciens les moins efficaces, en leur fixant une nouvelle date limite de distribution des questionnaires, sept jours plus tard (à J35).
- de déposer des questionnaires supplémentaires aux pharmacies les plus efficaces l'acceptant, c'est-à-dire celles ayant distribué leurs 12 questionnaires à J28.

Mon 3<sup>ème</sup> et dernier passage à l'officine à J35, terme définitif de cette période de distribution des questionnaires, m'a finalement permis :

- de récupérer la totalité des documents d'enquête: tous les registres pharmaciens, et les questionnaires a priori rempli à l'officine (*date limite d'inclusion des patients finalement arrêtée au samedi 22 juin, semaine 25*).
- de faire un 2<sup>ème</sup> bilan avec les pharmaciens au terme de l'enquête, en colligeant l'opinion globale des pharmaciens, et des patients par leur intermédiaire, sur la problématique de cette étude, sur notre enquête en particulier, et sur la qualité et la pertinence du questionnaire, afin de faire ressortir :
  - les difficultés avancées par les patients pour remplir le questionnaire.
  - et surtout les difficultés rencontrées par les pharmaciens pour réaliser cette étude en pratique, c'est à dire pour la présenter aux patients, remplir leur registre, et sur la faisabilité pratique du remplissage des questionnaires à l'officine.

Enfin les questionnaires reçus par la poste ont été *inclus jusqu'au Lundi 22 juillet 2013* (semaine 30), c'est-à-dire un mois après la date limite de distribution des questionnaires. Cette date limite d'inclusion des questionnaires fut donc arbitrairement arrêtée au regard de l'évolution décroissante des retours postaux.

#### **e) Traitement des données et analyses statistiques.**

Toutes les données recueillies, issues des registres et des questionnaires récupérés, ont été saisies manuellement sous forme de tableaux Excel, puis examinées par le logiciel d'analyses statistiques Epi info 7.

Afin de vérifier si une différence de pourcentage est statistiquement significative entre deux données, c'est-à-dire si l'on peut généraliser ce qui est observé sur cet échantillon à la population globale, un test du Chi<sup>2</sup> est effectué. L'hypothèse nulle de ce test est que les pourcentages observés ne sont pas différents. Si la « *p-value* » associée à ce test est inférieure à 0,05 (noté *p<0,05*) alors l'hypothèse nulle peut être rejetée et on pourra dire que les pourcentages sont significativement différents.

La comparaison des doses quotidiennes de Buprénorphine (comparaison de moyenne), entre princeps et générique, a été réalisée par un test non paramétrique de Mann-Whitney, la variable de dose quotidienne ne suivant jamais une loi normale.

## **D. Résultats.**

### **1. Descriptif global après récupération des documents d'enquête.**

#### ***a) Données issues des registres pharmaciens.***

Sur 220 questionnaires distribués en pharmacie, 149 ont été proposés aux usagers par le pharmacien, soit 67,7% des questionnaires mis à leur disposition : il s'agit d'une participation correcte des pharmaciens pour ce type d'enquête.

Notant que l'item « *non remis* » n'a été coché qu'une seule fois, cela laisserait supposer qu'au moins 70 questionnaires (« non utilisés ») n'ont pu être proposés par les pharmaciens par manque de fréquentation d'usagers de la BHD dans les pharmacies sélectionnées.

Sur 149 questionnaires proposés aux patients :

- 25 ont été remplis à l'officine (16,8%).
- 120 ont été emportés (80,5%) pour être remplis à domicile puis renvoyés.
- 4 patients seulement l'ont refusé, soit 2,7% des questionnaires proposés.

On observe donc une bonne disposition initiale apparente des patients, devant ce faible taux de refus immédiats, avec une franche préférence des patients pour remplir le questionnaire à domicile (plus de 4 usagers sur 5 ayant accepté de participer à cette enquête).

#### ***b) Données issues des questionnaires patients.***

Sur 145 questionnaires délivrés aux patients, seulement 65 ont été récupérés (44,8%), dont :

- 25 remplis à l'officine puis directement récupérés en pharmacie (38,5% des questionnaires récupérés).
- 40 emportés et remplis à domicile puis postés par les patients (61,5%).

#### ***c) Synthèse.***

La majorité des questionnaires récupérés et étudiés a été rempli à domicile, donc a priori dans les meilleures conditions, ce qui devrait donner de la fiabilité aux résultats qui en ressortent.

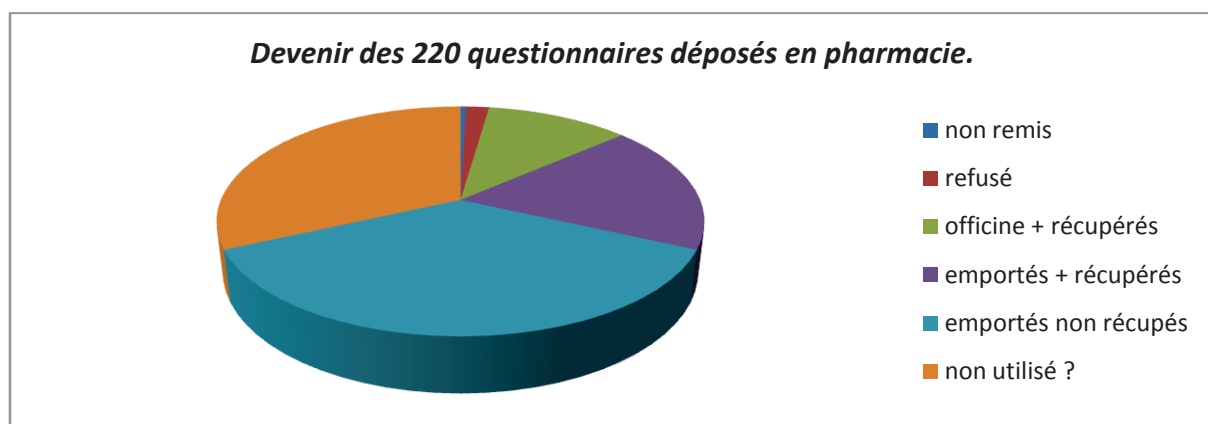
Tous les des questionnaires remplis à l'officine ont été récupérés, alors que seulement 1/3 des questionnaires emportés ont été récupérés : en effet seulement 40 des 120 questionnaires emportés pour être remplis à domicile ont été renvoyés, ou plus précisément sont parvenus au réseau RAP et ont pu être saisis.

Autrement dit 2/3 des questionnaires emportés (n=80) ont été perdus, ce qui représente une perte totale de plus de la moitié (55,2%) des questionnaires délivrés (n=145).

On en conclut donc que le remplissage des questionnaires en pharmacie est à privilégier, devant l'absence de perte de ceux remplis à l'officine, et surtout un taux de retour de questionnaires emportés à domicile beaucoup trop faible.

Le diagramme ci-dessous représente la répartition au terme de l'enquête des 220 questionnaires mis à disposition des pharmaciens initialement. On constate ainsi que :

- au final seul 29, 5% des questionnaires prévus ont été récupérés.
- en parti car 70 questionnaires n'ont pas pu être proposés par manque d'usager de la BHD se présentant dans les officines sélectionnées pour l'étude.



## 2. Etude descriptive du profil des patients rencontrés en pharmacie.

Il s'agit de l'analyse des données issues uniquement des registres pharmaciens, portant sur 150 usagers de BHD (149 a qui l'étude a été proposée, auquel s'ajoute un patient a qui elle n'a pas été présentée) rencontrés dans 17 pharmacies sur une période de 5 semaines.

74,5 % sont des hommes, 25,5% des femmes.

18,8% (n=28) venaient pour une délivrance du générique de la BHD, 68,7% pour du Subutex® (n=103), 6,7% pour du Suboxone® (n=10), avec ainsi 9 registres (6%) non remplis pour cet item. Donc à l'exclusion du Suboxone® et des lignes non remplis du registre, on retrouve

dans notre étude une proportion de 78,6% de patients prenant le princeps du Subutex®, contre 21,4% d'utilisateurs du générique.

La posologie moyenne prescrite est de 7,9 mg, avec un maximum prescrit de 32mg (pour un seul usager), et le plus faible dosage prescrit étant de 0,4 mg (pour seulement 2 patients).

Les doses quotidiennes prescrites les plus représentées sont : 16 mg (dans 18,3% des cas), puis 8mg (14,8%), 6 mg (9,9%), 2 mg (8,5%), puis 10 mg (7,8%), 12 mg et 4 mg (7% chacun).

16% des délivrances étaient accompagnées d'une prescription de benzodiazépine (61,5% des coprescriptions de psychotropes), 10% d'autres psychotropes.

Seulement 2 patients (1,33%) sont venus avec une prescription issue d'un médecin d'institution.

Enfin sur 150 usagers de la BHD rencontrés durant la période d'inclusion :

- notre étude n'a pas été présentée et le questionnaire proposé par le pharmacien pour un seul patient,
- 4 patients ont refusé l'étude (2,7%).
- 145 des usagers (97,3%) ont accepté d'y participer, mais seulement 25 en remplissant le questionnaire directement à l'officine, surtout des femmes ( $p=0,0039$ ), contre 120 usagers qui l'ont emporté pour le remplir à domicile.

En effet, en croisant les données concernant le devenir possible (refusé, rempli à l'officine ou emporté) des 149 questionnaires proposés, avec le profil des patients à qui l'étude a été proposée, un seul résultat significatif ressort : ce sont surtout les femmes qui remplissent le questionnaire à l'officine.

### **3. Etude descriptive du profil des patients n'ayant pas renvoyé le questionnaire.**

Ces données proviennent des registres pharmaciens, et concernent donc les patients inscrits comme ayant « *emporté* » le questionnaire à domicile pour le remplir, mais dont nous n'avons pas reçu les dits questionnaires.

Il s'agit du groupe « non rendus », constitué de 80 usagers, et présentant le profil suivant :

- 73,8% sont des hommes, 20% sont des femmes (sex ratio Homme/Femme de 3,69).

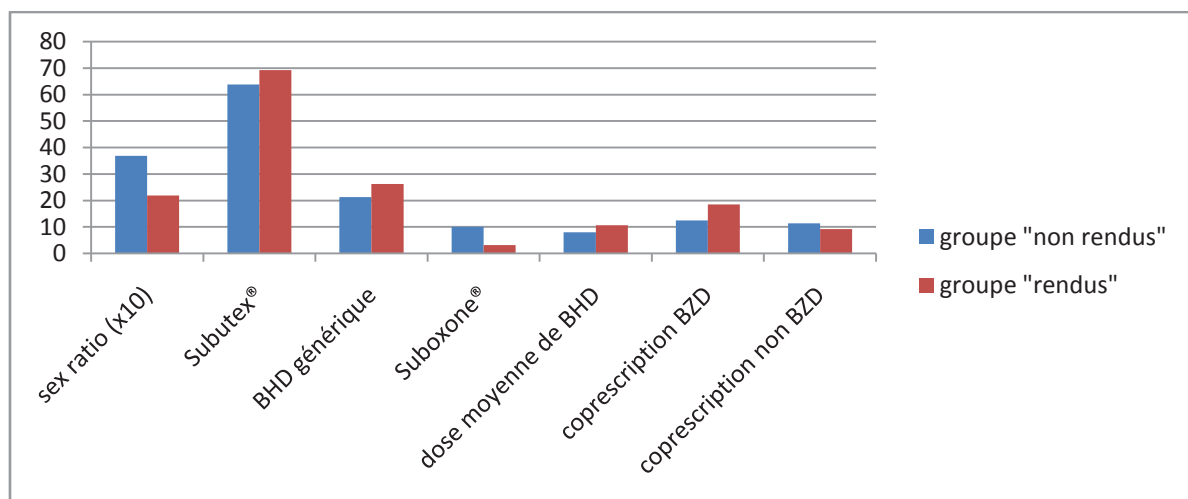
- venus pour une délivrance de Subutex dans 63,8% des cas, de générique dans 21,3%, et de Suboxone® dans 10% des cas.
- à posologie quotidienne moyenne de 8 mg (la plus haute à 24 mg (n=1), la plus basse à 0,4 mg (n=1), la plus représenté étant 16 mg (n=13, 16,25%)).
- avec une coprescription de benzodiazépine dans 12,5% des cas, d'autres psychotropes dans 11,3% (et aucun psychotrope dans 63,8%).

L'objectif est ensuite de comparer ce groupe de patient peu coopérants aux groupe « rendus », c'est-à-dire aux 65 patients plus compliants ayant rendu leurs questionnaires (25 à l'officine et 40 renvoyés par la poste). Afin que l'ensemble des informations à confronter proviennent de la même source, nous utiliserons les données issues des registres pharmaciens pour comparer les deux groupes.

Voici donc les données issues des registres pharmaciens pour le groupe « rendus » (n=65) :

- 67,7% sont des hommes, 30,8% sont des femmes (sex ratio Homme/Femme de 2,19).
- Venus pour une délivrance de : Subutex=69,2%, générique=26,2%, suboxone=3,1%
- A posologie quotidienne moyenne de 10,6 mg (max 32 mg (n=1), min 0,4 mg (n=1), la plus représenté étant 16 mg (n=13, 20%)).
- Avec une coprescription de benzodiazépine dans 18,5% des cas, d'autres psychotropes dans 9,2% (et aucun psychotrope = 60%).

Comme le montre l'histogramme ci-dessous, représentant la répartition comparative en pourcentage (et sex ratio multiplié par 10) des usagers n'ayant pas renvoyé le questionnaire (en bleu) aux usagers l'ayant rendu (rouge) pour chacune des données du registre, aucune différence significative ne ressort entre leurs deux profils, notamment sur la proportion de formes princeps ou générique de la BHD dans chacun des groupes.



Enfin, ce recueil de données met avant tout en évidence des registres incomplètement remplis, témoins d'une participation qualitative moyenne des pharmaciens.

#### 4. Etude descriptive du profil des patients ayant rendu le questionnaire.

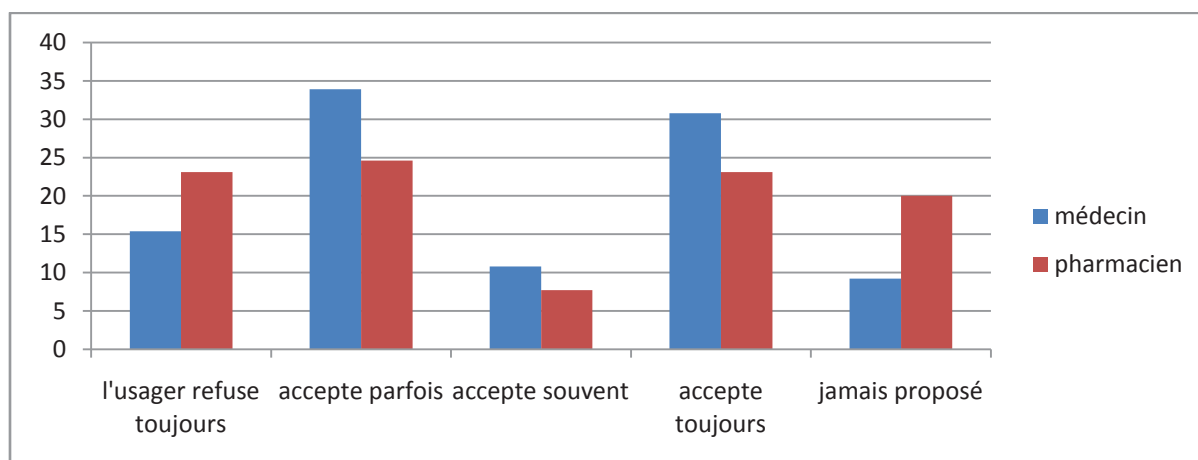
Nous étudierons donc à partir de là uniquement les données issues des questionnaires.

L'échantillon final de 65 usagers de la BHD est constitué de 70,8% d'hommes contre 29,2% de femmes, de 38,5 ans d'âge moyen, la majorité vit seul (55,4%), a un emploi déclaré (53,9%), et ne bénéficie pas de la CMU (50,2%).

L'âge moyen du début de leur dépendance aux opiacés est de 22,5 ans. Cette consommation régulière d'héroïne ou d'opiacés date de plus d'un an pour la grande majorité (81,5%) des patients interrogés. Mais seul 69,2% sont totalement sevrés, et 29,2% avouent consommer encore de temps en temps : ainsi presque un tiers des usagers de notre étude sont hors AMM pour la prescription de leur BHD.

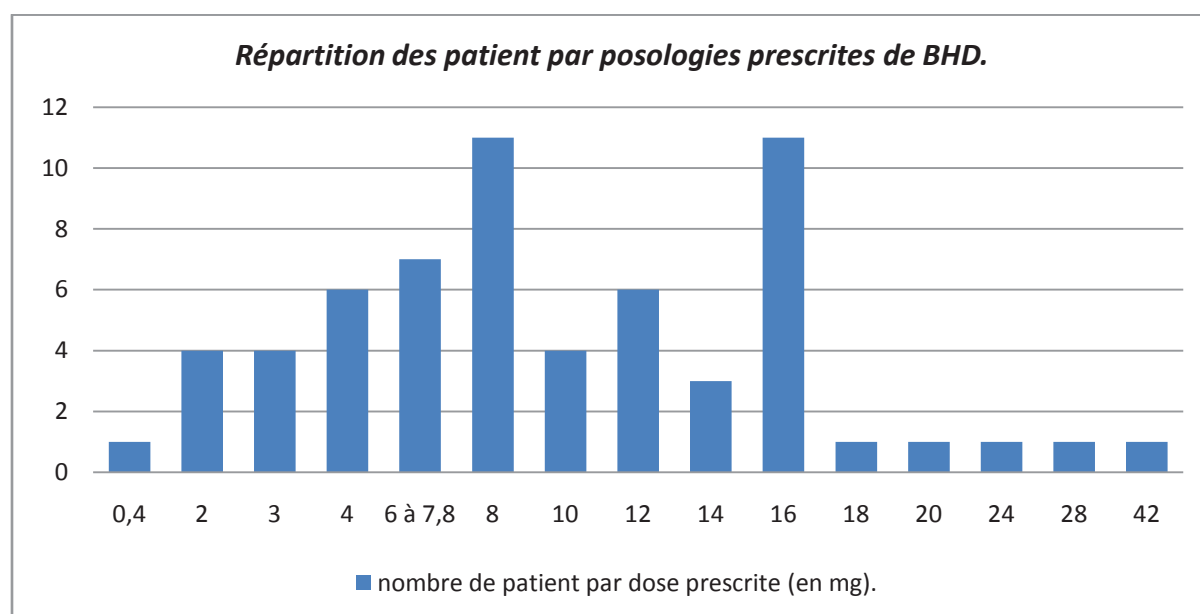
56,9% ont déjà injecté des drogues, et 10,8% l'ont fait dans le dernier mois. Ils ont presque tous consommé de la cocaïne, dont un au cours du dernier mois: seul 3,1% n'en ont jamais consommé.

Les médicaments génériques en général sont globalement mieux acceptés par ces usagers lorsqu'ils sont proposés par leur médecin que par le pharmacien, comme représenté sur l'histogramme ci-dessous. Et l'opposition de principe au générique est faible (15,4% avec le médecin) mais plus marquée avec le pharmacien (23,1%).



La prescription d'un générique de la BHD concerne 29,2% des usagers de notre enquête (n=19) contre 61,5% pour son princeps Subutex® (n=40), et 3,1% du Suboxone® (n=2).

La posologie quotidienne moyenne prescrite est de 10,3 mg, avec une dose maximale prescrite de 42 mg/j selon le patient (pour n=1), la dose minimale de 0,4 mg (n=1), les posologies les plus représentées sont 8 mg et 16 mg dans 16,9% des cas (n=11) pour chacune de ces doses.



55,4% des usagers prennent le traitement en plusieurs prises par jour.

Et 49,2% prennent un psychotrope associé, sachant que :

- 56,9% n'ont pas précisé lequel
- 29,2% prennent au moins une benzodiazépine,
- 13,9% prennent au moins un autre psychotrope qui n'est pas une benzodiazépine.

L'ordonnance du jour de l'utilisateur a été faite par son médecin traitant dans 90,8% des cas, par un autre médecin généraliste libéral dans 6,1% des cas, et par un médecin d'institution pour 3,1% (n=2) d'entre eux.

Concernant le Subutex® : 96,9% des usagers interrogés ici ont déjà utilisé ce principe (un seul ne l'a jamais essayé, et tous le connaissent), parmi lesquels 60% l'ont déjà sniffé, 21,5% l'ont déjà injecté, et 56,9% s'en sont déjà procuré hors pharmacie (23,1% dix fois et plus).

Concernant le générique de la BHD : 76,9% des usagers ont déjà utilisé ce générique (et tous le connaissent également), parmi lesquels seulement 29,2% l'ont déjà sniffé, 9,2% l'ont déjà injecté, et 17% s'en sont déjà procuré en hors pharmacie (3,1% dix fois et plus).

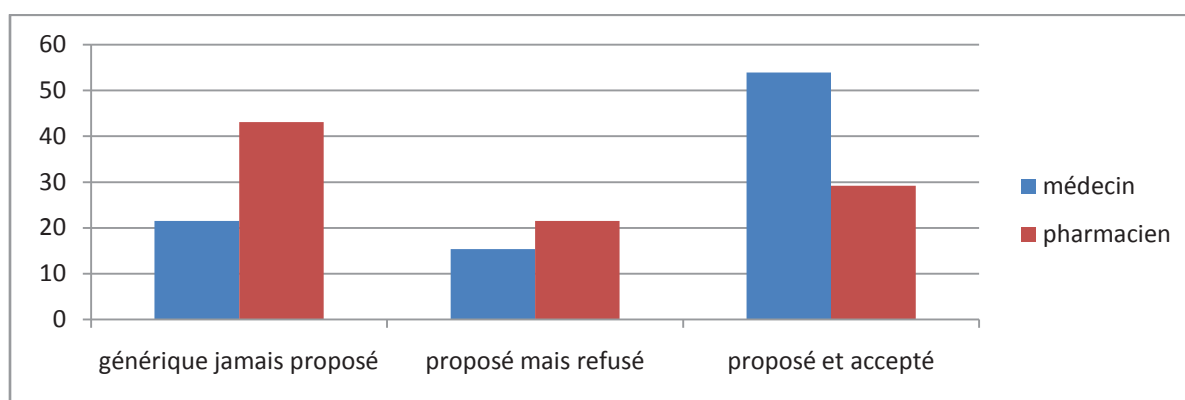
#### Proposition de la substitution par un médecin :

A l'exception de l'utilisateur n'ayant jamais essayé le princeps, 21,5% des usagers sous Subutex® ne se sont jamais vu proposer le générique par un médecin. Mais dans les cas où le médecin l'a proposé, 53,9% l'ont déjà essayé alors que 15,4% l'ont toujours refusé.

#### Proposition de la substitution par un pharmacien :

A l'exception de l'utilisateur n'ayant jamais essayé le princeps, 43,1% des usagers sous Subutex® ne se sont jamais vu proposer le générique par un pharmacien. Mais dans les cas où le médecin l'a proposé, 29,2% l'ont déjà essayé alors que 21,5% l'ont toujours refusé.

*Diagramme représentant la répartition comparative en pourcentage de patients en fonction de leur réponse à la proposition de la BHD générique par le médecin ou le pharmacien.*



On constate donc que la substitution du Subutex® par son générique est d'avantage proposée par le médecin que par le pharmacien, et qu'elle mieux acceptée lorsqu'elle est proposée par le médecin que par le pharmacien.

### **5. Etude comparative des groupes « générique » versus « Subutex® ».**

A partir des données de l'item 13 du questionnaire (systématiquement confirmé par la 3<sup>ème</sup> colonne du registre), nous avons pu analyser séparément puis comparer le profil des patients prenant actuellement le générique (groupe « générique », n=19), à celui des usagers sous Subutex® (groupe « Subutex® »), ainsi que leurs représentations de la BHD, dans sa forme princeps comme sa forme générique.

#### Concernant le profil des groupes « générique » et « Subutex® » :

Les usagers du groupe « générique » sont plus jeunes (35,5 ans vs 40,5), leur addiction a débutée discrètement plus tard (22,5 ans vs 20,5). Ils sont plus nombreux

- à consommer actuellement de l'héroïne (42,1% vs 27,5%, différence non significatif),
- et consomment d'avantage de cocaïne : ils en ont tous pris, 5,3% en ont consommé dans le dernier mois ; alors que dans le groupe Subutex® : 5% n'en a jamais pris, et aucun n'en a pris dans le dernier mois (mais non significatif).

Les usagers du groupe « Subutex® » :

- s'injectent plus des drogues en général, environ deux fois plus (autrefois 40% vs 22,2%, et encore actuellement 12,5% vs 5,6%) ; d'ailleurs seuls 47,5% n'ont jamais injecté (vs 72,2% pour le groupe « générique »), sans différence significative.
- refusent plus les médicaments génériques en général que le groupe « générique » (seul 5,3% de refus systématique), notamment quand c'est proposé par le pharmacien (30% de refus) que par le médecin (17,5%).

La posologie moyenne de BHD est plus basse pour le groupe « générique » (9,36 mg, médiane à 4 mg) que pour le groupe « Subutex® » (11,3 mg, médiane à 10 mg), sans différence significative.

A propos du mésusage :

- **La BHD est prise en une seule fois** par 47,4% du groupe « générique » contre seulement 35% du groupe « Subutex® », sans significativité.
- **La prise de BHD en « sniff »** est plus importante avec la forme princeps qu'avec le générique : respectivement 68,4% vs 52,6% dans le groupe « générique », et 55% vs 20% dans le groupe « Subutex® », sans significativité. Le groupe « générique » sniffe d'ailleurs plus que le groupe « Subutex® », de manière non significative.
- **La prise de BHD en injection** est aussi non significativement plus importante avec la forme princeps qu'avec le générique : respectivement 15,8% vs 5,3% dans le groupe « générique », et 25% vs 10% dans le groupe « Subutex® », qui est donc ici un plus grand injecteur que le groupe « générique », sans significativité.
- **La coprescription de psychotrope** est aussi importante dans le groupe « générique » (47,4% des cas, 36,9% prenant au moins une benzodiazépine) que dans le groupe « Subutex® » (52,5% des cas, 30% prenant au moins une benzodiazépine).
- **La procuration de BHD hors pharmacie** est significativement plus fréquente avec le Subutex® princeps qu'avec le générique (notamment pour le groupe « générique » avec  $p=0.009$ , et  $p=0.016$  pour le groupe « Subutex® »).

### Concernant leurs représentations des formes princeps et génériques de la BHD :

Il n'y a pas de différence significative entre la représentation de la BHD générique par le groupe « générique » et la représentation de son princeps par le groupe « Subutex® ».

Les deux groupes ont les mêmes représentations de la BHD princeps.

Mais leur opinion sur la BHD générique est significativement différente. Ainsi pour le groupe « générique », le générique est

- « un traitement de maintenance » à 68,4% (vs 20% pour le groupe « Subutex® »,  $p=0,0088$ )
- « un traitement avec lequel je suis normal » à 62,3% (vs 27,5% pour le groupe « Subutex® »,  $p=0,044$ ).

### **6. Etude comparative des groupes « générique » versus « reSubutex® ».**

En croisant les données de l'item 13 dont la réponse est « l'ordonnance d'aujourd'hui est une prescription de **Subutex®** » (61,5% des cas,  $n=40$ ), avec les données de l'item 27 dont la réponse est « **j'ai déjà** utilisé la Buprénorphine Générique », on obtient un échantillon de 30 usagers (groupe « reSubutex® ») ayant été traité par le générique de la BHD puis revenu à son princeps Subutex®, représentant 75% des patients actuellement sous Subutex®.

On peut également obtenir cet échantillon directement en répondant à l'item 45.

### Concernant la comparaison des profils des groupes « générique » et « reSubutex® » :

Elle est superposable à la comparaison des groupes « générique » et « Subutex® », les groupes « Subutex® » ( $n=40$ ) et « reSubutex® » ( $n=30$ ) ayant le même profil de base.

### Concernant leurs représentations des formes princeps et génériques de la BHD :

La comparaison des représentations de chacun des groupes sur leur traitement respectif (représentation du groupe « générique » sur la BHD générique et du groupe « reSubutex® » sur la BHD princeps) montre:

- des résultats superposables, avec pour chacun cette notion de « traitement de maintenance comme un autre traitement » (à 68,4% pour GNR et 60% pour reSubu), « traitement avec lequel je suis normal » (63,2% et 86,7%), mais pas véritablement un « produit de dépannage » (21,1 et 33,3%).

- mais aussi des spécificités pour le groupe « reSubutex® » (sans différence significative): « une drogue qui fait du bien » (à 23,3% vs 10,5%), et surtout « un piège qui me fait du tort » pour la moitié de ses usagers (50% vs 31,6% pour le groupe « générique »).

Puis si l'on compare les représentations qu'a le groupe « générique » de son traitement, la BHD générique, aux représentations qu'il a du princeps, les résultats sont superposables : les usagers du génériques ont donc les mêmes représentations de la BHD princeps que de son générique.

Et si l'on compare enfin les représentations qu'a le groupe « reSubutex® » de son traitement, la BHD princeps, aux représentations qu'il a du générique, les résultats montrent des différences parfois très significatives.

Le princeps est ainsi pour les usagers du groupe « reSubutex® » :

- « un traitement de maintenance » (à 60%, vs 26,7% pour le groupe « générique »,  $p = 0,019$ ).
- « un traitement avec lequel je suis normal » (à 86,7%, vs 30%,  $p=0,00003$ ).
- « un piège qui me fait du tort » (à 50%, vs 20% pour le générique,  $p=0,03$ ).

Mais pour ce groupe « reSubutex® », le princeps n'est pas significativement plus que le générique « une drogue qui me fait du bien » (23,3% vs 10%,  $p=0,29$ ), et encore moins « un dépannage » (33% vs 40%).

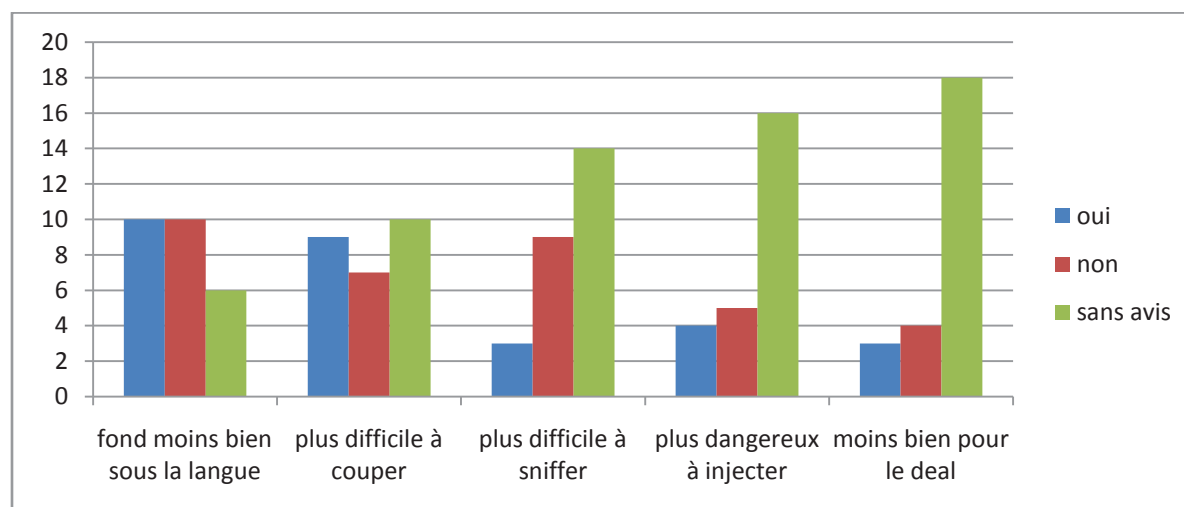
## **7. Etude de l'expérience et du ressenti du groupe « reSubutex® » après l'utilisation de la BHD générique.**

Afin de déterminer les motifs qui ont poussé certains usagers de la BHD générique à revenir au princeps, nous avons étudié leur expérience et ressenti après l'utilisation de ce générique, pour en faire ressortir les critères négatifs.

### **Concernant le caractère pratique d'utilisation de la forme générique de la BHD :**

76,7% des usagers du groupe « reSubutex® » trouve la BHD générique moins pratique que le princeps, pour les raisons évoquées dans l'histogramme ci-dessous. Et un seul le trouve plus pratique.

Ce graphique représente la répartition du nombre d'utilisateurs du groupe « reSubutex® » ayant répondu « oui », « non », ou « sans avis » pour chaque caractéristique pratique d'utilisation du générique de la BHD, proposé dans le questionnaire, issue de données de la littérature.



Deux arguments pratiques négatifs ressortent : 33,3% ont noté une moins bonne fonte sous la langue avec le générique, et 30% l'ont trouvé plus difficile à couper que le princeps.

Toutes les « autres raisons » personnelles recueillies en texte libre font références soit:

- au côté pratique du générique de la BHD: « goût », « trop pâteux en bouche », « plus difficile de séparer un 8 mg en 4 », « en injection ça fait plus mal à cause de l'amidon »,
- à son efficacité : « je ne me sentais pas pareil », « pas les mêmes effets que le subutex », « moins d'effet que le subutex, complètement différent », « sensation de manque ».
- à sa tolérance : « allergie », « démangeaisons », « fortes céphalées »,
- Autre : « habitué au subutex », « comme pour la drogue, on est accroc à un produit et à un nom », « subutex reste le subutex : générique = mauvaise copie ».

#### Concernant l'efficacité de la forme générique de la BHD :

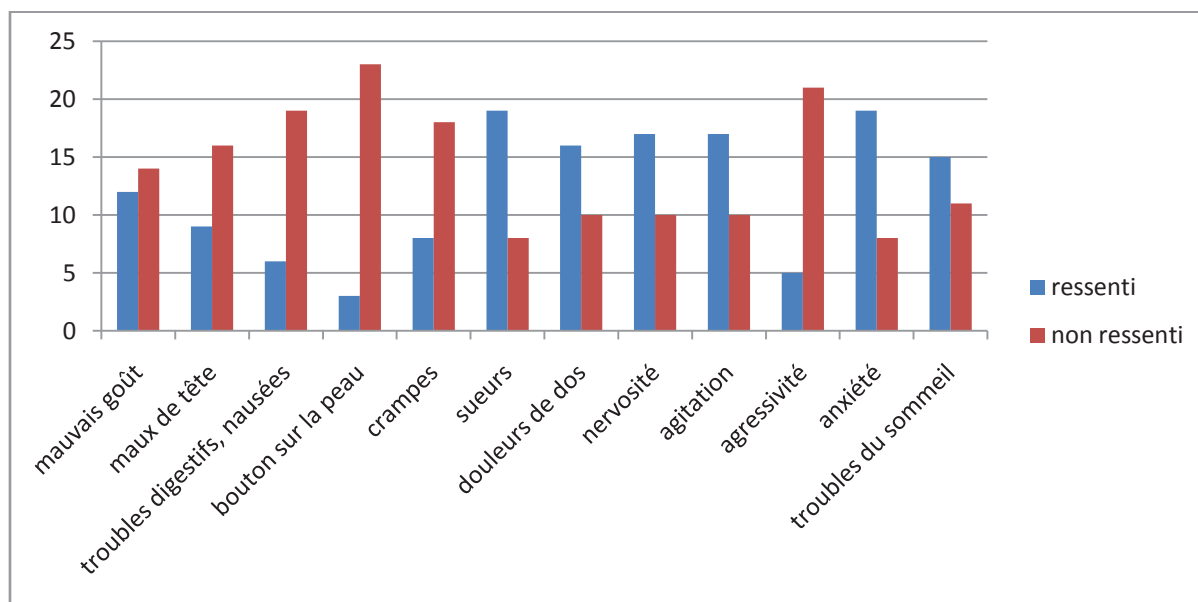
63,3% des usagers du groupe « reSubutex® » indique avoir « ressenti que la Buprénorphine Générique était moins efficace pour la substitution ». 30% ne l'ont pas ressenti.

A l'item « j'ai eu des signes de manque » : 63,3% ont répondu « oui », « non » à 23,3%.

A l'item « j'ai dû augmenter la dose » : 43,3% ont répondu « oui » autant que « non ».

### Concernant la tolérance de la forme générique de la BHD :

Le graphique ci-dessous représente la répartition du nombre d'utilisateurs du groupe « reSubutex® » ayant ou non ressenti les effets indésirables proposés dans le questionnaire, issue des données de la littérature, témoignant d'une moins bonne tolérance de la forme générique de la BHD.



Les principaux signes cliniques de moindre tolérance du générique par rapport au princeps ressortent ainsi : 63,3% des utilisateurs se plaignent de sueurs et d'anxiété, 56,7% de nervosité et d'agitation, voir agressivité (16,7%), 53,3% de dorsalgies, 50% de troubles du sommeil, 40% d'un mauvais goût, 30% de céphalées, 26,7% de crampes, 20% de nausées et troubles digestifs, 10% d'éruption cutanée (10%).

Les « autres inconvénients » recueillis en texte libre sont :

« allergie type œdème de la face », « crises de tremblements », « nez qui coule ».

### Concernant l'item 69 :

L'item « Il m'est arrivé d'inventer ou d'exagérer les inconvénients du générique pour obtenir du Subutex® » peut être analysé de la façon suivante :

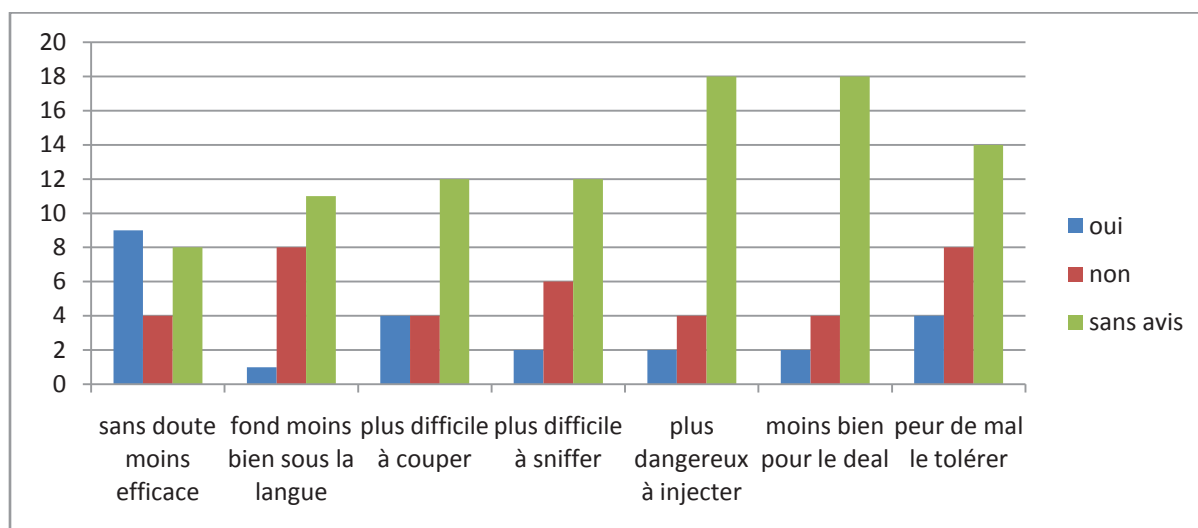
| Réponse à l'item 69          | « oui »     | « non » |
|------------------------------|-------------|---------|
| Echantillon total (n=65)     | 9,2% (n=6)  | 69,2%   |
| Groupe « générique » (n=19)  | 10,5% (n=2) | 68,4%   |
| Groupe « Subutex® » (n=40)   | 10% (n=4)   | 67,5%   |
| Groupe « reSubutex® » (n=30) | 13,3% (n=4) | 83,3%   |

Ainsi 6 patients ayant répondu au questionnaire avouent avoir déjà inventé ou exagéré les inconvénients du générique pour obtenir du Subutex® : 2 prennent actuellement le générique, 4 sont sous Subutex® après avoir été sous générique.

Donc 1 usager sur 10 a déjà eu recours à cette pratique quel que soit son traitement actuel.

## 8. Etude des préjugés sur la BHD générique des usagers l'ayant refusé.

Les résultats sont présentés dans l'histogramme ci-dessous, représentant la répartition du nombre de patients ayant répondu « oui », « non », ou « sans avis », aux items proposés dans le questionnaire (en abscisse) évoquant les principaux motifs de réticence à l'utilisation du générique de la BHD retrouvés dans la littérature.



La réponse « sans avis » est surestimée ici car seuls les patients ayant toujours « refusé la BHD générique par principe » auraient du répondre : mais au vu de l'effectif des réponses, la majorité des patients qui ont complété le questionnaire ont répondu en précisant a priori « sans avis » au lieu de ne rien répondre s'ils n'avaient effectivement pas refusé ce générique par principe. Cependant cela ne biaise pas la représentativité du comparatif « oui/non » des réponses, et donc la validité des données qui en ressortent.

## 9. Faisabilité du remplissage du questionnaire.

Elle ressort des données du dernier item du questionnaire, que l'on peut analyser ainsi :

| « j'ai rempli ce questionnaire... » | « facilement » | « pas facilement » | « difficilement » |
|-------------------------------------|----------------|--------------------|-------------------|
| <i>Echantillon total (n=65)</i>     | 76,9%          | 6,2% (n=4)         | 1,5% (n=1)        |
| <i>Groupe « générique » (n=19)</i>  | 68,4%          | 15,7% (n=3)        | 0%                |
| <i>Groupe « Subutex® » (n=40)</i>   | 80%            | 2,5% (n=1)         | 2,5% (n=1)        |

Ce questionnaire a donc été rempli facilement selon les usagers. Seuls 4 patients (3 prenant le générique et 1 le princeps) ne l'ont pas rempli facilement, et un seul (prenant le Subutex®) l'a trouvé difficile à remplir.

#### 10. Commentaires libres du questionnaire.

Voici tous les commentaires en texte libre du dernier encadré du questionnaire prévu à cet effet, telle quel, uniquement classé par thème.

##### **Le Subutex est plus addictif qu'une drogue :**

*« Je ne peux plus vivre sans Subutex°. J'aimerais pouvoir m'en passer. J'appelle cela la drogue de l'état (facile à prouver !) »*

*« Je suis sous 16 mg de Subutex° depuis plus de 7 ans déjà et j'ai consommé maintes drogues. Le Subutex° est la seule chose dont je n'arrive pas à me défaire. »*

*« Le traitement n'est pas comme une drogue mais je suis quand même dépendante de lui psychologiquement, comme une toxicomane malheureusement. »*

*« Le Subutex° m'a réellement aidé mais devient un piège dont il est difficile de s'extirper. En espérant que ces informations puissent vous aider. »*

##### **Différences objectives SUBUTEX princeps vs GNR :**

###### **En faveur de la buprénorphine générique :**

*« La buprénorphine fond plus vite que le Subutex° avec le même effet. »*

*« Au début j'étais au Subutex° il y a 10 ans. Maintenant je prends la buprénorphine générique depuis 2 ans car je trouve avec la buprénorphine le sevrage est plus facile que le Subutex°. »*

*« Le générique est au goût plus facile que le Subutex° à faire fondre sous la langue les effets sont identiques. Pour le suboxone je me sens de mieux en mieux. Tous les effets ressentis avec le générique e ou le Subutex° passent de jours en jours. »*

**En faveur d'un générique en particulier :**

*« Je prends le générique MYLAN car la marque TEVA me rend malade. Les effets ressentis viennent lors du changement de dosage c'est pourquoi il est difficile de l'arrêter rapidement lorsqu'on a des obligations quotidiennes. Si vous souhaitez je reste à votre disposition pour répondre à d'autres questions. »*

*« Je trouve que la buprénorphine d'un laboratoire à un autre change. J'ai eu des maux de tête avec un certain laboratoire. »*

**En faveur du Subutex :**

**Efficacité :**

*« J'ai commencé mon traitement au suboxone et le trouve très bien. J'ai utilisé le buprénorphine générique et le Subutex° qu'en dépannage. Je trouve le générique moins bien et moins efficace. »*

*« Le générique ne procure pas la sensation de bien-être et de repos. »*

*« Avec le générique j'étais en état de manque. Peut-être qu'il aurait fallu augmenter la dose ? »*

*« Aujourd'hui le Subutex° sous la langue m'apporte de ne plus jamais boire d'alcool, de ne plus fumer de haschich, rien de mauvais pour ma santé. Le Subutex° étant écœurant je n'abuse pas, en revanche, le générique plus agréable, j'en abusais. »*

**Tolérance :** *« La buprénorphine me met de mauvaise humeur même si je ne suis pas en manque. »*

**Mieux pour le deal et le sniff :** *« Je prenais le Subutex° lorsque j'étais encore dans le milieu du deal lorsque je sniffais. Aujourd'hui j'ai repris une vie sociale et ne je sniffe plus du tout. La buprénorphine générique me convient donc complètement. »*

**Pas de différence entre le princeps et le GNR :**

*« Cela fait 5 ans que je suis sous médoc de substitution les 2 premières années sous Subutex° et les 3 dernières sous buprénorphine. Il a juste fallu un petit temps d'adaptation à mon corps pour qu'il réagisse pareil avec la buprénorphine de 3-4 jours. »*

**Différences subjectives : a priori sur le générique :**

*« Je pense que le générique est moins efficace que le Subutex°. De plus j'y suis habitué depuis des années et je n'aime pas le changement. »*

*« Pour moi les médicaments de substitution (Subutex° et méthadone) ne doivent pas être délivrés en générique parce que rien que le fait de savoir que c'est du générique cela agit moins bien au niveau du mental chez le patient parce qu'on se dit que ce n'est pas pareil. »*

**Intérêt des patients pour cette étude :**

*« Il serait intéressant de pouvoir, par la suite, lire votre thèse. Je vous souhaite bon courage dans votre travail. »*

**Justifications des consommations de MSO :**

*« Je ne prends qu'un cachet par semaine, le week-end, simplement pour ne pas avoir envie d'opiacés. En plus, cela ne m'arrive qu'à cette époque de l'année, au sortir de l'hiver, et cela dure 2-3 semaines par an. »*

*« Mes problèmes dans mon travail ont fait que je prenne d'autres médicaments et aussi que j'ai augmenté le dosage de Subutex° alors que j'étais en baisse de dosage de 6 mg, je suis revenu à 16 mg. »*

*« Actuellement je suis à la Méthadone Gélules 16 mg et ca fait 2 ans et demi que je n'ai pas touché à l'héroïne !! Et a rien d'autre d'ailleurs. »*

**Un traitement sans fin:**

*« A long terme c'est usant pas assez de suivi pour s'en sortir. »*

*« Je suis à 6 mg de Subutex° et je veux finir avec ma prescription. »*

**E. Discussion.**

**1. Premières conclusions de l'étude.**

**a) La participation des pharmaciens.**

Elle peut être évaluée à deux niveaux : quantitativement par le nombre de questionnaires proposés aux patients, et qualitativement par la qualité de remplissage de leurs registres.

Au niveau quantitatif, leur participation reste moyenne. Sur 204 questionnaires déposés au départ, seuls 114 (55,9%) ont été proposées aux patients au bout des 28 jours prédéfinis initialement, une trop faible efficience des pharmaciens nous poussant à prolonger cette période de distribution des questionnaires.

Puis après la relance à J28, sur 220 questionnaires finalement déposés, 149 questionnaires ont été proposés aux patients par les pharmaciens, soit 67,7% de la totalité des questionnaires mis à leur disposition, ce qui reste une participation moyenne des pharmaciens, mais hétérogène. En effet :

- 7 des 17 pharmaciens ont délivré tous leurs questionnaires, soit 41,2%.
- 6 pharmacies (35,3%) ont en proposées au moins 6, soit plus de la moitié,
- 4 en ont délivré moins de 6 : donc 23,5% en ont proposé moins de la moitié.

On note aussi une progression de 11,8% de la participation des pharmaciens entre J28 et J35, après cette relance qui semble ainsi indispensable pour motiver les pharmaciens, et surtout pour leur rappeler l'étude en cours. Par exemple, une relance téléphonique à la moitié de la période d'inclusion pourrait être à considérer pour les enquêtes futures.

On peut tout de même s'interroger sur l'origine de l'importance des questionnaires non distribués (32,3%), pas uniquement imputable au manque de coopération des pharmaciens. En effet un minimum de 12 questionnaires par pharmacie a été délivré, y compris aux petites officines côtoyant moins de 12 patients réguliers sous BHD, comptant sur d'éventuels patients irréguliers. Mais finalement aucune d'entre elles n'a réussi à délivrer ses questionnaires ne serait-ce qu'à la totalité de leurs patients réguliers, comme d'autres pharmacies plus prometteuses d'ailleurs. Rappelons que seul 41,2% des pharmacies n'a délivré tous ces questionnaires.

Nous avons donc probablement surestimé le nombre potentiel d'usager de BHD par officine pouvant participer à l'étude. Il faudrait ainsi pour les prochaines études distribuer moins de questionnaires par officines mais à un plus grand nombre de pharmacie. Ou bien sélectionner uniquement les pharmacies très actives en délivrance de BHD, moins nombreuses, mais en leur délivrant plus de 12 questionnaires chacune.

An niveau qualitatif, la participation des pharmaciens reste également moyenne, leurs registres n'ayant pas été aussi bien remplis qu'escompté.

En effet trop d'items non pas été complétés sur ces registres, desservant de nombreuses données. Ainsi seuls six registres sur dix sept ont été remplis sans aucune erreur ni omission, l'oubli le plus fréquent concernant la colonne des « coprescriptions de psychotropes ».

D'autre part, l'item « *non remis* » a été coché une seule fois, pour lequel d'ailleurs toutes les informations concernant le patient ont été complétées sur le registre, montrant bien la compliance de ce pharmacien. Cette situation s'étant vraisemblablement présentée plus d'une fois en réalité, comme me l'ont confirmé plusieurs pharmaciens eux-mêmes lors de la récupération des documents, on suspecte que la majorité des pharmaciens qui n'ont pas remis le questionnaire au patient, quel qu'en soit le motif, n'ont pas rempli le registre (et donc l'item « *non remis* ») comme ils auraient dû le faire (même a posteriori en cas d'oubli), comme pour tout patient se présentant pour une délivrance de BHD. Et d'après le témoignage de certains pharmaciens, ils ne l'ont pas rempli soit par omission, soit ne voulant pas prendre la peine de remplir toute la ligne correspondante à ce cas (par manque de temps, de coopération...).

Nous pourrions tenir le même raisonnement pour l'item « *refusé* », 4 refus seulement sur 149 questionnaires (a priori) proposés aux usagers paraissant exceptionnellement faible, émettant un doute sur la forte participation initiale des patients. D'autant plus que la ligne du registre n'a été complétée complètement qu'une fois sur les quatre refus. Mais aucune confession de pharmacien n'a confirmé cette suspicion concernant les questionnaires refusés.

On peut donc noter que lorsque le questionnaire n'a pas été délivré au patient (par omission du pharmacien ou refus du patient), le pharmacien n'a pas toujours pris le temps de colligé les informations du patient correspondant sur le registre. Cela remet en cause le bien fondé de cette spécificité de notre méthodologie, à prendre en compte pour les prochaines études. Car en effet, il n'existe aucun moyen de vérifier la véracité du nombre de questionnaires « non remis » ou « refusés », si ce n'est se fier à la franchise et à la coopération des pharmaciens.

On peut enfin faire deux remarques concernant le refus des questionnaires par les usagers :

- Trop peu nombreux, et avec des informations relevée qu'une fois sur seulement quatre refus, aucun profil significatif de patient ayant refusé de participer à l'étude n'a pu être établi.
- Il aurait été intéressant de pouvoir faire préciser sur le registre les motifs de participation à l'étude, pouvant orienter les prochaines enquêtes.

***b) La participation des patients.***

La participation des usagers de la BHD à cette enquête reste moyenne. Devant l'intérêt témoigné aux pharmaciens après la présentation de l'étude, et la bonne disposition initiale apparente avec ce faible taux de refus immédiat de 2,7%, on pouvait s'attendre à un retour plus important des questionnaires. En effet moins de la moitié (44,8%) des questionnaires délivrés aux patients ont été collectés, car seulement un tiers des questionnaires emportés à domicile ont été récupérés (perte que nous avons envisagé mais à moindre mesure), alors qu'aucune perte de questionnaires remplis à l'officine n'a été relevé ici, et ne semble possible dans l'absolu. Deux points fondamentaux sont alors à considérer quant à la participation de patients à l'étude.

D'une part, la possibilité d'emporter les documents pour les remplir à domicile devait au départ favoriser la participation des patients, le fait de remplir le questionnaire à l'officine pouvant être plutôt un frein à leur coopération pour de multiples raisons :

- la volonté de ne pas « s'éterniser » dans la pharmacie au moment de la délivrance de leur MSO, raison souvent avancée par les pharmaciens, expliquant que l'utilisateur a l'impression que tous les clients présents à ce moment là connaissent le motif de sa venue, à l'origine d'une gêne allant jusqu'à la honte. L'appréhension de cette stigmatisation desservirait donc le remplissage du questionnaire en pharmacie, d'autant plus si le patient doit le remplir dans l'officine à laquelle il se rend régulièrement pour cette délivrance.
- l'imprévu de cette proposition, parfois mal vécu chez ces usagers vivant souvent dans « l'anticipation », vestige de leurs (anciennes) habitudes de toxicomane, devant toujours palier à l'imprévu et anticiper le manque, afin d'en éviter son syndrome.
- le défaut de motivation pour remplir le questionnaire au moment de la délivrance de leur traitement, où l'attention du patient est canalisée par cette délivrance de BHD et l'idée d'en prendre, séquelle du conditionnement dans leur (ancienne) dépendance.
- ou simplement le manque de temps à ce moment là, quel qu'en soit l'origine.
- ou la gêne que peut procurer ce remplissage « en présence » d'une tiers personne.
- ou enfin les freins que peuvent représenter les modalités pratiques liées à l'officine (manque de place, ou d'endroit pour s'asseoir, pour s'isoler, et donc manque d'intimité, de calme...).

On peut d'ailleurs noter qu'un seul des questionnaires rempli à l'officine comporte un commentaire en texte libre, observation qui appuie chacune des raisons évoquées pouvant expliquer le frein que peut représenter le remplissage du questionnaire en pharmacie.

D'autre part, si cette possibilité d'emporter les documents (largement adoptée dans cette enquête, plus de 4 fois sur 5) pour les remplir à domicile devait favoriser la participation des patients, et y a véritablement contribué ici dans une certaine mesure (61,5% des questionnaires récupérés ont été remplis à domicile), elle a peut-être également desservi leur coopération (expliquant que 2 questionnaires emportés à domicile sur 3 n'ont jamais été renvoyés, représentant une perte totale de plus de la moitié (55,2%) des questionnaires délivrés), et cela pour deux raisons :

- soit l'utilisateur savait pertinemment à l'avance qu'il ne remplirait jamais ce questionnaire, et l'a juste accepté pour « faire plaisir » au pharmacien, pour couper court à toute argumentation de ce dernier, ou encore pour faire bonne figure, sachant que le pharmacien ignorerait s'il ne le remplissait pas. Mais cela permettrait de donner l'image d'un patient coopérant vis-à-vis du pharmacien, bénéfique pour lui en cas de problème futur, notamment avec son MSO (avance d'un boîte, chevauchement...). Il s'agirait ici d'une acceptation « intéressée » de l'étude, dont la disposition apparente est caduque, surestimant la participation des patients.
- soit l'utilisateur avait véritablement l'intention de remplir le questionnaire à domicile, et de le renvoyer, mais n'y a finalement pu penser, l'a égaré, ou l'a renvoyé trop tard, sans parler des pertes éventuelles liées au service des postes. Le remplissage à l'officine évite tous ces facteurs de risque de non récupération du questionnaire.

Un remplissage des questionnaires à l'officine doit donc être privilégié pour les études à venir, s'assurant a priori dans ce cas de la récupération de la totalité des documents délivrés. Mais il faudra prendre en compte dans cette nouvelle méthodologie les freins que peuvent entraîner un remplissage à l'officine, exposés précédemment, pour ne pas risquer de diminuer la participation des patients liée à la perte éventuelle de ces usagers.

On notera enfin que le seul critère du profil des usagers significativement associé au fait de remplir le questionnaire à l'officine est le fait d'être une femme ( $p=0,0039$ ).

***c) Profil des patients n'ayant pas renvoyé leurs questionnaires.***

En faisant corréler le codage présent sur les questionnaires récupérés et saisis (lettre correspondant à la pharmacie et « numéro patient ») avec celui retranscrit sur les registres pharmaciens, nous avons pu déterminer quels questionnaires n'ont pas été récupérés, en l'occurrence renvoyés, les 25 questionnaires remplis à domicile ayant été récupérés en main propre. Autrement dit, grâce aux registres, nous avons pu retrouver et analyser les données correspondant aux 80 usagers qui n'ont pas renvoyer leurs questionnaires, sur les 120 emportés à domicile.

Cette analyse des données a permis d'étudier le profil des ces 80 patients peu compliants (groupe « non rendus »), et de le comparer au profil des 65 patients coopérants (groupe « rendus ») dont les questionnaires ont été récupérés (25 remplis à l'officine, et 40 remplis à domicile puis renvoyés). L'objectif est donc ici de rechercher des différences significatives entre le profil des patients du groupe « non rendus » et celui du groupe « rendus », pour mettre en évidence d'éventuels facteurs prédictifs de non compliance des usagers à la participation d'une telle étude, en cas de différence significative retrouvée.

Il ne ressort finalement aucune différence significative entre le profil de ces deux groupes d'usagers, contrairement à ce qu'on pouvait présager, même si des tendances apparaissent, notamment sur la répartition des formes princeps ou générique de la BHD. On remarquera en effet :

- une proportion d'hommes plus importante dans le groupe « non rendus », mais non significatif.
- Une proportion de générique de la BHD plus faible (21,3%) dans le groupe « non rendus », que dans le groupe « rendus » (26,2%), résultat que l'on attendait mais dont la différence est loin d'être significative ( $p=0,55$ ).
- et de façon moins prévisible, on observe dans le groupe « rendus » une posologie moyenne de BHD plus élevée (10,6 mg vs 8 mg pour le groupe « non rendus ») et une coprescription de psychotropes plus fréquente, notamment de benzodiazépine (18,5% vs 12,5%).

Malgré ses différences, l'absence de significativité, probablement imputable à la trop petite taille de notre effectif, ne nous permet pas jusque là de tirer de conclusion sur d'éventuels critères prédictifs de moindre participation des usagers, même si la part de générique de BHD est plus faible dans le groupe « non rendus », faisant penser que les usagers prenant le princeps seraient moins coopérants à participer à une telle étude.

**d) Validité des données des patients ayant rendu leurs questionnaires.**

Si les données du groupe « non rendus » ne peuvent être issues que des registres pharmaciens, celles du groupe « rendus » peuvent être issues soit des registres, soit des questionnaires récupérés, les données du registre étant également présentes dans le questionnaire (en dehors de l'origine de la prescription).

Cette double source de données pour le groupe « rendus » a donc permis de comparer ces informations rapportées par les pharmaciens (issues des registres), aux mêmes informations rapportées par les usagers (issues des questionnaires). Cette confrontation de données issue de chacun des documents d'enquête, et concernant au final les 65 patients véritablement inclus, de par le retour de leur questionnaire, permet :

- de vérifier la cohérence des principales données de l'étude.
- d'évaluer la crédibilité et la véracité de certaines informations fournies par l'utilisateur, en les comparant à celles du pharmacien.

Mais il est impossible de savoir quelles données (celles du registre *versus* questionnaire) sont exactes en réalité, ne pouvant accorder plus de crédit aux réponses du pharmacien qu'à celle du patient. On pourrait suspecter un manque de franchise, plus ou moins conscient, dans les réponses des usagers. Aussi les données du registre sembleraient plus fidèles à la réalité, basées sur les données objectives d'une ordonnance pour la plupart, colligées par un pharmacien a priori plus compétent qu'un patient dans le relevé d'informations concernant les caractéristiques d'une prescription. Cependant de nombreux registres n'ont pas été suffisamment bien remplis, présentant trop de lacunes, diminuant le crédit apporté initialement à ces professionnels de santé.

Après une analyse comparée, on constate que ces données de bases (sexe du patient, type et la posologie de BHD prescrite, coprescription de psychotrope, qualité du prescripteur) issues des registres sont superposables à celles issues des questionnaires, même si la coprescription de psychotropes semble moindre lorsqu'elle est rapportée par les pharmaciens (avec une coprescription de benzodiazépine dans 18,5% des cas, et 9,2% pour d'autres psychotropes, dans les registres pharmaciens) que par le patient (29,2% pour les benzodiazépines; et 13,9% pour d'autres psychotropes, dans les questionnaires). Mais :

- ses différences de coprescriptions de psychotropes entre ces deux sources ne sont pas significatives, comme les autres paramètres comparés.

- et ses variations de taux de coprescriptions entre ses deux sources peuvent être majorées d'une part par le défaut de remplissage des registres (qui prédomine justement pour cet item), d'autre part par la prise par ces usagers de psychotropes n'apparaissant pas sur cette ordonnance (majorant les données des questionnaires).

L'absence de différence significative entre les données majeures issues de chacun des deux documents d'enquête fiabilise notre méthodologie, et donc nos résultats, pour deux raisons. D'abord elle montre qu'il existe une cohérence entre les données du registre pharmacien et celles du questionnaire, ce qui apporte du crédit au matériel de notre étude.

Ensuite elle prouve que les patients qui ont accepté de participer à l'étude, et rendu leurs questionnaires, ont répondu avec sincérité et franchise (contrairement aux préjugés de nombreux pharmaciens), ce qui apporte un réel crédit à leurs réponses, et donc aux données du questionnaire, pierre angulaire d'une enquête essentiellement basée sur l'interrogatoire direct des usagers de la BHD.

## **2. Confrontation des principaux résultats aux données de la littérature.**

### ***a) Profil de l'ensemble des patients rencontrés en pharmacie au cours notre étude.***

On retrouve donc ici un profil des usagers de la BHD superposable à celui de l'enquête OPEMA 2010 [78], en termes de sex ratio, de posologie quotidienne moyenne de BHD (7,9 mg contre 8,8 +/- 6,6 mg dans OPEMA 2010), ou d'origine de la prescription.

La proportion de générique de BHD est nettement plus faible dans notre échantillon initial (18,8%) que dans OPEMA 2010 (34%), mais rejoint tout à fait le chiffre de 20% avancé par la dernière étude 2012 de la Mutualité française [97], chiffre le plus récent retrouvé dans la littérature.

Deux raisons expliquent cette divergence des données de la littérature (de 34% à 20%) : la méthodologie des études et l'année de recueil de ces données sont différentes. Rappelons en effet que les enquêtes OPEMA sont des études multicentriques et nationales, menées sur 4 semaines par le réseau des 13 CEIP-Addictovigilance, OPEMA 2010 rassemblant au final les observations relatives à 1 394 patients. Alors que les données de vente et de remboursement exploitées par l'observatoire du médicament de la Mutualité Française sont issues de la base de données IMS à jour à juin 2012, et concernent donc les prescriptions de

la totalité de la population française, et donc de tous les patients sous BHD (échantillon plus grand et étude descriptive plus récente). Ainsi, notamment devant la baisse rapidement progressive de la part de BHD générique ces quatre dernières années, OPEMA 2010 est trop ancienne pour servir de référence pour ce la proportion de générique de BHD par rapport au princeps, voir obsolète, mais uniquement pour cette donnée.

La coprescription de psychotropes (26%) semble ici largement inférieure aux chiffres retrouvés dans la littérature (35% dans OPEMA 2010). Mais si l'on détaille ces résultats, les 16% de coprescriptions de benzodiazépines retrouvés dans notre étude sont en effet inférieurs au taux de 23% qui ressort d'OPEMA 2010, mais sans différence significative ( $p=0,054$ ). Et cette différence est encore moins significative ( $p=0,52$ ) entre les 10% de coprescriptions de psychotropes autres que des benzodiazépines ici, et les 12% dans OPEMA 2010. De plus cette différence non significative de coprescription de psychotropes, plus faible dans notre enquête, pourrait s'expliquer par le défaut de remplissage du registre par les pharmaciens, dont les lacunes prédominent justement au niveau de l'item « coprescription de psychotrope », ainsi sous-estimée dans les registres, et donc dans notre étude.

En conclusion, le profil de l'ensemble des patients rencontrés en pharmacie au cours de notre étude est conforme aux données de la littérature, notamment au profil qui ressort des enquêtes OPEMA, seules études en médecine ambulatoire étudiant les pratiques des usagers de MSO, ainsi qu'aux données de l'Etude 2012 de la Mutualité Française.

#### ***b) Profil des patients ayant rendu le questionnaire.***

Parmi les principales données du profil des usagers qui ressortent de notre questionnaire, l'âge moyen (38,5 ans) correspond à celui retrouvé dans OPEMA 2010 (38,2 ans), tout comme le sex ratio (2,42 dans notre étude *versus* 2,28 dans OPEMA 2010), la proportion d'usagers vivant en couple (55,4% *vs* 57% dans OPEMA 2010), ayant un emploi déclaré (53,9% *vs* 52%), l'âge moyen du début de leur dépendance (22,5 ans *vs* 23,2 ans), ou encore la proportion d'usagers s'étant déjà injectés des drogues (56,9% ici sachant que 10,8% l'ont fait dans le dernier mois, contre 45% dans OPEMA 2010, 6% encore actuellement). La pratique de l'injection semble plus importante dans notre échantillon mais elle ne l'ai en fait pas significativement plus que dans OPEMA 2010, que cette pratique soit ancienne ( $p=0,074$ ) ou encore actuelle ( $p=0,12$ ).

Aussi, il n'y a pas de différence significative entre notre étude et OPEMA pour la coprescription de benzodiazépines (respectivement chez 29,2% des usagers vs 23% dans OPEMA,  $p=0,23$ ) ni pour celle de psychotropes autres que des benzodiazépines (13,9% vs 12%,  $p=0,69$ ), même si cette coprescription semble plus importante dans notre enquête, notamment pour les benzodiazépines.

La posologie moyenne quotidienne prescrite de BHD est de 10,3 mg dans notre étude : elle est donc supérieure aux données de la littérature, notamment au chiffre de 8,8 mg retrouvé dans OPEMA 2010. Ceci pourrait s'expliquer par le biais que représente la dose maximale de 42 mg prise par un usager de notre étude, très supérieure aux moyennes retrouvées et aux préconisations de l'AMM. D'ailleurs, si l'on regarde les fortes doses prises en général, 6% des sujets inclus dans OPEMA signalent une consommation dépassant 16 mg/j (dose maximum selon l'AMM), conforme aux 7,7% des sujets de notre étude.

Cependant la proportion de générique de la BHD de 29,2% qui ressort des questionnaires est bien au dessus du chiffre de 20%, avancé par la dernière étude 2012 de la mutualité française [97], et actuel chiffre de référence. Mais n'ayant pas toutes les données de l'échantillon de cette étude, aucune significativité ne peut être établie concernant la variation de ce taux de BHD générique entre notre étude et la littérature.

De même on voit bien que cette proportion de générique de la BHD dans notre échantillon final de 65 patients ayant rendu leur questionnaire (29,2%) est également bien supérieure au 18,8% correspondant à cette même proportion retrouvé dans notre échantillon initial de 150 usagers rencontrés en pharmacie (lui conforme à la littérature), pourtant sans différence significative ( $p=0,1$ ) du fait d'un échantillon probablement trop petit.

On peut donc supposer, comme présumé plus haut, que les usagers prenant le princeps du Subutex® ont moins participé à l'enquête (rendant moins le questionnaire) que les patients prenant le générique de la BHD, plus coopérant, expliquant que la proportion d'usagers sous BHD générique soit passée de 18,8% au départ à 29,2% dans les questionnaires.

Et on peut justifier la conformité de notre chiffre de départ de 18,8% (comme la divergence avec les 29,2% des usagers coopérants) aux 20% retrouvé dans la littérature de la façon suivante : dans les études de la Mutualité Française [97] comme dans notre échantillon initial, les chiffres proviennent uniquement des données issues des pharmacies, et non pas de la participation de usagers de la BHD, dont la réticence à cette participation, qui semble

corrélés à la réticence à prendre le générique, a biaisé cette donnée (29,2%) en la surestimant.

On peut enfin noter que quatre usagers (6,2% de notre échantillon) n'ont pas répondu sur le type de BHD, dont un (au moins) car il prend de la méthadone, mais souhaitait a priori participer à notre étude ayant déjà été traité par du Subutex® et son générique. On pourrait à ce titre réfléchir à la possibilité d'inclure dans les prochaines études tout patient sous MSO ayant déjà pris de la BHD.

En conclusion, les données concernant les 65 usagers interrogés suggèrent une bonne fiabilité de représentation de notre échantillon puisque leur profil est très semblable aux données de la littérature (notamment au profil OPEMA 2010, étude descriptive la plus récente à l'échelle nationale actuellement.). Notre enquête se caractérise donc par un faible retour des questionnaires mais une bonne fiabilité. Et la forte proportion de BHD générique qui ressort de notre échantillon final (supérieur à notre échantillon initial comme aux données de la littérature) suppose que les usagers réticents à utiliser ce générique sont aussi les moins compliants à participer à une enquête étudiant cette problématique.

### **c) Comparaison des usagers du générique aux usagers du Subutex® princeps.**

Par rapport aux consommateurs de Subutex® en général, les usagers du générique sont étonnamment plus nombreux à consommer encore de l'héroïne, et consomment d'avantage de cocaïne : ils en ont tous déjà pris, et certains en consomment encore, contrairement aux usagers du Subutex®. Ces différences de consommation sont statistiquement non significatives dans cette étude, mais il s'agit de nouvelles tendances non retrouvées dans la littérature, donc à recontrôler lors de prochaines études sur un plus grand nombre.

Mais le « shoot » lui, c'est-à-dire l'injection de drogue en général, est (et a été) deux fois moins pratiquée par les usagers du générique de la BHD (environ deux fois moins) que les usagers du Subutex®, troisième tendance non significative à analyser ultérieurement.

Concernant le mésusage, la coprescription de psychotropes est aussi importante dans le groupe « générique » que dans le groupe « Subutex® », à des taux plus élevés dans notre étude (surestimés par la consommation de psychotropes non prescrits) que ceux retrouvés dans littérature basée uniquement sur ceux issues d'ordonnances.

Mais tous les autres critères de mésusage semblent être corrélés à l'utilisation du princeps de la BHD dans notre étude, néanmoins jamais de manière significative :

- **les usagers du Subutex® prennent moins souvent la BHD en une seule prise** (35% des cas) que les usagers du générique (47,4%), sans significativité.
- **le Subutex® est un peu plus fréquemment « sniffé » que le générique** (sans significativité), comme retrouvé dans la littérature (résultats de la réunion du 17/02/2011 de la CNSP). On notera tout de même que les usagers du générique pratiquent d'avantage le « sniff » que les patients sous Subutex® dans notre étude, sans significativité, mais le pratiquaient encore plus avec le princeps, un peu plus fréquemment que les usagers du Subutex® sniffent le princeps.
- **le Subutex® est aussi bien plus fréquemment « injecté » que le générique** dans notre étude (pourtant sans significativité), conformément aux résultats d'OPPIDUM [29] qui montrent une diminution des pratiques d'injection de la BHD entre 2006 et 2008, c'est-à-dire depuis la mise sur le marché de son générique.
- **et les usagers du Subutex® détournent d'avantage leur traitement par voie intraveineuse** que les usagers du générique dans notre étude (mais « sniffent » moins), conformément à leurs (anciennes) habitudes de « shoot » des drogues, retrouvées également moins fréquemment chez les patients prenant actuellement le générique.

Concernant le « trafic » lorsque les usagers se procurent leur traitement hors pharmacie, c'est significativement plus souvent avec le Subutex® princeps (notamment pour les usagers du générique, avec  $p=0.009$ , et  $p=0.016$  pour les usagers du Subutex®).

On notera pour conclure une posologie moyenne de BHD plus basse pour le groupe « générique » (9,36 mg) que pour le groupe « Subutex® » (11,3 mg), sans différence significative. Ces résultats sont comparables aux données d'OPEMA 2010 qui montrait alors une posologie moyenne significativement ( $p < 0,001$ ) plus basse avec le générique (6,6 +/- 4,4 mg/j) qu'avec le princeps (10,0 +/- 7,2 mg/j), où l'on peut expliquer le manque de significativité dans notre étude par un effectif trop faible ( $n=59$ ), et par une posologie maximale de 42 mg retrouvé chez un utilisateur du princeps, majorant la moyenne de son groupe, et diminuant ainsi l'écart des moyennes de posologies avec le groupe « Subutex® ».

Au final, hormis une co consommation d'héroïne et de cocaïne ainsi qu'une pratique du « sniff » plus importante chez les usagers du générique que chez les patients sous Subutex®

(faits nouveaux), les profils et les pratiques de ces deux groupes sont de nouveaux conformes aux données de la littérature, fiabilisant encore les résultats de cette étude.

De plus, aucune différence significative entre les usagers de Subutex® et du générique n'est pour l'instant mise en avant, quant à l'analyse de leurs profils et de l'usage respectif qu'ils font de ce traitement, même si le mésusage semblerait ici, comme dans la littérature, préférer le princeps.

Et comme aucune spécificité ne ressort du profil ou des pratiques des usagers du Subutex®, qui le cas échéant aurait pu nous orienter sur les origines des préférences des patients pour le princeps de la BHD, il s'agit maintenant d'étudier les représentations qu'on ces usagers de la BHD selon sa forme princeps ou générique, ainsi que les causes objectives, mais aussi subjectives, de réticence à utiliser la forme générique.

### **3. Critères des usagers de la BHD qui leur font préférer le princeps.**

#### ***a) Représentations de la BHD par les usagers selon sa forme princeps ou générique.***

Pour mieux comprendre les représentations de ces usagers et déterminer leurs éventuelles implications dans leur préférence du princeps de la BHD, il nous fallait analyser et comparer ces représentations. Deux conclusions fondamentales ressortent de ces résultats.

La première est que les usagers du générique et les patients sous Subutex® princeps n'ont pas exactement les mêmes représentations de leur propre traitement, même si aucune différence significative n'est véritablement mise en évidence. En effet, la BHD est pour tous les usagers de notre étude avant tout « un traitement de maintenance comme un autre traitement » ainsi qu'« un traitement avec lequel je suis normal », rarement un « produit de dépannage ».

Mais c'est en plus pour les usagers du princeps « un piège qui fait du tort », pour près de la moitié d'entre eux (contre à peine 3 usagers du générique sur 10), voir une « une drogue qui fait du bien » pour un quart d'entre eux (contre à peine 1 usager du générique sur 10).

De plus, on peut noter que si la BHD est « un traitement de maintenance » « avec lequel je suis normal » pour tous les usagers de notre enquête, c'est avant tout « un traitement avec lequel je suis normal » pour les usagers du Subutex® (pour 82,5% d'entre eux) largement

avant d'être « un traitement de maintenance » (pour 57,5%), deux ressentis plutôt similaire pour les usagers du générique (pour respectivement 63,2% et 68,4% d'entre eux).

Ainsi, contrairement au profil plutôt « conformiste » [89, 90] auquel semblent d'avantage se rapprocher les usagers du générique, les consommateurs de Subutex® princeps entrent préférentiellement dans le profil des patients dit « adaptés » (avec cette notion fondamentale du « normal »), où l'usagers est rappelons le généralement dans le « bricolage thérapeutique », laissant parfois la place à des formes de mésusage qui néanmoins n'altèrent pas la poursuite de ces objectifs thérapeutiques, ce mésusage n'étant pas contradictoire avec l'idéal thérapeutique où le MSO permet de contrôler l'addiction.

Ces usagers du princeps pourraient parfois même dans une certaine mesure être assimilé au profil dit « déviant » vivant également le Subutex® princeps comme « un piège qui fait du tort ». Tenant compte de cela, le mésusage peut être considéré dans une certaine mesure comme un critère de préférence de la forme princeps par ces usagers.

Deuxièmement, il nous a semblé indispensable d'étudier les représentations des usagers du princeps ayant déjà utilisé le générique, toujours dans l'optique d'une évaluation plus objective de cette forme générique de la BHD, c'est-à-dire après l'avoir essayé. L'analyse comparative qui en découle est riche d'enseignement.

Ainsi, les usagers du générique ont une représentation de la BHD générique (leur traitement actuel) semblable à la représentation qu'ils ont de la BHD princeps. Alors que les usagers du Subutex®, déjà traités par le générique, ont une représentation de la BHD princeps (leur traitement actuel) significativement différente de la représentation qu'ils ont de la BHD générique. En effet contrairement au générique, le Subutex® est perçu par ses patients comme « un traitement avec lequel je suis normal » (pour 86,7%, vs 30% avec le générique,  $p < 0,0001$ ), ainsi qu'« un traitement de maintenance » (pour 60%, vs 26,7%,  $p = 0,019$ ), et aussi comme « un piège qui me fait du tort » (pour 50% d'entre eux, vs 20% seulement quand ils évoquent le générique,  $p = 0,03$ ).

Les patients actuellement sous générique ont accepté et poursuivi cette substitution, ayant finalement les mêmes représentations avec le générique qu'avec le princeps, tout comme les même usages (et mésusages) évoqués plus haut. Ils ont juste eu tendance à se procurer de la BHD hors pharmacie significativement plus ( $p = 0,009$ ) avec le Subutex® qu'avec le générique, critère ne pesant a priori pas dans leur choix du générique.

Et si ce n'est pas pour le mésusage, on constate que les patients qui ont essayé le générique du Subutex® sont revenus à son princeps car retrouvent avec lui avant tout « **un traitement avec lequel je suis normal** », puis « **un traitement de maintenance comme un autre traitement** », deux ressentis essentiels pour tous les usagers de la BHD (princeps ou générique) mais qu'ils n'avaient pas en prenant le générique. On notera enfin qu'ils retrouvent aussi avec le Subutex® « **un piège qui fait du tort** », représentation pourtant plutôt péjorative de son MSO et significativement moins ressentie avec le générique, mais dont le « tort » réel ne semble pas l'emporter sur cette sensation de « normalité » recherchée et retrouvée avec le Subutex® princeps.

Mais pourquoi ces utilisateurs du Subutex® ayant essayé le générique ne retrouvent pas avec lui ces impressions « d'être normal » et « de traitement de maintenance comme un autre » qu'ils ont avec le princeps, et alors que d'autres usagers, moins nombreux certes, ont ces mêmes ressentis avec le Subutex® comme avec son générique ? C'est forcément parce que ces usagers ont eu une mauvaise expérience de l'utilisation du générique, en tout cas plus mauvaise qu'avec le princeps, et suffisant déplaisante pour préférer se risquer au « piège » de ce princeps. Cette expérience concrète apporte alors des arguments tangibles et des causes objectives sur leur préférence du princeps.

Et pour les usagers du Subutex® n'ayant jamais essayé son générique, leur préférence du princeps repose forcément sur des présomptions totalement subjectives.

#### ***b) Causes objectives de réticence à l'utilisation du générique.***

A partir des données de la littérature, nous avons donc étudié les arguments avancés par les usagers de la BHD après leur expérience de sa forme générique pouvant expliquer et légitimer leur réticence à l'utiliser, et donc justifier leur préférence du princeps. Ces motifs sont de trois ordres : pratique, efficacité et tolérance du générique par rapport au Subutex®.

Le motif majeur de réticence à l'utilisation de la BHD générique est ici lié au côté pratique du comprimé. En effet, 3 usagers sur 4 de notre enquête sont revenus au Subutex® après avoir essayé son générique le trouvant moins pratique. Deux causes ressortent principalement : la moins bonne fonte sous la langue (pour 33,3% des patients), et la plus grande difficulté à le couper (pour 30%). Or en réalité, ce comprimé n'est pas sécable dans sa forme générique, ni princeps d'ailleurs. Devant être administré en une seule prise, les patients ne devrait pas avoir à le couper devant la richesse de sa galénique, notamment pour le générique qui

proposent six dosages différents, contre seulement trois pour le princeps. De ce premier motif de réticence face au générique ressort ainsi le mésusage que constitue l'administration en plusieurs prises. On peut enfin noter que le mésusage lié au détournement des voies d'administration de la BHD est également évoqué par les patients, au travers de cet argument pratique, mais à moindre mesure puisque 13,3% d'entre eux trouvent le générique moins pratique à sniffer, et 10% plus dangereux à injecter.

Le second motif de réticence à l'utilisation de la BHD générique est lié à son efficacité. En effet 63,3% de ces patients ont ressenti une moindre efficacité du générique par rapport au Subutex® pour la substitution, bien objectivé par la survenue de signes de manque sous générique, deux tiers d'entre eux ayant dû alors augmenter leurs doses.

Le troisième motif de réticence à l'utilisation de la BHD générique est lié à sa moindre tolérance, ce groupe de patient ayant ressenti d'avantage d'effets indésirables avec le générique qu'avec le princeps. Mais il est intéressant de noter que la majorité des effets ressentis par ces patients, de même que les plus cités, à savoir anxiété et sueurs (63,3%), nervosité et agitation (56,7%) voir agressivité (16,7%), dorsalgies (53,3%), troubles du sommeil (50%), crampes (26,7%) ou encore nausées et troubles digestifs (20%), sont aussi et surtout des signes de manques évoquant plutôt et objectivement une moindre efficacité du générique. Sinon 30% décrivent des céphalées, alors que 40% se plaignent de son mauvais goût. On relèvera enfin que 13,3% des patients de ce groupe ont déjà inventé ou exagéré les inconvénients du générique pour obtenir du Subutex®. Il faut donc tenir compte de ce biais éventuel pour interpréter nos derniers résultats.

On retrouve donc dans notre enquête les mêmes causes objectives de réticences à utiliser le générique de la BHD que dans les rares données de la littérature [93, 94, 95], justifiant donc leur préférence du princeps après l'expérience du générique, même si l'argument pratique semble ici au premier plan, suivi du défaut d'efficacité (premier motif avancé dans la littérature). Enfin même de façon indirecte (pour la dissociation des prises) ou au dernier plan (pour le « sniff » et le « shoot »), le mésusage est évoqué par ces usagers dans cet argumentaire.

***c) Causes subjectives de défiance du générique.***

Un usagers du Subutex® princeps sur quatre n’a jamais essayé le générique dans notre étude, soit un peu moins d’un sur six sur la totalité des questionnaires, proportion conforme à la littérature [94] dont nous nous sommes inspirés pour étudier les préjugés négatifs concernant ce générique, subjectifs certes, voir non fondés, mais qui expliquent pour cette proportion de patients leur préférence pour le princeps.

Les a priori négatifs sur ce générique portent surtout sur sa moindre efficacité, appréhendée par un patient sur trois, alors que plus d’un patient sur cinq ont peur de mal le toléré. Ces préjugés ne portent en revanche absolument pas ici sur son aspect pratique, sa facilité d’utilisation, et que très peu sur le mésusage dont il pourrait pâtir.

Donc toujours à moindre mesure, le mésusage apparaît de nouveau dans les causes de réticence à utiliser le générique de la BHD, avancés ici par des usagers ne l’ayant jamais utilisé (aussi observé dans la littérature [93, 94]). On constate en effet ici que plus d’un usager de la BHD sur dix n’ayant jamais essayé son générique l’a refusé de principe, suspectant la dangerosité de son injection, seulement 5,6% appréhendant un comprimé plus difficile à sniffer.

Cette appréhension d’une forme générique desservant le mésusage, surtout pour l’injection, provient avant tout des idées reçues qui circulent dans « le milieu toxicomane » [93] (idées pérennisées par l’existence du « deal » qui préfère le princeps qui se revend plus cher), mais aussi des rares sources d’informations sur le générique de la buprénorphine, essentiellement par le biais de prospectus spécialisés que peuvent trouver les patients dans les salles d’attente de cabinets médicaux, et surtout dans les centres spécialisés. Et ces documents destinés directement aux usagers font souvent ressortir les risques liés aux mésusages, notamment celui de « l’injection » de BHD, et principalement l’injection du générique et ses graves complications, plus grave qu’avec le princeps.

Cependant c’est bien la crainte d’une forme générique de la BHD moins efficace et moins bien tolérée que sa forme princeps qui ressort de notre étude, comme de la littérature [94,95], deux préjugés solides desservant de la même façon les médicaments génériques en général au sein de l’ensemble de la population française [41, 42]. Et comme pour tous les médicaments génériques, cette défiance du générique de la BHD trouve probablement son origine dans le manque d’information des usagers par les professionnels de santé, hypothèse qui ne ressort pas de cette enquête.

#### **4. Forces et faiblesses de cette étude.**

L'analyse des points forts et des limites de cette étude est d'autant plus essentielle qu'elle entre dans le cadre d'une enquête de faisabilité. Le choix de cette méthodologie et des documents d'enquête, c'est-à-dire une étude quantitative transversale en pharmacie basée notamment sur le remplissage d'un questionnaire à réponses fermées, nous a semblé le plus adapté pour une telle étude, comme développé ensuite. Et plus que le bénéfice apporté par deux sources d'informations distinctes, inhérentes à l'existence de deux documents d'enquête, c'est l'association des données issues de ces deux documents qui en font un des points forts de cette étude.

Enfin la rencontre avec les pharmaciens, indispensable à la mise en place de l'enquête, m'a permis d'obtenir de riches indications tant pour sa réalisation pratique, que sur les thèmes qu'elles abordent, me permettant d'obtenir des informations « sur le terrain » et actualisées que les données de la littérature n'apportent pas nécessairement.

##### **a) Les documents d'enquêtes : points forts de l'étude.**

###### **(1) L'outil questionnaire.**

Concernant la méthodologie, interroger directement les usagers de la BHD semble le meilleur moyen d'étudier leurs profils et leurs motifs de préférence du princeps : c'est une analyse directe. L'outil utilisé dans cette étude quantitative pour analyser les origines et critères de cette préférence, c'est-à-dire un questionnaire à réponses quasi exclusivement fermées, a réussi à orienter cette enquête avec un maximum d'objectivité.

En effet cet outil permet d'une part d'aborder des problématiques précises issues des données préexistantes de la littérature, tout en prenant en compte nos propres hypothèses. Nous sommes ainsi dans une démarche de recherche où notre travail s'est construit sur les résultats d'études précédentes, les approfondit et les complète, puis ouvre de nouvelles perspectives de recherche.

D'autre part, par rapport aux entretiens d'une étude qualitative, un questionnaire permet d'aborder plus facilement différents thèmes de recherche, plus précisément, et surtout avec plus d'objectivité. Le patient peut répondre librement, en prenant tout le temps de réflexion nécessaire, sans gêne ni « pression » liée à la présence d'un tiers intervieweur, d'autant plus

s'il remplit son questionnaire à domicile dans notre étude (même si le choix donné au patient de le remplir soit à l'officine, soit à son domicile reste discutable de notre méthodologie, comme nous le verrons ensuite). Avec un questionnaire, il n'existe aucune subjectivité ni limite liées à la méthodologie d'un entretien, où l'enquêteur lui-même peut être à l'origine de biais (neutralité du ton, compréhension de la question par l'interrogé, puis de la réponse par l'enquêteur, interprétation de ce dernier...).

Ensuite, ce mode de réponse fermée par une case à cocher ne laisse aucune place à l'interprétation, et très peu à une erreur pratique, aussi bien en amont par rapport à ce que l'interrogé souhaite répondre, qu'en aval lors du recueil de données.

C'est en effet pour le patient le mode de réponse le plus simple et le plus sûr (le risque d'erreur de remplissage par l'interrogé étant très limité), mais aussi le plus rapide, ce qui réduit le temps nécessaire pour répondre à l'ensemble du questionnaire et diminue donc les biais liés aux troubles d'attention, de concentration, et à la lassitude de la personne interrogée. On notera d'ailleurs qu'un seul patient a trouvé ce questionnaire « difficile » à remplir, et que plus de 3 patients sur 4 l'ont rempli « facilement ».

Le chiffre en minuscule accolé aux cases à cocher permet de diminuer le risque d'erreur lors du recueil des données par le chargé d'enquête par rapport :

- aux chiffres à l'intérieur de cases ou chiffres encadrés (comme constaté dans notre pré-étude), qui peuvent être cachés par la croix manuscrite de l'interrogé.
- à des réponses directement sous forme de chiffre inscrits par l'interrogé, pourvoyeur d'un double biais éventuel :
  - des erreurs de remplissage par l'interrogé, qui peut se tromper de chiffre mais plus difficilement de case à cocher.
  - des erreurs de lecture par le chargé d'enquête lors du recueil des données, avec un risque de chiffre manuscrit illisible.

Enfin la présentation de l'ensemble du questionnaire sur une seule page en recto uniquement doit permettre d'éviter:

- le biais lié à l'absence de réponses aux items d'un verso, non vus par l'interrogé ou oublié après avoir fini de compléter le recto.
- de perdre des patients, qui pourraient être « effrayés » et freinés par la longueur d'un questionnaire « recto-verso », même si une des principales critiques du questionnaire de cette étude, qui ressortira du témoignage des pharmaciens d'ailleurs plus que des patients, est sa longueur excessive (70 items sur 2 pages).

## **(2) Le registre pharmacien.**

Ce registre a permis avant tout d'obtenir les données statistiques actuelles et locales (âge, sexe, type de BHD et posologie, coprescription de psychotropes et origine de l'ordonnance) concernant tous les usagers de BHD s'étant présenté à l'officine pour sa délivrance pendant la période de l'étude.

Son intérêt majeur est donc de pouvoir collecter des données aboutissant au profil de tous les patients s'étant présentés en pharmacie au cours de l'étude, y compris de ceux n'ayant pas rempli le questionnaire, de leur fait (questionnaire refusé ou non renvoyé) ou du fait du pharmacien (étude non proposée). L'utilisation d'un tel registre permet ainsi :

- De recueillir des données habituellement absente des études car elles concernent des patients qui n'y participent finalement pas, données d'autant plus pertinentes dans notre étude que l'on pouvait imaginer a priori une corrélation entre la « non compliance » d'un usager (c'est-à-dire le fait de ne pas vouloir participer à l'étude, ou de ne pas avoir renvoyé le questionnaire), le mésusage de la BHD, voir sa réticence à l'usage de la BHD générique.
- De recueillir ainsi des données sur un plus grand nombre de patients (150 patients ici, venus chercher leur BHD en pharmacie au cours de la période d'inclusion) que de questionnaires finalement récupérés au terme de l'étude (n=65), augmentant ainsi la taille de l'échantillon pour les données qu'il contient.
- De comparer finalement le profil de ces usagers non compliant, à celui des patients compliant ayant rendu le questionnaire. Cependant, le registre patient n'a été complété que pour 1 patient sur les 4 ayant refusé l'étude (montrant déjà un certain manque d'efficacité des pharmaciens) : nous avons ainsi dû nous limiter à comparer le profil des patient ayant rendu le questionnaire (groupe « rendus ») à celui de ceux ne l'ayant pas rendu (groupe « non rendus ») excluant les quatre patients ayant refusé de participer à l'étude.

Le deuxième intérêt de ce registre est de doubler la source de certaines données (présente à la fois dans le registre pharmacien et dans le questionnaire patient), concernant les 65 patients ayant finalement rendu leur questionnaire. Et la cohérence de ces données d'une source à l'autre a notamment permis d'asseoir leur validité, et donc celle de notre étude.

**b) L'avis des pharmaciens sur cette enquête.**

**(1) *Sur la faisabilité de l'étude.***

Parmi les pharmaciens refusant de participer à l'étude, seule une minorité a abordé le thème de l'étude. Les principaux motifs de refus avancés par les pharmaciens sont :

- Le manque de temps (pour remplir les registres, expliquer le principe à chaque patient...)
- Certains ne souhaitent pas trop avoir à faire avec « cette catégorie de patients » :
  - Ceux-là ne souhaitent pas passer personnellement du temps avec ces patients : leur présenter l'étude, échanger avec eux, avoir leur avis sur ce thème...
  - Et préfèrent que ces patients ne restent pas trop longtemps dans leur pharmacie, par rapports aux autres patients (« peu aimables, parfois sous l'emprise de substances, ou marginaux, en groupe ou laissant leurs chiens à l'entrée... »), pouvant nuire à la sérénité de l'officine : cliché.
- D'autres pharmaciens pensent que cette étude n'a aucun intérêt car :
  - « cette catégorie de patients » ne voudra de toute façon pas participer à l'étude (patients peu compliants) : donc « *l'étude n'aboutira pas* ».
  - Et pour ceux qui accepteraient, ils ne sauraient pas forcément répondre à ce type de questionnaire, et surtout ne le feraient pas sérieusement, ou ne seraient pas sincère dans leurs réponses (sur leur traitement, les doses prises, leur mésusage..) : « *on ne peut pas leur faire confiance, l'étude ne serait pas représentative* ».

Parmi les pharmaciens ayant accepté de participer à cette étude, l'accueil fut excellent, appréciant avant tout que je prenne la peine de me déplacer pour me présenter, leur présenter ce projet, les intégrant activement dans une étude médicale, mettant ainsi l'accent sur leur rôle majeur dans cette relation médecin-patient-pharmacien, base fondamentale de la prise en charge médico-psycho-sociale du patient toxicomane.

Leur perception initiale de ce projet fut ainsi positive. Ils insistèrent notamment sur l'importance « qu'on s'intéresse enfin à ce problème », appréciant de pouvoir donner leur avis sur ce sujet. Ils eurent enfin un discours tout à fait différent des pharmaciens réfractaires à l'étude (comme nous le verrons ensuite) quant à cette « population particulière » de patients sous MSO :

- ces pharmaciens ont en général de bon rapports avec ces « clients », jusqu'à une relation privilégiée avec certains d'entre eux (pour les plus anciens), plus proches qu'avec leur médecin, ayant parfois un rôle confident.

- ils prévoient ainsi que la majorité de ces usagers soient très compliants et acceptent de participer à l'étude, appréciant qu'on s'intéresse à eux, à leur traitement (au centre de leur prise en charge normalement pluridisciplinaire, parfois même au centre de leur vie quotidienne), qu'on leur donne la parole, qu'on prenne en compte leur avis, les valorisant.
- ils pensent enfin que la plupart des patients sous MSO seront non seulement aptes à répondre correctement aux questionnaires, comprenant chaque item, et que ceux qui accepteraient le feraient sérieusement et sincèrement (notamment grâce au couvert de l'anonymat).

## **(2) Sur les problématiques de l'étude.**

Lors de notre première rencontre, de nombreux pharmaciens ont souhaité donner leur avis sur ce qui, selon eux, pourrait expliquer cette faible proportion de la forme générique de la BHD, ainsi que la préférence des usagers de la BHD pour cette forme princeps.

Il ressort, selon leur expérience, que la préférence du princeps est principalement liée au à la pratique détournée intra-veineuse de la BHD, aux préjugés dont souffre son générique, et au « deal », finalement étroitement liés.

Beaucoup de patients s'injectent la BHD et connaissent tous le risque accru lié au « shoot » du générique, pourvoyeur de complication plus graves notamment cutanée qu'avec le princeps. C'est selon les pharmaciens une des premières raisons qui leur font préférer le princeps. Et cette notion est surexposée dans le milieu du « deal », desservant l'usage du générique, y compris en injection, gonflant les ventes de princeps sur le marché noir.

La deuxième raison serait simplement liée aux préjugés des usagers sur cette forme générique, aussi bien pour sa crainte de moindre efficacité pour la substitution, de moindre tolérance, que pour son côté moins pratiques, idées reçues entretenues dans le « milieu des toxicomanes » dans le but de favoriser la revente du princeps.

En effet, Le Subutex®, plus cher que le générique, se revend aussi plus cher sur le marché noir, et est donc ainsi préféré au générique pour le « deal », qui représente une part non négligeable du marché de ce médicament.

Enfin certains pharmaciens ont l'impression que ce sont surtout les patients ne bénéficiant pas de la CMU qui acceptent le générique de la BHD, moins cher que le princeps, n'ayant la

plupart du temps pas non plus de couverture médicale complémentaire : s'ils doivent faire l'avance des frais, ils préfèrent la BHD la moins chère.

Ainsi la faible proportion de part de générique sur le marché français s'expliquent avant tout selon eux par cette préférence des patients pour le princeps. Ce n'est plus eux, ni les prescripteurs d'ailleurs qui contrôlent ce choix de la forme princeps ou générique.

Enfin, depuis que le Subutex® est exclu de l'objectif de rémunération individuelle des pharmaciens prévue dans la convention nationale, l'intérêt économique que les pharmaciens ont à le proposer est largement diminué (n'ayant plus de prime en cas d'atteinte des objectifs). Le seul intérêt économique reste lié au prix d'achat en gros du générique par les pharmaciens, environ 40% moins cher que le générique. Mais comme le Subutex® est le seul médicament « sensible » exclu uniquement des objectifs de rémunération individuelle des pharmaciens mais pas du dispositif Tiers payant contre générique, la mention « Non Substituable » sur l'ordonnance largement utilisée ne permet plus aux pharmaciens de proposer ce générique, participant à l'effondrement de sa pénétration sur le marché.

Et ils expliquent cette décision gouvernementale d'exclusion du Subutex® uniquement des objectifs de rémunération individuelle, encore une fois seule molécule dans ce cas, pour arriver à ce que tous les pharmaciens ont appelé « la paix dans la rue ».

### **(3) Sur le matériel et la méthode de l'étude.**

Voici, selon les pharmaciens, la synthèse des propositions de modifications à apporter à notre étude, notamment aux documents d'enquête, afin d'en améliorer la qualité.

#### Sur le registre :

Dans la colonne « spécialité BHD », il faudrait **préciser s'il s'agit de la spécialité prescrite ou celle délivrée**. En effet certains patients sous Subutex® (sur l'ordonnance) se font désormais délivrer du générique (substitution faite par le pharmacien, avec succès) sans que le médecin n'ait jamais modifié l'ordonnance. Plus rarement, il existe des ordonnances de générique (inscrit par le médecin sans l'avoir signalé au patient) pour lesquels les patients ne souhaitent que le princeps.

Pour cette étude, il fallait cocher la spécialité prescrite, les informations du registre devant provenir de l'ordonnance : on retrouverait dans les questionnaires la spécialité délivrée.

Dans la colonne « co prescription psychotrope », il faudrait **préciser si le pharmacien peut cocher plusieurs items**. C'était en effet la seule colonne où il pouvait cocher deux items.

Dans la colonne « questionnaire », il faudrait **supprimer l'item « non remis »** qu'il semble difficile de cocher a posteriori, et trop contraignant de remplir les informations de la ligne correspondante.

#### Sur le questionnaire :

Il faudrait **être plus précis lorsqu'on parle de la BHD princeps ou générique**, pouvant porter à confusion : par exemple à l'item 18 « j'ai déjà utilisé le Subutex® », idem en 22, 36, 37. Il faudrait ainsi préciser le mot « princeps » lorsque l'on parle de cette forme

**Le questionnaire est trop long**. Ils pensent que les patients vont être rebutés par la taille du questionnaire, qui a première vue est « une double page bien remplie ». Ils présagent ensuite que même pour les patients acceptant initialement de le remplir, ils n'iront pas tous au bout, les dernières questions risquant d'être mal remplies, voir non remplies. Un questionnaire plus court permettrait probablement d'améliorer la quantité et la qualité de l'échantillon.

**Le questionnaire est orienté** : il semble mettre en avant les inconvénients de la forme générique de la BHD, au lieu de simplement le comparer objectivement avec le princeps. Ainsi pour les items 46 à 68, plutôt que d'évoquer uniquement le générique de la BHD et proposer de répondre « oui », « non », voir « sans avis », on aurait pu juste évoquer la BHD et proposer de répondre « princeps », « générique », (avec la possibilité de cocher les deux), voir « aucun ».

#### En pratique :

Pour augmenter l'échantillon :

- un pharmacien a demandé aux patients emportant les questionnaires pour les remplir à domicile de lui **ramener à l'officine, au plus tard lors de la prochaine délivrance, plutôt que de les poster**, pour être sur de les récupérer.
- on aurait aussi pu **inclure les patients sous méthadone** qui ont une expérience de la BHD.

#### **c) L'avis des patients sur cette enquête.**

Il ne ressortira que discrètement dans cette étude, alors que les patients auraient pu donner leur opinion sur cette enquête en général autant dans le questionnaire, qu'en donnant leur avis au pharmacien lors de la présentation de celle-ci.

**(1) Par le biais des pharmaciens : les retours immédiats.**

Ma deuxième rencontre avec les pharmaciens à J28 m'a permis, par leur biais, de connaître l'opinion des patients sur cette étude, recueillie malgré eux par les pharmaciens lors de leur passage à l'officine.

Elle devait d'abord me permettre d'évaluer l'intérêt global des usagers de la BHD pour cette problématique du générique, et donc a priori pour une telle étude, ne ressortant pas forcément des textes libres du questionnaire. Les pharmaciens m'ont finalement rapporté un intérêt majeur et quasiment unanime de ces patients, voir un enthousiasme à participer à cette étude pour certains d'entre eux.

Les pharmaciens devaient ensuite me faire part des principales critiques recueillies auprès des patients sur cette enquête, notamment sur sa méthodologie, et sur le questionnaire. La principale critique des patients qui ressort est le fait que le questionnaire soit trop long, comme l'avaient présagé par les pharmaciens. En effet beaucoup d'usagers acceptant au départ de le remplir à l'officine (assurant sa récupération) décidèrent finalement de l'emporter à domicile en voyant cette double page. Quelques uns même acceptant initialement de participer à l'enquête se ravisèrent en voyant sa longueur. D'autres confièrent enfin aux pharmaciens qu'étant trop long, leur attention décroît au fur et à mesure du remplissage.

**(2) Par le biais des questionnaires.**

Deux éléments du questionnaire devaient faire ressortir l'opinion sur cette enquête des usagers y ayant répondu : le dernier item et l'encadré de fin à remplir en texte libre.

Le dernier item du questionnaire devait nous informer sur la faisabilité pratique de cette enquête pour les patients, c'est-à-dire sur sa facilité de remplissage du questionnaire. Mais cet item 70 ne précisait pas l'origine des difficultés éventuellement rencontrées pour le remplir (compréhension des items, du mode de remplissage, choix des items à remplir ou non en fonction de son expérience du générique...), qui seraient éventuellement précisé un texte libre dans l'encadré final.

Ce questionnaire paraît au final accessible puisque la grande majorité des patients déclare l'avoir rempli « facilement », seulement quatre « pas facilement », un seul l'ayant trouvé difficile à compléter.

Cependant, aucun commentaire de patient en texte libre ne porte finalement sur les difficultés de remplissage du questionnaire, ni même plus largement sur les modalités pratiques de l'étude (par exemple sur le choix du remplissage à l'officine ou en pharmacie). Un seul patient y a rapporté son intérêt pour l'étude, précisant qu'il aurait été intéressé de connaître les résultats et les conclusions de cette enquête.

Tous les autres commentaires évoquent l'opinion des usagers sur la BHD en général, leur représentation de ce MSO, ou encore leurs motifs de préférence du princeps ou du générique, n'apportant aucune précision supplémentaire non abordée dans le reste du questionnaire, à une exception près. Un patient explique en effet sa préférence du princeps de la façon suivante : « *Le Subutex° étant écœurant je n'abuse pas ; en revanche, le générique plus agréable, j'en abusais.* »

#### **d) Les Limites de l'étude.**

##### **(1) *Limites liées à la constitution de l'échantillon.***

D'abord notre échantillon n'est pas représentatif de l'ensemble des usagers de la BHD en France, le recrutement ne concernant pas la totalité du territoire, connaissant notamment l'inégalité de la pénétration du générique de la BHD selon les régions. Mais ce premier biais de sélection est peu gênant dans le cadre d'une étude de faisabilité.

Le deuxième niveau de biais de recrutement de l'échantillon vient du fait que les pharmacies participant à l'étude n'ont pas été choisies au hasard, mais sélectionnées en fonction de leur activité de délivrance de MSO. Pour des modalités pratiques et méthodologiques (réduire la période d'inclusion), il fallait des officines très actives en délivrances de BHD afin de rencontrer un maximum d'usagers en un minimum de temps. Nous nous sommes ainsi tournés vers des pharmacies de ville de taille moyenne (La Rochelle, Rochefort, et leurs agglomérations, et Niort) d'avantage fréquentées qu'en zones semi-rurale ou rurale. Les patients de notre enquête vivent donc essentiellement en milieu urbain.

Surtout, les pharmacies finalement sélectionnées pour être les plus actives en termes de délivrance de MSO sont souvent des pharmacies situées dans des quartiers « défavorisés » de ces villes, où la toxicomanie est fréquente, concentrant ces usagers de MSO. Mais ce sont surtout souvent les patients les plus difficiles, en situation précaire, dont la prise en charge

notamment médicale n'est pas optimale, régulière, et dont le traitement médicamenteux est souvent moins bien cadré : ils sont donc moins représentatifs des usagers de la BHD en général. De plus, ayant une insertion sociale limitée, tout comme leur suivi médical, le défaut d'information dont ils souffrent peut nourrir la défiance du générique.

Un troisième biais de recrutement est illustré par un pharmacien qui n'a pas respecté les clauses méthodologiques expliquées au moment de la remise des documents, et qui a préféré « sélectionner » les patients à qui il proposerait l'étude, les plus « sérieux selon lui » afin d'optimiser leur participation et surtout la qualité de remplissage des questionnaires. Et pour optimiser d'avantage ces retours, il a proposé aux patients de remplir ce questionnaire uniquement à l'officine. Il a donc à lui seul à l'origine d'un biais de sélection (ne proposant pas l'étude à tout patient se présentant pour une délivrance de la BHD, au gré du hasard), et un biais méthodologique, ces patients n'ayant pas eu le choix de répondre chez eux (contrairement à tous les autres patients), le remplissage des questionnaires en pharmacie pouvant en outre, comme nous l'avons vu, conditionner leurs réponses dans une certaine mesure.

## ***(2) Limites liées à la taille de l'échantillon.***

La taille trop réduite de notre échantillon final (65 patients) est à l'origine de résultats statistiques souvent non significatifs par défaut d'effectif, ce manque de significativité pouvant au final, sur plusieurs items, biaiser des résultats, altérer des raisonnements et modifier des conclusions. C'est le cas dans notre étude lorsque l'on s'est intéressé à la corrélation qui pouvait exister entre le mésusage de la BHD et l'utilisation de sa forme princeps, semblant ici intimement liés. Mais les simples tendances mis en évidence sans différence significative avec l'usage du générique ne nous ont pas permis d'attester que le mésusage est associé au princeps significativement plus qu'au générique, et donc de supposer que ce mésusage participe à la préférence des usagers pour sa forme princeps.

On peut noter que la taille de l'échantillon de notre étude dépendait autant de la participation des pharmaciens que des patients. Mais leur participation inférieure à nos attentes expliquent en partie l'obtention d'un échantillon inférieur à nos objectifs.

### **(3) Limites liées au registre pharmacien.**

Des registres incomplètement remplis peuvent être à l'origine d'une altération des résultats, et surtout d'une diminution de la taille de l'échantillon, et fonction du ou des items non remplis par patient.

Le cas le plus délétère reste l'absence de remplissage complet du registre pour un patient. C'est ce qui s'est produit avec les quatre patients ayant refusé de répondre au questionnaire, pour lesquels le registre n'a été complété que pour un seul d'entre eux. Ces patients ont donc été exclus de l'analyse de l'échantillon, il s'agit d'un biais d'attrition. Et à cause de celui-ci, nous ne disposons donc d'aucune donnée sur le profil des patients ayant refusé de participer à cette enquête. Notre échantillon a en plus été diminué de taille.

Mais le défaut de remplissage d'un seul item du registre peut également à lui seul biaiser certains résultats : c'est le cas de l'item « spécialité BHD ». Non rempli, le patient correspondant ne peut être intégré au groupe des usagers du princeps ou celui des usagers du générique, entraînant ainsi d'une part la modification de la proportion princeps/générique de BHD au sein de notre échantillon initial, d'autre part l'altération du profil de chacun des groupes d'usagers du princeps ou du générique, perdant toutes les données concernant le patient dont l'item « spécialité BHD » n'a pas été complété.

Mais les conséquences d'un manque d'application dans le remplissage des registres par les pharmaciens sur les résultats de l'étude sont souvent palier par la possibilité d'obtenir les mêmes données dans les questionnaires, perdant ainsi uniquement la possibilité de croiser certaines informations.

### **(4) Limite liées au questionnaire.**

Il s'agit en fait de la limite liée à la méthodologie quantitative de l'étude. Un questionnaire à réponses fermées va forcément limiter la richesse et la diversité des réponses. Et notamment ici, notre questionnaire construit sur les bases d'une littérature trop rare sur le thème central du générique de la BHD risque d'avoir limité les propositions de réponses et de passer à côté d'informations pertinentes et nouvelles, que pourraient apporter la spontanéité et la liberté totale de réponses ouvertes de patients. Cette limite est partiellement minimisée par la présence d'un cadre permettant au patient d'aborder ce qu'il souhaite en texte libre.

## **5. Les difficultés rencontrées lors de cette étude.**

Là encore, la description des difficultés rencontrées lors de la mise en place de cette enquête est d'autant plus formatrice qu'il s'agit d'une enquête de faisabilité. Mon expérience des obstacles rencontrés devraient ainsi orienter la construction de protocoles d'étude similaire, notamment dans les perspectives du projet national.

### **a) Le choix des pharmacies.**

La première difficulté rencontrée en pratique lors de la mise en place de l'étude a été de trouver ces pharmacies très actives en délivrance de MSO, afin d'obtenir le meilleur potentiel d'échantillonnage.

En effet certaines pharmacies, conseillées au départ par les médecins du réseau, connaissant a priori les officines aux fortes clientèles toxicomanes, sont en réalité peu actives dans ce domaine, ne côtoyant pas plus de six patients réguliers sous BHD. Mais rencontrant des pharmaciens très intéressés par le thème de cette étude et me conseillant d'autres officines plus actives, j'ai pris le parti de les inclure, ayant conscience de l'importance de chaque patient pour l'échantillon, et que les pharmaciens intéressés seraient des pharmaciens compliants, motivés et donc efficaces.

### **b) La planification des rencontres avec les pharmaciens.**

La première rencontre avec les pharmaciens s'est faite en deux temps. Nous avons d'abord envoyé un courrier de présentation de l'étude (*Annexe 3*) aux principales pharmacies présélectionnées, conseillées par les médecins du RAP puis par certains pharmaciens, du réseau ou rencontrés lors de la pré-étude.

Puis quelques jours après réception théorique du courrier, pour ne pas m'imposer physiquement à l'officine, je devais contacter téléphoniquement ces pharmacies pour leur présenter l'étude dont ils devaient avoir pris connaissance après réception du courrier de présentation.

Mais après de nombreux accueils téléphoniques aux interlocuteurs peu coopératifs, je me suis directement déplacé en pharmacie, la rencontre physique étant de toute façon indispensable pour déposer les documents nécessaires à l'étude en cas de participation.

On peut noter que quasiment tous les pharmaciens avaient reçu et pris connaissance du courrier, suffisamment explicite. Ceux acceptant de participer à l'étude s'attendaient à mon appel ou ma venue, au cours de laquelle nous avions initialement planifié une deuxième rencontre à J28 afin de récupérer les documents d'enquêtes.

Les principales difficultés rencontrées ici sont liées :

- **à l'absence des titulaires de la pharmacie (environ 1 fois sur 3)** lors de mon appel ou de mon premier passage à l'officine, les autres pharmaciens ou préparateurs n'acceptant jamais l'étude sans l'aval du titulaire, voir même ne portant souvent pas d'intérêt à ma présentation, m'obligeant à un (nouveau) passage après prise de rendez vous.

- **au manque de coopération des pharmaciens en général :**

- D'une part 29,2% (n=7) des pharmaciens rencontrés ont refusé de participer à l'étude, nécessitant de démarcher 24 pharmacies au total pour obtenir mon pool de 17 officines avec un potentiel de délivrance de plus de 200 questionnaires, objectif fixé dans le protocole.
- D'autre part la majorité des pharmaciens ayant accepté de participer à l'étude, n'avaient pas délivré suffisamment de questionnaires à J28, faisant de cette 2<sup>ème</sup> rencontre une relance, mais nécessitant un 3<sup>ème</sup> passage en pharmacie.

On peut d'ailleurs noter que si seulement 112 questionnaires avaient été proposés aux usagers à J28, 149 questionnaires ont finalement été proposés par les pharmaciens à J35 : cette relance a ainsi permis une progression de plus de 10% de la participation des pharmaciens.

Toutes ses difficultés évoquées ont été à l'origine d'une multiplication des visites en pharmacies, très chronophages.

### **c) L'accueil des pharmaciens.**

L'accueil général des pharmaciens lors de ma présentation de l'étude fut moyen, notamment lors des contacts téléphoniques. Je l'ai en effet vécu comme un « démarchage par téléphone », où l'interlocuteur coupait court à ma présentation, allant du « je ne suis pas intéressé » au prétexte du manque de temps pour ma présentation, ou bien pour une éventuelle participation. J'ai ressenti assez vite que l'approche téléphonique n'était pas optimale pour présenter cette étude, l'argumenter, et avoir leurs ressentis sur le sujet et leur opinions d'une telle étude.

C'est pourquoi j'ai pris rapidement le parti de me rendre directement dans chacune des pharmacies, sans rendez-vous. Et même si j'ai essuyé des refus (près d'une fois sur trois), et quelques accueils froids voir inhospitaliers, l'accueil général fut significativement meilleur que par téléphone. Le fait de me déplacer personnellement et de faire la queue à l'officine montre une certaine motivation et une simplicité des rapports, facilitant la communication et donc la présentation du projet.

L'accueil fut donc globalement mitigé, significativement meilleur :

- en me présentant directement à l'officine qu'au téléphone.
- avec les pharmaciens acceptant de participer à l'étude (excellent accueil) qu'avec les pharmaciens la refusant, ces derniers ne me laissant pas souvent l'occasion de présenter totalement l'étude, certains s'y opposant dès l'annonce d'une éventuelle participation à une enquête, avant même d'en connaître le sujet.

Enfin nous n'avons pas mis en évidence de profil type des pharmacies acceptant ou refusant de participer à l'étude.

#### **d) Synthèse : proposition des modifications à apporter au protocole.**

Voici une synthèse des propositions de modifications à apporter au protocole de cette enquête, notamment dans la perspective des futures enquêtes dans le cadre du projet national.

Un premier contact téléphonique des pharmacies pressenties comme « active en délivrance de BHD », pourrait permettre :

- d'avoir la confirmation de leur fort potentiel de rencontre de patients sous BHD, en les interrogeant sur le nombre de patient réguliers prenant ce traitement.
- d'obtenir par leur biais des informations sur les autres officines du secteur.
- mais surtout de fixer un rendez-vous à l'officine avec le titulaire de la pharmacie, ou au moins connaître ses périodes de présence à l'officine, afin de pouvoir lui présenter l'étude en personne.
- Voir de conclure à une participation de leur part, en cas d'accord du titulaire,

L'objectif est de limiter au maximum le nombre de visites en pharmacie, très chronophage, notamment celles non contributives (pharmacie à faible potentiel d'échantillonnage,

pharmaciens ne souhaitant pas participer à l'étude, ou titulaire absent au moment du passage).

Au moins une relance doit être faite auprès des pharmaciens, approximativement au milieu de la période d'inclusion des patients, afin de leur rappeler et de les remotiver. Cette relance pourra aussi être faite par téléphone.

## **6. Les perspectives.**

### ***a) Une étude d'envergure nationale.***

Comme largement expliqué précédemment, cette étude de faisabilité a une fonction de pré-étude entrant dans le cadre d'une étude nationale. Plus précisément, le projet national consiste à réaliser les mêmes enquêtes régionales sur la plus grande partie possible du territoire, chacune dirigée par le CHU correspondant. Basées sur les principaux résultats de mon enquête, ainsi que sur ses points forts et ses limites, et les difficultés rencontrées dans sa mise en place et sa réalisation pratique, toutes ses futures enquêtes régionales seront strictement identiques. Elles auront les mêmes objectifs de recherche et la même méthodologie, notamment un protocole d'étude commun, permettant ainsi la mise en commun des résultats dans le but d'obtenir des conclusions à l'échelle nationale.

### ***b) Etude du lien entre princeps de la BHD, mésusage, et gravité de l'addiction.***

Notre étude semble confirmer, comme observé dans la littérature, le lien qui existerait entre le mésusage de la BHD et sa forme princeps, sans preuve significative. Cette enquête a également mis en évidence des représentations différentes qu'ont les patients de la BHD, entre les consommateurs du générique et ceux du princeps. Et contrairement au profil plutôt « conformiste » [89, 90] des usagers du générique, les consommateurs de Subutex® princeps entrent préférentiellement dans le profil des patients dit « adaptés », voir « déviants » pour certains d'entre eux, où existent des formes de mésusage qui ne sont pas contradictoires avec l'idéal thérapeutique, le MSO permettant de contrôler l'addiction, et qui n'altèrent pas la poursuite de ces objectifs thérapeutiques. Cela confirmerait un mésusage

plus courant chez les usagers du princeps, qui souhaiterait ainsi contrôler leur addiction plutôt que d'en sortir.

Cette réflexion a donné naissance à un projet d'étude portant sur une nouvelle problématique qui semble alors se dessiner : les usagers de la BHD qui poursuivent la forme générique s'éloignent de l'addiction, alors que les usagers de la BHD qui sont revenus au princeps sont d'avantages dans l'addiction, ou conditionnés.

La question de recherche de cette étude serait donc la suivante : l'impossibilité ou le refus du patient de passer à la forme princeps de la BHD est-il prédictif d'une mauvaise réponse au traitement substitutif par BHD ? Ou est-il simplement un facteur de risque de mésusage ?

## CONCLUSION

La représentation des médicaments génériques n'a cessé de s'améliorer depuis leur arrivée sur le marché en 1996, jusqu'à parvenir à une confiance globale mais non absolue dans leur utilisation au quotidien. En effet une certaine méfiance subsiste encore selon les patients et les situations thérapeutiques. Parallèlement le statut particulier de la Buprénorphine Haut Dosage et la relation de dépendance très forte et très personnelle de leurs usagers semblent avoir été mis en évidence au terme de ce travail. On comprend ainsi que le patient toxicomane plus qu'un autre ait un impact direct sur le choix de son médicament de substitution aux opiacés, et qu'il puisse avoir une certaine méfiance vis-à-vis de l'usage d'un générique dans ce contexte de pathologie chronique, la sortie de la substitution souvent espérée restant une perspective incertaine. L'usager de la BHD semble alors à l'origine de sa faible utilisation dans sa forme générique, préférant son princeps, le Subutex®.

Notre étude a donc tenté de mettre en évidence les causes de cette préférence, après avoir montré l'absence significative de divergence entre les usagers du princeps de la BHD et les patients qui utilisent son générique, quant à leur profil général et l'usage respectif qu'ils en font, même si le mésusage semblerait ici, comme dans la littérature, préférer le princeps. Les différences entre ces deux groupes d'usagers apparaissent alors dans les représentations qu'ils ont de leur traitement. Si le patient satisfait du générique voit dans son MSO un traitement de maintenance comme un autre, rappelant un profil « conformiste » (selon Merton), l'usager du princeps au profil plutôt « adapté » recherche avant tout un traitement qui le rend « normal », au détriment du piège que représente aussi pour lui le Subutex® mais que son côté « déviant » accepte.

Les usagers du princeps ont même une représentation différente de leur traitement quand il s'agit du générique, n'ayant pas retrouvé avec lui le ressenti bénéfique du Subutex®, qui conditionne le succès et la pérennité de leur substitution, voir même de par l'expérience négative vécue avec le générique. Outre le défaut pratique prédominant ici, ces patients décrivent un générique moins efficace pour la substitution, et moins bien toléré que le princeps, même si les effets indésirables ressentis sont surtout des signes de manques objectivant plutôt une moindre efficacité de cette forme générique de la buprénorphine.

Rappelons que si les génériques ont par rapport au princeps la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique, et une bioéquivalence prouvée, un écart de paramètre « jugé » non cliniquement significatif est

toléré. Dès lors, pour tenter d'expliquer cette moindre efficacité ressentie du générique, on pourrait émettre l'hypothèse de l'existence d'une sensibilité aux substances opioïdes exacerbée chez les anciens toxicomanes, longtemps habitués et entraînés à rechercher dans la rue des substances de qualité, en terme d'efficacité et de tolérance : il serait ainsi capables de ressentir objectivement et physiquement ces minimales écarts de concentrations en principe actif, la buprénorphine, qu'il peut exister entre le Subutex® princeps et ses génériques. Des recherches pourraient être menées dans cette perspective.

Mais cette molécule n'échappe pas aux préjugés négatifs communs à tous les médicaments génériques, appréhendant là aussi la moindre efficacité et la moins bonne tolérance que le princeps Subutex®, renforçant pour cela sa préférence. Et ces a priori négatifs alimentent d'autant plus cette préférence du princeps qu'il s'agit d'un MSO, tant la composante psychologique est forte dans les pathologies addictives. Ces présomptions totalement subjectives trouvent leurs origines dans la méfiance qui persiste encore pour l'ensemble des médicaments génériques, mais aussi dans le manque d'information sur la BHD en général, et dans la désinformation inhérente au « milieu toxicomane », surtout celui du « deal » qui tire bénéfice de l'entretien de ses préjugés sur le générique afin de favoriser la revente du princeps, plus cher. Enfin le retrait de la BHD des objectifs de rémunération individuelle des pharmaciens, diminuant considérablement leurs incitations à la substitution, n'a fait que nourrir la défiance de ces utilisateurs du Subutex® envers son générique, tout comme la communication sur la sévérité accrue des complications post-injections que son mésusage entraîne, plus grave qu'avec le princeps, principale information diffusée par les professionnels de santé.

Enfin si le mésusage n'est pas pour le patient une cause majeure de préférence pour la forme princeps de la BHD, de nombreuses tendances non significatives à confirmer par des études complémentaires montrent que ce mésusage préférerait le princeps. De la même façon, le profil « adapté » (voir « déviant ») associé aux usagers de la forme princeps confirmerait un mésusage plus courant chez les usagers du princeps. On suppose alors que l'acceptation du générique de la BHD pourrait constituer un signe objectif d'éloignement du mésusage, qui dessert au final la dynamique du projet thérapeutique de la substitution. Ainsi l'adhésion durable au générique, en signant un moindre mésusage qu'avec le princeps, pourrait permettre la décroissance de ce MSO. Les génériques du Subutex® représenteraient alors un réel avantage en termes de prise en charge thérapeutique, en plus de son économie pour la santé. Mais ces hypothèses devront aussi être vérifiées lors d'études ultérieures.

## **ANNEXES**

## Annexe n°1 : le Questionnaire Patient.

### Enquête DBG

Réseau Régional Addictions Poitou-Charentes  
et Département de Médecine Générale Poitiers

Faculté de  
médecine &  
pharmacie



Département de  
médecine générale

1 Allée des Tilleuls  
17430 LUSSANT  
Tél : 05 46 84 52 95  
Fax: 05 46 83 74 29  
[reseaurap@orange.fr](mailto:reseaurap@orange.fr)

*Nous vous remercions de participer à une étude scientifique sur les  
préférences des patients dans les médicaments de substitution.*

*Ce questionnaire est **strictement anonyme**. Merci de le remplir puis  
de le remettre au pharmacien ou de le renvoyer par la poste avec  
l'enveloppe timbrée.*

**ATTENTION : merci de cocher un seul numéro par ligne**

- 1 - je suis : homme ☐<sub>1</sub>, femme ☐<sub>2</sub>
- 2 - mon âge :  ans (en chiffres)
- 3 - je vis **seul** : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 4 - j'ai la CMU : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 5 - je suis : sans emploi ☐<sub>1</sub> emploi non déclaré ☐<sub>2</sub> emploi déclaré ☐<sub>3</sub>
- 6 - j'ai consommé de **l'héroïne ou des opiacés** : jamais ☐<sub>1</sub> il y a plus d'1 an ☐<sub>2</sub> depuis moins d'1 an ☐<sub>3</sub>
- 7 - j'en consomme encore actuellement **de temps en temps** : .... oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 8 - j'ai commencé à être **dépendant** des opiacés à l'âge de :  ans.
- 9 - j'ai déjà pris de la **cocaïne** : jamais ☐<sub>1</sub> autrefois ☐<sub>2</sub> j'en ai pris dans les 30 derniers jours ☐<sub>3</sub>
- 10 - j'ai déjà **injecté** des drogues : jamais ☐<sub>1</sub> autrefois ☐<sub>2</sub> j'ai injecté dans les 30 derniers jours ☐<sub>3</sub>
- On m'a déjà proposé des médicaments **génériques** (antibiotiques, somnifère, contre la douleur ou l'anxiété..) :
- 11 - quand c'est **le médecin** qui propose... :  
je refuse toujours ☐<sub>1</sub> j'accepte parfois ☐<sub>2</sub> ...souvent ☐<sub>3</sub> ....toujours ☐<sub>4</sub> - Il ne m'en a jamais proposé ☐<sub>5</sub>
- 12 - quand c'est **le pharmacien** qui propose... :  
je refuse toujours ☐<sub>1</sub> j'accepte parfois ☐<sub>2</sub> ...souvent ☐<sub>3</sub> ....toujours ☐<sub>4</sub> - Il ne m'en a jamais proposé ☐<sub>5</sub>
- 13 - **l'ordonnance** d'aujourd'hui est une prescription de : Buprénorphine ☐<sub>1</sub> Subutex° ☐<sub>2</sub> Suboxone° ☐<sub>3</sub> :
- 14 - à la dose de  mg
- 15 - que je prends en : une seule prise ☐<sub>1</sub> en plusieurs prises ☐<sub>2</sub>
- 16 - je prends actuellement d'autres médicaments, pour dormir ou les **nerfs ou l'anxiété ou la dépression** :  
oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub> si oui, *écrire leur noms* .....
- 17 - l'ordonnance d'aujourd'hui a été faite par :  
mon médecin **traitant** ☐<sub>1</sub> un autre médecin **généraliste** libéral ☐<sub>2</sub> un **autre** médecin (hôpital-institution...)☐<sub>3</sub>
- 18 - j'ai déjà utilisé le **Subutex°** : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub> je ne connais pas ☐<sub>3</sub>
- 19 - si oui : il m'est arrivé de le prendre **en sniff** : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 20 - **en injection** : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 21 - je m'en suis procuré **hors des pharmacies** : jamais ☐<sub>1</sub> , 1 ou 2 fois ☐<sub>2</sub> 3 à 9 fois ☐<sub>3</sub> 10 fois et plus ☐<sub>4</sub>
- 22 - le Subutex° est, ou a été, surtout pour moi : un **produit de dépannage** oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 23 - un traitement de maintenance **comme un autre médicament** : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 24 - *Si vous n'avez jamais utilisé le Subutex, vous pouvez donner un avis ici ou passer à la ligne 25* un traitement avec lequel je suis **normal** oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 25 - comme une drogue qui me fait aussi du **bien** oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 26 - un piège qui me fait du **tort** oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 27 - j'ai déjà utilisé la Buprénorphine **Générique** : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub> je ne connais pas ☐<sub>3</sub>
- 28 - si oui : il m'est arrivé de la prendre **en sniff** : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 29 - si oui : il m'est arrivé de la prendre **en injection** : oui ☐<sub>1</sub> non ☐<sub>2</sub>
- 30 - je m'en suis procuré **hors des pharmacies** : jamais ☐<sub>1</sub> , 1 ou 2 fois ☐<sub>2</sub> 3 à 9 fois ☐<sub>3</sub> 10 fois et plus ☐<sub>4</sub>

- 31 - La Buprénorphine Générique est, ou a été, surtout pour moi : un **dépannage** oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 32 - un traitement de maintenance comme un autre **médicament** oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 33 - *Si vous n'avez jamais utilisé le*  
 34 - *Générique, vous pouvez donner un* un traitement avec lequel je suis **normal** oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 35 - *avis ici ou passer à la ligne 33* comme une **drogue** qui me fait aussi du **bien** oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 un **piège** qui me fait du **tort** oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 36 - un **médecin** m'a proposé le générique alors que je prenais du Subutex° : non[ ]<sub>1</sub> Si oui : ... j'ai toujours refusé[ ]<sub>2</sub> ... je l'ai essayé[ ]<sub>3</sub>  
 37 - un **pharmacien** m'a proposé le générique alors que je prenais du Subutex° : non[ ]<sub>1</sub> Si oui : ... j'ai toujours refusé[ ]<sub>2</sub> ... je l'ai essayé[ ]<sub>3</sub>

*Si j'ai essayé le générique, je passe à la question 45*

Si j'ai refusé la Buprénorphine Générique par principe c'est parce que ce produit me paraissait :

- 38 - sans doute **moins efficace** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 39 - **fondre** moins bien sous la langue : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 40 - plus difficile à **couper** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 41 - plus difficile à **sniffer** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 42 - plus dangereux à **injecter** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 43 - moins bien pour le «**deal**» : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 44 - j'ai peur de mal le **tolérer** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 45 - j'ai essayé Buprénorphine Générique : non[ ]<sub>1</sub> si oui après essai... je suis revenu au Subutex°[ ]<sub>2</sub> ... j'ai continué le générique[ ]<sub>3</sub>

*Si vous n'avez jamais utilisé le générique, arrêtez de remplir le questionnaire.*

- 46 - Après l'avoir essayée, j'ai trouvé la Buprénorphine Générique **plus** pratique[ ]<sub>1</sub> **moins** pratique[ ]<sub>2</sub>

Si je l'ai trouvée moins pratique c'est pour une ou plusieurs des raisons suivantes :

- 47 - **fond** moins bien sous la langue : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 48 - est plus difficile à **couper** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 49 - est plus difficile à **sniffer** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 50 - est plus dangereux à **injecter** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 51 - est moins bien pour le «**deal**» : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub> sans avis[ ]<sub>3</sub>  
 52 - autres raisons : .....  
 53 - j'ai ressenti que la Buprénorphine Générique était **moins efficace** pour la substitution : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 54 - j'ai eu des signes de **manque** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 55 - j'ai dû **augmenter** la dose : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>

...J'ai moins bien toléré la Buprénorphine Générique, pour un ou plusieurs des effets ressentis suivants :

- 56 - mauvais **goût** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 57 - maux de **tête** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 58 - troubles **digestifs**, nausées : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 59 - des **boutons** sur la peau : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 60 - **crampes** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 61 - **sueurs** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 62 - douleurs de **dos** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 63 - **nervosité** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 64 - **agitation** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 65 - **agressivité** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 66 - **anxiété** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 67 - trouble du **sommeil** : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 68 - autres : .....

*Et si vous voulez rajouter quelque chose,  
écrivez ici .....*

- 69 - Il m'est arrivé **d'inventer ou d'exagérer** les inconvénients du générique pour obtenir du Subutex° : oui[ ]<sub>1</sub> non[ ]<sub>2</sub>  
 70 - j'ai rempli ce questionnaire facilement [ ]<sub>1</sub> pas facilement [ ]<sub>2</sub> difficilement [ ]<sub>3</sub>

*Merci de votre participation à cette enquête*

## **Annexe n°2 : Le registre Pharmacien**

REGISTRE PHARMACIEN : remplir chaque ligne pour tout patient venant pour une délivrance de buprénorphine quelle que soit la spécialité jusqu'à avoir donné **12** dossiers. Merci de remplir même si vous n'avez pas pu ou voulu transmettre un dossier.

| Site LA ROCHELLE |                                                                                                      | Responsable Local : Dr BINDER<br>Philippe                                                                                                          |                              | Interne ou ARC local : MUSCAT<br>Pierre                                                                                                                                   |                                                                                                                    | N°<br>pharmaci<br>e                                                                                                                                                                                           |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pharmacie :      |                                                                                                      | Philippe.binder@wanadoo.fr                                                                                                                         |                              | p4muscat@gmail.com                                                                                                                                                        |                                                                                                                    | O                                                                                                                                                                                                             |
|                  |                                                                                                      | 05 46 83 43 73                                                                                                                                     |                              | tél                                                                                                                                                                       |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                               |
|                  |                                                                                                      | Téléphone<br>Pharmacie :                                                                                                                           | Date remise<br>documents :   | Nombre de<br>patients prévu :                                                                                                                                             | Nombre de<br>dossiers<br>donnés :                                                                                  | Nbre<br>dossiers<br>récupérés<br>:                                                                                                                                                                            |
|                  |                                                                                                      |                                                                                                                                                    |                              | 12                                                                                                                                                                        |                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                               |
| dossier<br>remis | sexe                                                                                                 | Spécialité BHD                                                                                                                                     | Posologie<br>quotidien<br>ne | Co prescription<br>psychotrope                                                                                                                                            | Prescription<br>de médecin                                                                                         | Questionnaire                                                                                                                                                                                                 |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |
| n°               | Homme<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>Femme<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | Subutex <input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Suboxone <input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Générique <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | mg<br><input type="text"/>   | Benzodiazépine :<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br>Autre psychotr. :<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>Aucune : <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | généraliste<br><input type="checkbox"/> <sub>1</sub><br><br>d'institution<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | non remis <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> refusé<br><input type="checkbox"/> <sub>2</sub><br>rempli à l'officine <input type="checkbox"/> <sub>3</sub><br>emporté <input type="checkbox"/> <sub>4</sub> |

### Annexe 3 : Premier courrier de présentation de l'étude



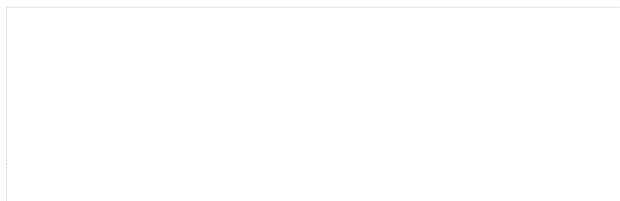
1 Allée des Tilleuls  
17430 LUSSANT  
Tél : 05 46 84 52 95  
Fax: 05 46 83 74 29  
[reseaurap@orange.fr](mailto:reseaurap@orange.fr)

**Dr BINDER Philippe**  
Coordinateur

Faculté de  
médecine &  
pharmacie  
de Poitiers



Département de  
médecine générale



Le 10 mai 2013

Cher collègue,

Le réseau Addictions Régional Poitou-Charentes RAP et le département de médecine générale de la faculté de médecine générale de Poitiers s'associent pour une recherche auprès des patients substitués avec la buprénorphine haut dosage.

Comme vous le constatez, c'est actuellement la molécule la plus faiblement générique de toute la pharmacopée. L'étude du dossier d'AMM montrant une stricte similitude de biodisponibilité entre le princeps et le générique, nous cherchons une autre explication à ce phénomène.

Vous allez recevoir la visite de notre attaché de recherche Pierre MUSCAT qui fait sa thèse sur ce sujet. Il vous sera simplement demandé de remettre des enveloppes contenant un questionnaire pour 12 patients consécutifs venant se faire délivrer un traitement avec de la Buprénorphine Haut dosage.

Cette étude n'étant soutenue par aucun laboratoire, nous n'avons pas les moyens de vous indemniser. Aussi, nous vous remercions particulièrement de votre participation. Nous vous tiendrons informés des résultats de cette étude.

Dr BINDER Philippe

Dr Bernard PENICAUD  
Pharmacien

#### Annexe 4 : Deuxième courrier de présentation de l'étude



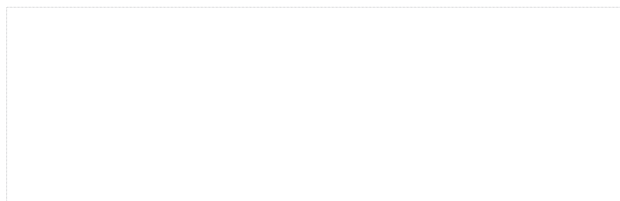
1 Allée des Tilleuls  
17430 LUSSANT  
Tél : 05 46 84 52 95  
Fax: 05 46 83 74 29  
[reseauRap@orange.fr](mailto:reseauRap@orange.fr)

**Dr BINDER Philippe**  
Coordinateur

Faculté de  
médecine &  
pharmacie  
de Poitiers



Département de  
médecine générale



Cher collègue,

Merci d'avoir accepté de participer à cette étude réalisée auprès des patients substitués avec la buprénorphine haut dosage et visant à comprendre pourquoi le générique est si peu utilisé.

L'important est de noter dans l'ordre sur votre registre les quelques éléments à votre disposition concernant les patients auxquels vous délivrez de la buprénorphine mais sans faire de sélection. Vous lui présenterez l'intérêt de participer à l'étude en valorisant son rôle dans une enquête scientifique.

S'il refuse, ou si vous n'avez pas pu pour une raison ou pour une autre, lui donner la pochette, n'oubliez pas d'écrire ses caractéristiques sur votre registre, c'est très important pour le dépouillement.

Vous pouvez joindre des remarques de votre part au verso.

Avec tous nos remerciements

Dr BINDER Philippe

Dr Bernard PENICAUD  
Pharmacien

## **BIBLIOGRAPHIE**

[1] Commission de la Concurrence du 21 mai 1980.

Bulletin Officiel de la Concurrence, de la Consommation et de la répression des fraudes, Circulaire n°13 du 17 juillet 1981.

[2] ZAMBROWSKI J J.

Théorie et pratique de l'économie de santé.

Paris : MASSON, 2001, 86p.

[3] Les Études de La Mutualité Française.

Bilan de 25 ans de politique du médicament générique. Propositions pour une politique plus ambitieuse.

Octobre 2008.

[4] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

Liste des Excipients à Effet Notoire. Mise à Jour de la liste et des libellés selon le Guideline européen 2003.

Afssaps - Deuxième révision du 3 mars 2009

[5] BAGHERI H.

Génériques, équivalents thérapeutiques, copies, princeps : similitudes et différences.

Genesis, 2007, n° 126 : p.9-11.

[6] European Medicines Agency (EMA).

Guideline on the investigation of bioequivalence. Janvier 2009.

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/qwp/140198enrev1.pdf> (Page consultée le 05/11/2012)

[7] LE CORRE P.

Bioéquivalence et génériques de principes actifs à marge thérapeutique étroite.

La Presse Médicale, Volume 39, Issue 2, février 2010, p.169-176.

[8] Agence Santé Canada.

Ligne directrice à l'attention de l'industrie. Exigences en matière de bioéquivalence: médicaments à dose critique. Mai 2006.

<http://www.hcsc.gc.ca> (Page consultée le 05/11/2012).

[9] Food and Drug Administration.

Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products general considerations. Mars 2003.

<http://www.fda.gov/cder/guidance/5356fnl.pdf> (Page consultée le 05/11/2012).

- [10] PERUCCA E, ALBANI F, CAPOVILLA G, et al.  
Recommendations of the Italian League against Epilepsy working group on generic products of antiepileptic drugs.  
Epilepsia 2006;47(Suppl 5): 16-20.
- [11] BIALER M.  
Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): is it an issue?  
Epilepsia 2007;48:1825-32.
- [12] BIRABEN A, DE TOFFOL B, SEMAH F, et al.  
Use of generic antiepilepsy drugs in France: survey of neurologists and review of the literature.  
Revue Neurologique (Paris) 2007 ; 163: 455-461.
- [13] Substitution des médicaments antiépileptiques dans l'épilepsie.  
Lettre aux professionnels de santé du 25 juillet 2008.  
<http://www.afssaps.fr> (Page consultée le 15/12/2012).
- [14] Enquête officielle relative aux médicaments génériques des antiépileptiques  
Réunion de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 29 Janvier 2008.  
<http://www.afssaps.fr> (Page consultée le 15/12/2012).
- [15] KESSELHEIM AS, MISONO AS, LEE JL, et al.  
Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis.  
JAMA 2008;300:2514-26.
- [16] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.  
Rapport annuel 2006.  
<http://afssaps.sante.fr/htm/5/indrap.htm>. (Page consultée le 19/09/2012).
- [17] Etude TNS-Sofres de juin 2002.  
Evaluation de la prescription en DCI auprès des médecins généralistes.
- [18] Glossaire : définition du SMR / ASMR  
Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (Pag consultée le 25/09/2012).
- [19] LEVY André.  
Le Guide des médicaments génériques.  
Paris : Editions Générales F1RST ; 1996 : 223p.
- [20] La Rédaction de la Revue Prescrire.  
DCI : un langage commun, intelligible et international.  
Revue Prescrire, septembre 2000, Tome 20, n°209 : 606-608

[21] Extrait du rapport de la Commission des comptes de la sécurité sociale.

10. 2. Le contrat d'amélioration des pratiques individuelles (CAPI).

Septembre 2011.

[22] Enquête IFOP pour « le Quotidien du Médecin ».

400 médecins libéraux (256 généralistes et 144 spécialistes) interrogés par téléphone entre le 18 et le 21 février 2013 sur l'avenant n°8 et le P4P de la convention médicale de 2012.

[23] IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales), Rapport N°RM2012-115P.

Evaluation de la Politique française des médicaments génériques.

Septembre 2012.

[23] Tiers payant contre générique : 200 millions d'économies supplémentaires pour l'assurance maladie.

Le quotidien du medecin.fr du 08/01/2013. (Page consultée le 02/02/2013).

[24] Dispositif tiers-payant contre génériques – Mise à jour du 13 Aout 2012

Disponible sur <http://www.ameli.fr>. (Page consultée le 02/02/2013).

[25] Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine - Circulaire USPO 2012 – 125.

Tiers Payant Contre Génériques. Rappel des consignes.

<http://www.uspo.fr/article88Tiers-Payant-Contre-Generiques-Rappel-des-consignes.html>

(Page consultée le 02/02/2013)

[26] Extrait du rapport de la Commission des comptes de la sécurité sociale.

Partie II, Sous indicateur 4-2-1 : taux de pénétration des générique.

Septembre 2012.

[27] Le Parisien.

France : le marché des médicaments génériques repart à la hausse en 2012.

Publié le 22.01.2013.

[28] Rapport de l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament).

Les médicaments génériques : des médicaments à part entière.

Décembre 2012.

[29] NORDMANN S, FRAUGER E, PAULY V, et al.

Misuse of buprenorphine maintenance treatment since introduction of its generic forms: OPPIDUM survey.

Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2012 Feb; 21(2):184-90.

[30] BENEYTOUT T.

Buprénorphine Haut Dosage : étude de 1836 patients sur 2 ans en Charente Maritime.

Thèse de Doctorat de Médecine Générale. Université de Poitiers. 2012, 102p.

[31] Unions Régionales des Caisses d'Assurance Maladie d'Alsace (URCAM).  
Les réactions du patient face aux génériques. Résultats d'enquête. 2001.

[32].Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM).  
Médicaments génériques : un enjeu essentiel pour la maîtrise des dépenses de santé.  
Point d'information mensuel, Mai 2005.

[33] Union des Syndicats des Pharmaciens d'Officine (USPO). Réalisé par Carlier B.  
Résultats 2005 de l'enquête « Taux de substitution - taux de prescription en DCI ».   
Infos - USPO, 2005-112.

[34] JOINVILLE O, RICORDEAU P.  
La progression des génériques au 1<sup>er</sup> trimestre 2006 : les premiers résultats de l'accord du 6 janvier.  
Point de repère de l'Assurance Maladie, n°2, Août 2006, p.4.

[35] Institut du générique Sandoz®.  
Un baromètre pour aller plus loin dans l'analyse de l'opinion des Français face aux génériques. Enquête IFOP - Dossier de presse du 28 Mars 2006.

[36] LEGENDRE N.  
Près de 9 Français sur 10 font confiance aux génériques  
Actualités Pharmaceutiques, Volume 47, Issue 472, March 2008, p.6.

[37] Etude EXPLORA GSK / TNS-SOFRES  
Les nouveaux comportements de santé des Français, 2006.

[38] POUZAUD F.  
Les génériques souffrent encore des doutes et des idées fausses.  
Le Moniteur des pharmacies, 2008, Cahier I, n° 2745, p.25.

[39] Sondage IFOP pour Métro.  
Les Français et l'arbitrage entre princeps et médicaments génériques. Septembre 2012.

[40] Le Figaro.fr publié le 10/10/2012.  
Méfiance accrue envers les médicaments génériques.  
Basée sur une 2<sup>ème</sup> vague du sondage IFOP de 2012.

[41]SARRADON-ECKA, BLANC M.A, FAURE M.  
Des usagers sceptiques faces aux médicaments génériques : une approche anthropologique.  
Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, Volume 55, Issue 3, March 2007, p.179-185.

- [42] RINGUIER R, ROUQUETTE A, DAGORNE C, et al.  
Connaissance et perceptions des médicaments génériques après 50 ans. Thèse publiée  
Thérapie 2008 Janvier-Février; 63 (1): 11-17.
- [43] HIMMEL W, SIMMENROTH-NAYDA A, NIEBLING W, et al.  
What do primary care patients think about generic drugs?  
International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2005 Oct;43(10):472-479.
- [44] KJOENNIKSEN I, LINDBAEK M, GRANAS AG.  
Patients' attitudes towards and experiences of generic drug substitution in Norway.  
Pharmacy world and science: PWS. 2006 Oct; 28(5):284-289.
- [45] SAGARDUI-VILLAMOR JK, LACALLE RODRIGUEZ-LABAJO M, CASADO-BUENDIAS S.  
Sustitucion de medicamentos de marca por genéricos en atencion primaria.Factores  
asociados al rechazo.  
Atencion Primaria. 2005 Nov 30; 36(9):489-493.
- [46] PILLON F, AUTIER N.  
Addictologie à l'officine.  
Actualités pharmaceutiques, 2009. 488, p.9-22.
- [47] KARILA M, REYNAUD M, LE MOAL M, et al.  
Traité d'addictologie.  
Paris : Flammarion médecine science, 2006.
- [48] VILLEGGER P.  
Psychopathologie et dépendance. Concept d'addiction.  
Cours Magistral du 9 novembre 2009, Faculté de Médecine Pharmacie Limoges.
- [49] VARESCON I.  
Psychopathologie des conduites addictives : alcoolisme et toxicomanie.  
Paris : Berlin Ed, 2005, p.13-14.
- [50] GOODMAN A.  
Addiction : definition and implication.  
British journal of addiction, 1990. 85, 1403-8.
- [51] BRUST J.  
Neurological aspects of substance abuse.  
New-York : Elsevier, 2007, 551p.
- [52] LEJOYEUX M.  
Neurobiologie des addictions.  
Paris : Elsevier, Masson, 2009, p.27-32.

[53] LINGFORD A, NUTT D.

Neurobiology of addiction and implication for treatment.

British Journal of Psychiatry, 2003. 182, p.97-100.

[54] SOLINAS M, CHAUVET C, THIRIET N, et al. (CNRS Insitut de psysologie et de biologie cellulaire de Poitiers).

Reversal of cocaine addiction by environmental enrichment.

Proc Natl Acad Sci. USA In press. 4 nov. 2008.

[55] KOOB GF, LE MOAL M.

Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis.

Neuropsychopharmacol, 2001, 24 : 97-129.

[56] GOLDSTEIN RZ, VOLKOW ND.

Drug addiction and its underlying neurobiological basis : neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex.

Am J Psychiatr, 2002, 159 : 1642-1652.

[57] PERT, SNYDER.

Science, 1973, 179, 1011-1014.

[58] MONASSIER L.

« Les analgésiques centraux ».

Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Clinique DCEM3 2005/2006.

Mise à jour : janvier 2005.

[59] MOLLEREAU C, PARMENTIER M, MAILLEUX P, et al.

ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning functional expression and localization.

FEBS Lett 1994; 341: 33-38.

[60] ADAMS JU, PARONICS CA, HOLTZMAN SG.

Assessment of relative intrinsic activity of mu-opioïd analgesics in vivo by using beta-funaltrexamine.

J Pharmacol Exp Ther 1990; 225: 1027-1032.

[61]. GEBHART GF.

Some mechanistic insights into opioïd tolerance.

Anesthesiology 1990; 73: 1065-1066.

[62]. SZETO HH, INTURRISI CE, HOUDE R, et al.

Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patients with renal failure of cancer.

Ann Intern Med 1977; 86: 738-741

[63] LANDRY Y, GIES JP.

Transmission peptidergique hormonale et neuronale. Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique.

Paris : Dunod, 2003, 443-454.

[64] BINDER P.

Contribution à une compréhension physiopathologique des dépendances aux drogues psychoactives. Juin 2009

[65] MOREL A, BOULANGER M, HERVE F, et al.

Prévenir les toxicomanies.

Paris : Dunod, 2004, 320p.

[66] GIBIER L.

Les traitements de substitution, comment en améliorer la pédagogie?

THS La Revue des Addictions, 2004, 6, p. 1165-1169.

[67] BERGERON H.

L'État et la toxicomanie. Histoire d'une singularité française.

PUF, 1999.

[68] COPPEL A.

Peut-on civiliser les drogues ? De la guerre à la drogue à la réduction des risques.

La Découverte. Paris, 2002.

[69] FERONI I, LOVELL AM.

Les dispositifs de régulation publique d'un médicament sensible : le cas du Subutex®, traitement de substitution aux opiacés.

La Documentation Française. Revue française des affaires sociales, 2007, 3 : n° 3-4, 153-70.

[70] CANAELLI T, COQUELIN A.

Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés.

www.OFDT.fr, Tendances n° 65: 1-6, Mai 2009. (Page consultée le 07/04/2013)

[71] MAGNIN C.

La médecine française et les Traitements de Substitution aux Opiacés : entre militantisme et indifférence.

3<sup>ème</sup> Colloque TDO, Genève. 18 et 19/10/2012.

[72] TRACQUI A, PETIT G, POTARD D, et al.

Intoxications mortelles par buprénorphine (Subutex) et benzodiazépines: 4 cas.

J Med Leg Dr Medical. 1997; 40:213-223.

[73] GRAU D, VIDAL N, FAUCHERRE V, et al.

Complications infectieuses induites par le mésusage de la buprénorphine haut dosage (Subutex®) : analyse rétrospective de 42 observations.

Revue de Médecine Interne. 2010 Mar;31(3):188-93.

[74] DOUKHAN D.

Les génériques du Subutex supportent mal le mésusage.

Le quotidien du pharmacien, n°3007, jeudi 16 mai 2013.

[75] MALLARET M.

Réseau Toxicomanie de la Région Nantaise. Mésusage des Génériques de la Buprénorphine.

Compte rendu de la commission psychotique et stupéfiant de l'AFSSAPS du 14/02/2011.

Fiche de signalisation Addictovigilance CHU Nantes.

[76] Observatoire Régional de la Santé PACA.

La prescription de Buprénorphine Haut Dosage dans les Bouches du Rhône. Déterminants de la prescription, prise en charge des patients et profils des médecins prescripteurs.

INSERM U 379. Octobre 2004.

[77] LAMEYRE-MESTRE M, BOEUF-CAZOU O.

Enquête nationale CEIP-AFSSAPS (2010) : Rôle du pharmacien dans la réduction des risques liés à la toxicomanie. Point de vue des patients sous médicaments de substitution aux opiacés (MSO) et des usagers de drogues.

Rapport final du CEIP de Toulouse pour l'AFSSAPS, 2011.

[78] MORACCHINI C, ORLEANS V, MILOUDI S, et al.

Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire : le programme OPEMA.

Thérapie. 2012, Juillet-Août; 67 (4): 397-404.

[79] BOCZEK C, Elisabeth FRAUGER E, Joëlle MICALLEFF J, et al.

Taux de pénétration des génériques de la buprénorphine haut dosage : principales tendances de 2006 à 2008.

Thérapie, 2012. Mars-Avril; 67 (2): 129-136.

[80] Caisse National de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés.

Substitution aux opiacés dans cinq sites de France en 1999 et 2000.

Paris : OFDT, 2002.

[81] GASQUET JE, LANCON C, ETAGE P.

Facteurs prédictifs de réponse au traitement substitutif par Buprénorphine au dosage.

Etude naturaliste en médecine générale.

Encéphale, 1999 Nov-déc, 25 (6):645-651.

[82] COSTES JM.

National prevalence estimates of problem drug use in European Union, 1995-2000.  
Addiction, 2003.

[83] YENI P.

Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.  
CHU Bichat, Paris : 2006.

[84] JAUFFRET-ROUSTIDE M.

Estimation de la séroprévalence du VIH et du VHC et profils des usagers de drogues en France.

Bulletin épidémiologique hebdomadaire, sept 2006 ; 33 :244-7.

[85] KOPP P, GEOFFRON P, TECCP J.

Du point de vu économique, quel est le rapport coût-efficacité des traitements de substitution aux opiacés ?

Alcool et addictologie, 2004.

[86] JULIEN C.

Substitution aux opiacés, bilan positif mais perfectible.

Moniteur des pharmacies, 2006, cahier 1, 2642, 24-28.

[87] LALANDE A, GRELET S.

Tensions et transformations des pratiques de substitution en ville: suivi des patients usagers de drogues en médecine générale (approche qualitative).

Paris: OFDT; 2001.

[88] AIDES, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

Attentes des usagers de drogues concernant les traitements de substitution: expérience, satisfaction, effets recherchés, effets redoutés.

Paris: AIDES/INSERM; 2001.

[89] LANGLOIS E, MILHET M.

Les traitements de substitution aux opiacés vus par les patients.

www.OFDT.fr, Tendances n°83, Novembre 2012. (Page consultée le 22/05/2013).

[90] MERTON RK.

Éléments de théorie et de méthode sociologique.

Paris, Armand Colin, coll. Colin U, 1997.

[91] GUICHARD A., LERT F., BRODEUR JM., et al.

Rapport des usagers au Subutex<sup>®</sup> : de la reconquête de l'autonomie la spirale de l'échec.  
Sciences sociales et Santé, 2006. 24, 4, p.5-43.

[92] GUICHARD A., LERT F., BRODEUR JM., et al.

Buprenorphine substitution treatment in France : Drug users' views of the doctor-user relationship.

Social Science & Medicine, 2007 Jun, 64, 12, 2578-2593.

[93] EL-HAIK Y. CEIP-Addictovigilance, Unité de Pharmacologie Clinique, CHU Marseille. Utilisation des génériques au long cours : cas particulier de la Buprénorphine Haut dosage dans le traitement de substitution aux opiacés.

Mémoire de Master 2ème année de Santé Publique, présenté le 15 septembre 2010.

[94] COHEN JM.

Résultats de l'enquête de satisfaction « Subutex® vs génériques » menée dans les Alpes-Maritimes, au cours du 1er trimestre 2008.

Le Flyer. Décembre 2009 ; 38 :p.18-19.

[95] VICTORRI-VIGNEAU C, GERARDIN-MARAIS M, MALLARET M, et al.

Un exemple de complémentarité entre l'évaluation des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) et celle des Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP).

Thérapie, 2008 Novembre-Décembre; 63 (6): 468-471.

[96] JULIAN-MINOU G, BRUCH S, PEURE N, et al.

La buprénorphine pour le traitement de la dépendance aux opiacés: une étude sur la substitution par les génériques menée en pharmacie d'officine.

Thérapie. 2010 Mai -juin; 65 (3) :241-7. (Thèse de pharmacie publiée).

[97] Les études de la Mutualité française.

Rapport 2012 sur les médicaments génériques.

Décembre 2012.

## Résumé

**Objectif :** La part du générique de la Buprénorphine Haut dosage (BHD) est significativement plus faible (20% en 2012) que la part de générique de l'ensemble des médicaments (plus de 80%). Pourquoi les usagers de la BHD préfèrent la forme princeps au générique ?

**Matériel et méthode :** étude quantitative transversale réalisée auprès des patients vu en pharmacie dans la région Poitou-Charentes.

**Résultats :** sur 149 questionnaires proposés, 25 patients l'ont rempli à l'officine, 120 l'ont emporté pour le remplir à domicile mais seulement 40 le renverront finalement, et 4 l'ont refusé. 78,6% de patients prenaient le princeps du Subutex®, 21,4% le générique.

Les usagers du générique sont plus nombreux à consommer actuellement de l'héroïne et de la cocaïne. Les usagers du princeps s'injectent d'avantage les drogues.

La posologie moyenne est de 10,3 mg/j, plus faible pour les usagers du générique (9,36mg/j) que du princeps (11,3 mg/j).

Le mésusage (administration en plusieurs prises, « sniff », injection du traitement) est plus fréquent avec le princeps.

On retrouve des causes objectives de préférences du princeps, le générique étant moins pratique (pour 76,7%, mauvaise fonte sous la langue et difficile à couper), moins efficace (pour 63,3%, 2/3 ont augmenté les doses) et moins bien toléré (mauvais goût, céphalées, et syndrome de manque), justifiant le retour des usagers du générique à son princeps.

**Discussion :** les patients qui ont essayé le générique sont revenus à son princeps car retrouvent, avec ce Subutex®, avant tout « un traitement avec lequel je suis normal », puis « un traitement de maintenance comme un autre traitement » même s'ils le conçoivent aussi comme « un piège qui me fait du tort », trois ressentis qu'ils n'avaient pas en prenant le générique.

**Conclusions :** cette enquête présente une bonne fiabilité au vu de la conformité de ses résultats avec les données de la littérature, mais le faible retour des questionnaires explique que les tendances mises en évidence manquent de significativité.

**Mots Clés :** génériques, buprénorphine, subutex, représentation, patient.