

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2019**

**Thèse n°**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 13 décembre 2019 à POITIERS  
par Monsieur DE SOUSA RIBEIRO Emmanuel,  
né le 19/12/1992

Titre :

**Les Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO) et leurs mésusages  
Étude auprès des patients et des pharmaciens de la Communauté  
d'Agglomération Royan Atlantique (CARA)**

**Composition du jury :**

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Monsieur GAULT Clément, Docteur en pharmacie  
Monsieur PÉNICAUD Clément, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur DUPUIS Antoine, pharmacie clinique PU-PH

**Université de POITIERS**

**Faculté de Médecine et de Pharmacie**

**ANNEE 2019**

**Thèse n°**

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement  
le 13 décembre 2019 à POITIERS  
par Monsieur DE SOUSA RIBEIRO Emmanuel,  
né le 19/12/1992

Titre :

**Les Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO) et leurs mésusages  
Étude auprès des patients et des pharmaciens de la Communauté  
d'Agglomération Royan Atlantique (CARA)**

**Composition du jury :**

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard

Membres : Monsieur GAULT Clément, Docteur en pharmacie  
Monsieur PÉNICAUD Clément, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur DUPUIS Antoine, pharmacie clinique PU-PH



**PHARMACIE**

**Professeurs**

- COUET William, pharmacie clinique PU-PH
- DUPUIS Antoine, pharmacie clinique PU-PH
- MARCHAND Sandrine, pharmacocinétique PU-PH
- RAGOT Stéphanie, santé publique PU-PH
  
- CARATO Pascal, chimie thérapeutique PR
- FAUCONNEAU Bernard, toxicologie PR
- GUILLARD Jérôme, pharmacochimie PR
- IMBERT Christine, parasitologie PR
- OLIVIER Jean Christophe, galénique PR
- PAGE Guylène, biologie cellulaire PR
- RABOUAN Sylvie, chimie physique, chimie analytique PR
- SARROUILHE Denis, physiologie PR
- SEGUIN François, biophysique, biomathématiques PR

**Maîtres de Conférences**

- BARRA Anne, immunologie-hématologie MCU-PH
- THEVENOT Sarah, hygiène et santé publique MCU-PH
  
- BARRIER Laurence, biochimie MCF
- BODET Charles, bactériologie MCF
- BON Delphine, biophysique MCF
- BRILLAULT Julien, pharmacocinétique, biopharmacie MCF
- BUYCK Julien, microbiologie, MCF
- CHARVET Caroline, physiologie MCF
- CHAUZY Alexia, pharmacologie fondamentale et thérapeutique MCF
- DEBORDE-DELAGE Marie, sciences physico-chimiques MCF
- DELAGE Jacques, biomathématiques, biophysique MCF
- FAVOT-LAFORGE Laure, biologie cellulaire et moléculaire MCF
- GIRARDOT Marion, biologie végétale et pharmacognosie, MCF

- GREGOIRE Nicolas, pharmacologie MCF
- HUSSAIN Didja, pharmacie galénique MCF
- INGRAND Sabrina, toxicologie MCF
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile pharmacochimie MCF
- PAIN Stéphanie, toxicologie MCF
- RIOUX BILAN Agnès, biochimie MCF
- TEWES Frédéric, chimie et pharmacochimie MCF
- THOREAU Vincent, biologie cellulaire MCF
- WAHL Anne, chimie analytique MCF

**Maîtres de Conférences Associés - officine**

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwyn, pharmacien

**Enseignants d'anglais**

- DEBAIL Didier

## **REMERCIEMENTS**

**À mon président de jury, Monsieur le professeur FAUCONNEAU Bernard,**

Pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse, pour votre gentillesse et votre pédagogie tout au long de ces études, veuillez accepter mes remerciements et mon grand respect.

**À mon maître de thèse, Monsieur DUPUIS Antoine, pharmacien clinique – PU-PH,**

Pour avoir accepté de superviser cette thèse, de me diriger dans ce travail. Merci pour vos enseignements.

**À mon jury, Monsieur GAULT Clément et Monsieur PÉNICAUD Clément,**

Merci à vous pour avoir accepté de faire partie de ce jury pour la soutenance de ma thèse. Et pour nos bons moments partagés. À notre RPE et Patrick, notre plus fidèle compagnon de soirée.

**À mes parents, Monsieur et Madame DE SOUSA RIBEIRO,**

Cette thèse est une belle occasion de vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi. Je suis fier de l'éducation que j'ai reçue. Merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé.

**À Monsieur Fabien bureau, Docteur en pharmacie,**

Je tiens à te remercier car tu es un mentor pour moi. Merci de ton soutien et ton accueil du premier stage étudiant au stage officinal de 6<sup>ème</sup> année en passant par les saisons d'été. J'espère avoir le même parcours, être aussi pédagogue et de bons conseils que tu l'as été. Je remercie l'équipe officinale également, toujours disponible et bienveillante.

**À la famille CASTILLO,**

Merci à toi Pablo pour ton soutien et ton dévouement, cette thèse aurait été différente sans ton aide. Je te remercie d'être toujours présent après plus de 10 ans maintenant. Je ne compte plus nos souvenirs communs entre les voyages, les soirées et les bons moments passés ensemble. Tu as toujours été là quand ça n'allait pas.

Merci à toi aussi Roberto pour ton accueil et ta sagesse. À toi aussi Hugo, pour beaucoup et aussi ton lit. Je n'oublierai pas les gars.

**À Marion,**

Je tiens à te remercier particulièrement pour m'avoir accompagné durant cette thèse. Ton soutien et tes conseils m'ont été précieux.

**À Justine,**

Merci à toi d'avoir été toujours présente et à mon écoute. Je tiens à notre amitié, tu m'es chère.

**À la Pinte,**

Merci à vous de m'avoir toujours soutenu et supporté. J'espère qu'on continuera à se retrouver malgré les années qui passent.

**À Valery, Arnaud et Simon,**

Merci à toi mon Russe pour tout. À notre PACES, à nos 25 décembre, je ne serais peut-être pas en pharmacie sans toi aujourd'hui. Je repense à nos examens de spécialité pharmacie et aux omelettes-knacki.

Merci à toi Arnaud pour nos moments privilégiés. À nos soirées pâtes, j'ai toujours adoré te battre à FIFA, ton niveau n'avait d'égal que la taille de ta. Merci pour ton accueil inconditionnel. Merci à toi Simon, je repense à nos premiers tennis, « Un verre et on rentre ! », à tous ces fous rires.

Merci à vous les gars, présents du début à la fin. À nos week-ends d'intégration, nos soirées piquettes de table, aux soirées internat. Je n'oublierai pas.

**À mes amis pharmaciens de la Faculté,**

Aussi anciens colocataires : Julien, Maxime, Pierre puis Thomas, Patrick, Philippe, Pierre, les Mathilde, Charlotte, Grégoire, Gadgadi, Vincent, Charles, Marius, Nanar et tant d'autres avec qui j'ai partagé mes années de faculté, de soirées et de saisons d'été. Ce fut grandiose.

**À mes amis médecins de la Faculté,**

Je remercie Christophe, Jeremy Coquillette et Adélaïde, Charlotte, Célia, Briec, Manon, Nardjis pour tous ces moments partagés.

**À mes colocataires et amis rencontrés à Grenade durant mon année Erasmus,**

Je tiens à remercier Vicky, Anna, Baptiste, Martin, Soraya et notre Francisco Fran' ! À mes voisins européens JD, Antoine, Camila, Ugo, Johannes, Elisa, Pia, Melina, Andrea, Jeanne, Juanma, Loran, Angelo, Antonio, Zak', Giuseppe, Domenico, Emanuel. À Carmen. On dit qu'Erasmus c'est un an dans ta vie et ta vie en un an. Quelle année exceptionnelle !

**À Perruche, Fabien,**

Merci les gars d'avoir été là depuis mes 16 ans, à l'école de voile de St Palais/Mer. À nos verres et ceux à venir.

**À Antoine,**

Je te remercie d'avoir toujours été bienveillant. J'espère que tu parviendras à tes objectifs.

**Aux pharmaciens interrogés,**

Merci aux pharmaciens ayant accepté de participer à l'enquête patient, certains avec panache. Merci à ceux également répondre à mes questionnaires.

**Aux patients rencontrés et ceux qui ont répondu aux questionnaires,**

Merci d'avoir partagé vos expériences de vie, votre aide m'a beaucoup apportée. Merci E., L. et T. pour nos échanges en entretien.

**À Le Mellotron, The cercle, Boiler Room, Bonobo,**

Sans qui l'inspiration aurait été moindre.

## **LISTES DES ABRÉVIATIONS**

**ADD** : Antiviraux à Action Directe  
**ALD** : Affection de Longue Durée  
**AMM** : Autorisation de mise sur le marché  
**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament (anciennement l'**AFSSAPS**)  
**APACHES** : Attentes et Parcours liés Au CHEmSex  
**ARAMIS** : Attitudes, Représentations, Aspirations et Motivations lors de l'Initiation aux Substances psychoactives  
**ARS** : Agence Régionale de Santé  
**ASOS** : Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées  
**ATD** : AnTiDépresseurs  
**BEP** : Brevet d'Études Professionnelles  
**BHD** : Buprénorphine Haut Dosage  
**BZD** : BenZoDiazépines  
**CAARUD** : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogues  
**CAP** : Certificat d'Aptitude Professionnelle  
**CARA** : Communauté d'Agglomération Royan Atlantique  
**CCAA** : Centres de Cure Ambulatoire en Alcoolologie  
**CEIP** : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance  
**CIM-10** : Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes  
**CJC** : Consultations Jeunes Consommateurs  
**CMU-C** : Couverture Maladie Universelle Complémentaire  
**CNSP** : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes  
**CSAPA** : Centre de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie  
**CSP** : Code de la Santé Publique  
**CSST** : Centre Spécialisé de Soins aux Toxicomanes  
**DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux  
**DGCS** : Direction Générale de la Cohésion Sociale  
**DOM** : Départements d'Outre-Mer  
**DMP** : Dossier Médical Partagé  
**DQM** : Dose Quotidienne Moyenne  
**DRAMES** : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances  
**DTA** : Décès Toxique par Antalgiques  
**ECG** : ElectroCardioGramme  
**EGB** : Échantillon Générale de Bénéficiaire  
**ELSA** : Équipe de Liaison et de Soutien en Addictologie,  
**ENa-CAARUD** : Enquête transversale auprès des usagers de Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues  
**ENCLASS** : L'Enquête Nationale en Collège et en Lycée chez les Adolescents sur la Santé et les Substances  
**EROPP** : Enquête sur les Représentations, Opinions et Perceptions sur les Psychotropes  
**ESCAPAD** : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense  
**ESPAD** : European School Project on Alcohol and other Drugs  
**EWS** : Early Warning System  
**FNORS** : Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de Santé  
**GIP** : Groupement d'Intérêt Public

**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**HBSC** : Health Behaviour in School-Aged Children  
**IM** : Intramusculaire  
**INNTI** : Inhibiteurs Non Nucléosidique de la Transcriptase Inverse  
**INPES** : Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé  
**IP** : Interventions Pharmaceutiques  
**IP** : Inhibiteurs de la Protéase  
**IST** : Infections Sexuellement Transmissibles  
**IV** : Intraveineuse  
**MDA** : Maison Des Adolescents  
**MDM** : Médecin du Monde  
**MILDECA** : Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues Et les Conduites Addictives  
**MILDT** : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie  
**MSO** : Médicament de Substitution aux Opiacés  
**NIDA** : National Institute of Drug Abuse  
**NOTS** : NOTifications Spontanés  
**ODICER** : Observatoire des Drogues pour l'Information sur les Comportements En Régions  
**OEDT ou EMCDDA** : Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies  
**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies  
**OFMA** : Observatoire Français des Médicaments Antalgiques  
**OICS** : Organe International de Contrôle des Stupéfiants  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**ONU** : Organisation des Nations Unies  
**OPEMA** : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire  
**OPPIDUM** : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse  
**OSIAP** : Ordonnances Suspecte Indicateurs d'Abus Possible  
**PAEJ** : Points d'Accueil et d'Écoute Jeunes  
**PES** : Programmes d'Échange de Seringues  
**RCP** : Résumé des Caractéristiques du produit  
**RdRD** : Réduction des Risques et des Dommages  
**RECAP** : Recueil Commun sur les Addictions et les Prises en charge  
**REITOX** : Réseau Européen d'Information sur les drogues et les TOXicomanies  
**RESPADD** : RESeau de Prévention des ADDictions  
**SIAMOIS** : Système d'Information sur l'Accessibilité au Matériel Officinal d'Injection Stérile et à la substitution  
**SIDA** : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis  
**SINTES** : Système d'Identification National des Toxiques Et Substances  
**SCMR** : Salle de Consommation à Moindre Risque  
**SPA** : Substances PsychoActives  
**TDAH** : Troubles Déficitaires de l'Attention avec ou sans Hyperactivité  
**TREND** : Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues.  
**TROD** : Tests Rapides d'Orientation Diagnostique  
**TSO** : Traitement de Substitution aux Opiacés  
**UDIV** : Usagers de Drogues par voie IntraVeineuse  
**VHB** : Virus de l'Hépatite B  
**VHC** : Virus de l'Hépatite C  
**VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

## **TABLE DES MATIÈRES**

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>10</b>
<b>1. Addiction et santé publique.....</b>	<b>12</b>
1.1. Pharmacodépendance aux opiacés.....	12
1.1.1. Les opiacés et opioïdes.....	12
1.1.2. La pharmacodépendance .....	12
1.1.3. L'ANSM et l'addictovigilance .....	13
1.1.4. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ou OFDT.....	15
1.2. Épidémiologie des opioïdes et des Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO)18	
1.2.1. A l'échelle mondiale .....	19
1.2.2. A l'échelle européenne .....	21
1.2.3. A l'échelle nationale.....	23
1.2.4. A l'échelle régionale et départementale .....	24
<b>2. De la prise en charge de l'addiction aux mésusages des traitements de substitution aux opiacés.....</b>	<b>26</b>
2.1. La politique de Réduction des Risques et des Dommages (RdRD) .....	27
2.1.1. Historique .....	27
2.1.2. Ses objectifs et applications.....	27
2.1.3. La RdRD et l'accès des TSO en pharmacie.....	30
2.1.4. La prise en charge sanitaire de l'addiction .....	31
2.2. Les différents traitements pharmacologiques : les traitements de substitution aux opiacés (TSO).....	35
2.2.1. La notion de sevrage.....	36
2.2.2. Les Médicament de Substitution aux Opiacés : MSO.....	36
2.2.3. Le Subutex® et son générique : la Buprénorphine .....	37
2.2.4. Orobupré® : l'hybride du Subutex® (86) .....	42
2.2.5. Le Suboxone® (90).....	44
2.2.6. La Méthadone .....	48
2.2.7. Délivrances et réglementations (44,100–102) .....	53
2.2.8. Les molécules utilisées hors AMM.....	54
2.2.9. Les traitements annexes principalement coprescrits avec les TSO.....	56
2.2.10. Un antidote : la Naloxone .....	64

2.3.	Le mésusage des médicaments .....	65
2.3.1.	L'usage détourné .....	66
2.3.2.	L'abus .....	72
2.3.3.	Le surdosage .....	73
<b>3.</b>	<b>Enquête auprès des patients et pharmaciens .....</b>	<b>75</b>
3.1.	Enquête auprès des patients en TSO .....	75
3.1.1.	Méthode : questionnaire .....	75
3.1.2.	Résultats .....	76
3.2.	Entretiens avec des patients en TSO .....	85
3.2.1.	Méthode .....	85
3.2.2.	Résultats .....	85
3.3.	Enquête auprès des pharmaciens .....	87
3.3.1.	Méthode : entretien avec questionnaire .....	87
3.3.2.	Résultats .....	87
3.4.	Rencontre avec l'un des représentants du Réseau Addiction Poitou-Charentes .....	90
<b>4.</b>	<b>Discussions et perspectives .....</b>	<b>92</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>106</b>
<b>6.</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>108</b>
<b>7.</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>122</b>
	<b>Résumé .....</b>	<b>139</b>

## **INTRODUCTION**

« Tout est poison, rien n'est poison : c'est la dose qui fait le poison. » Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1), plus connu sous le nom de Paracelse, a prononcé cette phrase au XVIème siècle introduisant de ce fait la toxicologie. Cette formule prend tout son sens lorsque l'on considère les opiacés. En effet, ils sont utilisés depuis des siècles pour leurs propriétés analgésiques et sédatives quand ils sont administrés à doses thérapeutiques. En revanche, les opiacés peuvent être également responsable d'intoxication, voire de décès par dépression respiratoire lorsqu'ils sont pris à doses suprathérapeutiques.

Parmi les opiacés, on distingue les substances naturelles dérivées de l'opium comme la morphine et la codéine, et les opioïdes qui désignent toute substance d'origine semi-synthétique comme l'héroïne, ou de synthèse avec la méthadone et la buprénorphine. Ces substances, opiacés comme opioïdes, sont capables d'induire une dépendance psychique et physique très forte, ils vont venir interagir avec les mêmes récepteurs opiacés  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ .(2) On comprend ainsi aisément que la limite entre médicament et drogue est subjective lorsqu'on compare les mécanismes d'action et la pharmacodynamique de l'héroïne avec la codéine.

D'après le rapport européen sur les drogues de l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanie (OEDT), on apprend que l'opioïde illicite le plus consommé est l'héroïne (3); elle peut être injectée, sniffée ou fumée. Les conséquences sanitaires et sociales de ces conduites addictives avec les opioïdes sont non négligeables comme le montre le pic de décès par overdose lié à l'héroïne en 1994.(4) Pour faire face à ces décès et endiguer les épidémies virales, les autorités locales ont autorisé la mise sur le marché de médicaments de substitution aux opiacés : les MSO.

Par ailleurs, lorsque l'on regarde l'étymologie du mot médicament, il provient du grec ancien *pharmakon* qui signifie le remède, le poison et le bouc-émissaire (dans le sens de l'exutoire ici). (5) Ainsi, le médicament lui-même peut être mal interprété dans son usage, il peut être confondu avec la drogue tant les propriétés pharmacologiques sont proches. Ce phénomène s'observe dans la rue, là où normalement circulent les substances psychoactives illicites, on trouve aujourd'hui les MSO sur le marché noir parallèle ; c'est le « fuitage pharmaceutique ». (6) Ainsi on retrouve aujourd'hui les MSO dans des conduites addictives et la recherche de « défonce » qui se traduit par l'abus de substances psychoactives, en témoignent également les voies d'administration employées : injection, sniff etc.

L'objectif de cette enquête est de mieux identifier qui sont les patients en TSO, de mieux comprendre les pratiques de mésusages sur une géographie bien définie et de comparer les différentes réponses apportées par les différentes études avec les chiffres nationaux, régionaux et départementaux. Dans un deuxième temps, l'intérêt de cette étude est de savoir quelles actions sont réalisables et envisageables pour limiter le mésusage à l'échelle de l'officine. Les patients et les pharmaciens donneront leurs avis sur ces pistes d'évolution.

Ainsi, dans une première partie nous allons tenter d'expliquer ce qu'est la pharmacodépendance aux opiacés avec les différents dispositifs de veille nationale que sont l'addictovigilance de l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) et l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Grâce à leurs outils de surveillance, nous allons détailler les statistiques générales concernant les MSO de l'échelle européenne à l'échelle départementale. Ces chiffres nous permettront également de caractériser qui sont les patients sous traitement de substitution aux opiacés (TSO) et quels médicaments leurs sont prescrits.

Dans une deuxième partie, nous verrons le cheminement d'un patient, de la prise en charge de son addiction aux opiacés, aux potentiels mésusages des traitements. Nous commencerons avec le développement de la politique de réduction des risques et des dommages ainsi que leurs applications à la pharmacie d'officine. De cette politique sanitaire découle la prise en charge de l'addiction, nous verrons ensuite tout l'intérêt des différents dispositifs médico-sociaux existants. Aussi, les différents traitements pharmacologiques seront décrits et analysés. En premier lieu, nous analyserons les différentes propriétés pharmacologiques des MSO avec le Subutex® et ses génériques, le nouveau médicament Orobupré®, le Suboxone® et la méthadone. Dans un deuxième temps nous aborderons les traitements utilisés hors réglementations par les patients, les traitements coprescrits avec les MSO et l'antidote. Enfin, nous expliquerons les différents mésusages possibles de ces traitements de substitution et les enjeux sociaux qui se cachent derrière ces pratiques sanitaires et sociales problématiques.

La troisième partie traite de l'enquête auprès des pharmaciens et des patients : en effet, des questionnaires ont été distribués au sein des pharmacies de la Communauté d'Agglomération Royan Atlantique (CARA) regroupant 32 pharmacies et près de 340 patients en TSO. L'objectif étant de mieux caractériser la population de patients et d'arriver à une meilleure appréhension des mésusages existants. Une sous partie « perspectives et évolutions » nous permettra de mieux comprendre quels étaient les attentes et les besoins des patients et des pharmaciens. Par ailleurs, trois patients ont également accepté de nous confier plus longuement leurs retours d'expériences et leurs avis au cours d'entretiens personnalisés.

Enfin, la quatrième partie est consacrée à l'interprétation des résultats et à l'avancée de pistes de solutions aux problèmes ou remarques soulevés dans l'étude. Les limites des solutions seront également analysées afin de rester pertinent quant aux perspectives d'évolution plausibles.

# **1. ADDICTION ET SANTE PUBLIQUE**

L'institut nord-américain des abus de drogues ou National Institute of Drug Abuse (NIDA) définit l'addiction comme une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. (7)

Au sein des addictions, nous allons étudier plus précisément celle de la pharmacodépendance aux opiacés.

## **1.1. Pharmacodépendance aux opiacés**

### **1.1.1. Les opiacés et opioïdes**

Les opiacés sont utilisés depuis plusieurs milliers d'années à travers le monde pour ses vertus sédatives et antalgiques et servaient également à des fins rituelles. Par définition, les opiacés sont des substances naturelles dérivées de l'opium ou de la paille de pavot, issu de la culture du *Papaver somniferum* ou pavot somnifère. (8) Sous ce terme, on retrouve la thébaïne, la noscapine dont deux alcaloïdes connus, la morphine et la codéine.

En revanche, un opioïde désigne toute substance d'origine semi-synthétique comme l'héroïne, l'hydromorphone et l'oxycodone ou synthétique : la méthadone, la buprénorphine, le tramadol et le fentanyl entre autres. (9)

Ces substances, opiacés comme opioïdes, sont capables d'induire une dépendance psychique ainsi que physique très forte et vont venir interagir avec les récepteurs opiacés  $\mu$ ,  $\delta$  et  $\kappa$ .

### **1.1.2. La pharmacodépendance**

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) lors de la 10<sup>ème</sup> Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) définit le syndrome de dépendance comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. (10)

Dans les textes législatifs, on retrouve la notion de pharmacodépendance qui est défini comme l'ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre là où les substances en cause et leur recherche permanente. (11)

L'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales qui constituent des problèmes de santé publique.

Afin de mesurer ce phénomène de santé publique, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) a mis en place un réseau de surveillance appelé l'addictovigilance.

### **1.1.3. L'ANSM et l'addictovigilance**

#### **1.1.1.1. Les débuts de l'addictovigilance**

Avant le XXème siècle, il n'existait pas de réglementation internationale pour encadrer les drogues. Puis en 1912, la convention internationale de l'opium a eu lieu afin de réglementer l'import-export des extraits dérivés du pavot à opium.

Ainsi, l'Organisation des Nations Unies (ONU) a convoqué, à New York en 1961, quatre-vingt-dix-sept États pour signer la Convention Unique sur les stupéfiants permettant la création de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) et pour statuer sur la réglementation, la production et le commerce de certaines substances. Cette convention compte 51 articles et établit également des listes de ces substances interdites qualifiées de stupéfiants comme le cannabis, la cocaïne et l'opium. (12)

L'article 38 de la Convention Unique des Stupéfiants de 1961 concernant les mesures contre l'abus des stupéfiants stipule que « Les Parties envisageront avec une attention particulière l'abus des stupéfiants et prendront toutes les mesures possibles pour le prévenir et pour assurer le prompt dépistage, le traitement, l'éducation, la postcure, la réadaptation et la réintégration sociale des personnes intéressées ; elles coordonneront leurs efforts à ces fins. ». En ce sens, l'article 38 bis de cette même convention confirme les accords prévoyant la création de centres régionaux. (12)

De ce fait, le système d'évaluation de la pharmacodépendance existe en France depuis 1990 par la circulaire ministérielle DPHM/03/09/01 du 1er octobre 1990. (13) Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT, nouvellement MILDECA). Par la suite, L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) est créé en 1993. (14)

#### **1.1.1.2. Définitions et missions**

L'addictovigilance correspond à un réseau chargé de surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac.

Les missions de l'addictovigilance sont :

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

A noter que la déclaration des cas d'abus graves et de pharmacodépendance graves liés à la prise de substances ou plantes ayant un effet psychoactif ainsi que tout autre médicament ou produit est obligatoire d'après les articles R. 5132-113 et 114 du Code de la Santé Publique (CSP). (13)

### **1.1.1.3. Le réseau de surveillance nationale**

Cette surveillance repose sur un réseau national de Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP). Le réseau comprend 13 CEIP comme Poitiers ou encore Bordeaux et 7 centres correspondants en plus.

Les CEIP recueillent et évaluent les cas de pharmacodépendance qui leur sont transmis et préparent les travaux de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP). Des outils de surveillance et d'évaluation spécifiques et adaptés ont été développés afin d'évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives. (15)

### **1.1.1.4. Les outils de surveillance et d'évaluation dans l'addictovigilance**

Grâce à ces outils de surveillance et d'évaluation des phénomènes d'addiction, il est possible de détecter un signal d'addictovigilance, pouvant donner lieu à des alertes et donc une prise de décision par les autorités sanitaires compétentes.

Ainsi, voici le récapitulatif des différents dispositifs de surveillance pharmacoépidémiologique du réseau d'addictovigilance afin de mieux mesurer la pharmacodépendance au niveau national (voir annexe 1) : (16)

- **ASOS** - Antalgiques Stupéfiants et Ordonnances Sécurisées (17)
- **DRAMES** - Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (18)
- **DTA** – Décès Toxique par Antalgiques
- **NOTS** – NOTification Spontanée
- **OPEMA** – Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire (19)
- **OPPIDUM** – Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse (20)
- **OSIAP** – Ordonnances Suspecte Indicateurs d'Abus Possible (21)
- Et l'enquête sur la soumission chimique

A toute cette vigilance, s'ajoute SINTES (Système d'Identification National des Toxiques Et Substances) ; dispositif de veille continu, piloté par l'OFDT, et qui fait partie du dispositif TREND (Tendances Récentes et Nouvelles Drogues). Nous verrons plus loin et plus en détails les résultats des différentes enquêtes comparés à l'étude locale menée auprès des patients sous traitement de substitution.

Le réseau d'addictovigilance apporte une évaluation pharmacologique et clinique permettant une approche générale et complète pour améliorer le service médical rendu aux usagers, patients et professionnels de santé. Le but de l'addictovigilance est la détection des signaux, l'évaluation, la caractérisation, la gestion et la prévention de ces risques à un niveau individuel et populationnel. (13)

Par ailleurs, l'avantage de ce système est d'associer plusieurs protagonistes : du médecin généraliste au pharmacien en passant par les centres hospitaliers et spécialisés en addictologie, et donc de mieux identifier la typologie des usagers et de caractériser de manière directe ou indirecte l'exposition aux différentes substances.

Cependant, d'après le guide du RESPADD (Réseau de Prévention des ADDictions) paru en juin 2018, il y a un manque de notifications conséquent par rapport à la réalité du terrain. En

effet, il est parfois difficile d'identifier les cas de mésusage et abus ou d'usage détourné. Or ce système ne peut que fonctionner sur les déclarations des différents professionnels de santé, qui à leur tour doivent être sensibilisés à l'écoute des informations fournies par le patient. Il y a également le risque de passer à côté d'un phénomène très rare, voire seulement local pour lequel la sous-notification existe. (22)

### **1.1.1.5. La notion de signal en addictologie (22)**

Un signal en pharmacoépidémiologie correspond à l'évolution d'un paramètre qui s'éloigne de ce qui est attendu ou admis, comme une information sur un phénomène de santé ou une exposition à un danger, dont la gravité est inhabituelle et/ou d'un *cluster* de cas inattendus.

Ces signaux sont ensuite collectés et analysés en continu grâce au système et aux structures de veille sanitaire et de santé publique. Après validation, ce signal peut constituer une alerte menant à la mise en place d'études, d'investigations, d'enquêtes, d'actions précoces.

Les signaux observés en addictovigilance sont des : (23)

- **Signaux liés à des cas humains** : décès, symptômes, syndromes ou pathologies inhabituels, regroupés géographiquement et dans le temps, ayant un lien évident ou suspecté avec l'administration d'un produit ou d'une association de produits psychoactifs.
- **Signaux liés à des produits** : substances psychoactives ou association de substances psychoactives en circulation, saisies ou déjà consommées, présentant un caractère atypique ou dangereux susceptible d'entraîner un risque vital ou des conséquences sanitaires graves.
- **Signaux liés à des pratiques** : nouvelles voies d'administration, nouveaux contextes d'utilisation.

Parallèlement à la vigilance des signaux opérée par l'ANSM, il existe également un observatoire français disposant d'une indépendance scientifique, capable de surveiller et d'éclairer les pouvoirs publics.

## **1.1.4. L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies ou OFDT**

### **1.1.4.1. Les missions**

L'OFDT, créé en 1993, est un Groupement d'Intérêt Public (GIP) constitué de douze ministères et de la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA), représentant l'État et la Fédération Nationale des Observatoires Régionaux de Santé (FNORS), association administrée par les 9 Observatoires Régionaux de Santé (ORS). (24)

Cet observatoire a pour mission d'éclairer les pouvoirs publics, ainsi que les professionnels de santé et le grand public sur tous les phénomènes concernant les drogues licites ou illicites et les addictions. En effet, l'OFDT a une fonction de centralisation et de diffusion des données et des connaissances sur l'usage et le trafic de ces substances. Il assure donc un

rôle d'aide à la décision publique et de suivi des objectifs gouvernementaux en termes de lutte contre les drogues et les addictions. (24)

Par le rôle de référent en matière de documentation nationale sur les drogues, l'OFDT compte plusieurs publications à travers trois types de méthodes et d'outils :

- Des enquêtes quantitatives en population générale,
- Des dispositifs d'observation qualitatifs centrés sur des phénomènes émergents et systèmes de veille (en particulier TREND et SINTES),
- Les évaluations des différents programmes et dispositifs publics.

Enfin, l'OFDT participe au dispositif d'alerte national sur les substances psychoactives et à l'Early Warning System (EWS) de l'Union européenne. En effet, il est le correspondant français du REITOX, le Réseau Européen d'Information sur les drogues et les Toxicomanies, coordonné par l'Observatoire Européen des Drogues et des Toxicomanies (OEDT ou EMCDDA) permettant de fournir des informations objectives, fiables et comparables sur le phénomène des drogues illicites et des toxicomanies. Ainsi, l'OFDT joue un double rôle de transmission des informations à l'EMCDDA et de diffusion de ses publications en France. (24)

#### **1.1.4.2. Les dispositifs spécifiques d'observation des phénomènes émergents, TREND et SINTES**

Depuis 1999, il existe 2 dispositifs : (25)(26)

- **Le dispositif TREND**, a pour objectif principal d'identifier et de décrire l'évolution des tendances et des phénomènes émergents liés aux produits psychotropes illicites ou détournés de leur usage. Il s'appuie notamment sur un réseau de sept coordinations locales (Bordeaux, Lille, Marseille, Metz, Paris, Rennes, Toulouse) et sur le dispositif d'observation SINTES (Système d'identification national des toxiques et des substances), centré sur l'étude de la composition toxicologique des produits illicites.

- **Le dispositif SINTES**, également, vise à obtenir des informations sur la composition des produits circulants, illicites ou non réglementés (dosage, identification de nouvelles molécules, formes et logos), qu'ils soient saisis par les services répressifs d'une part ou collectés par des acteurs socio-sanitaires directement auprès des usagers. Il permet également de documenter le contexte de consommation des produits.

Ainsi, on a :

- Un volet observation pour la synthèse des données d'analyses toxicologiques des produits saisis, et la mise en œuvre de recueils auprès d'usagers
- Un volet veille avec notamment l'analyse toxicologique de produits nouveaux ou à l'origine d'effets inattendus.

#### **1.1.4.3. Les différentes enquêtes (26)**

L'Observatoire français réalise périodiquement différentes enquêtes en population générale jeune et adulte, ainsi que des enquêtes sanitaires et sociales.

A propos des enquêtes en population générale jeune, on retrouve :

- L'Enquête Nationale en Collège et en Lycée chez les Adolescents sur la Santé et les Substances, **ENCLASS**,

- L'Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense, **ESCAPAD**, porte sur la santé de ces jeunes garçons et jeunes filles âgés de 17 ans, ainsi que sur leurs consommations de produits psychoactifs,
- L'enquête **ESPAD** (European School Project on Alcohol and other Drugs), menée dans 36 pays en Europe.
- L'enquête **HBSC**, Health Behaviour in School-Aged Children, enquête internationale réalisée tous les 4 ans depuis 1982, sous l'égide du bureau Europe de l'OMS collectent des données sur la santé, le vécu scolaire et les comportements préjudiciables ou favorables à la santé des élèves âgés de 11, 13 et 15 ans avec une méthodologie standardisée.

Parmi les enquêtes en population générale adulte, on a :

- **Le volet "addictions" du Baromètre Santé** de l'INPES qui permet de décrire la consommation de substances psychoactives au sein de la population âgée de 15 à 75 ans,
- L'enquête téléphonique **EROPP** (Enquête sur les représentations, opinions et perceptions sur les psychotropes) en population générale mis en place depuis 1999.

Concernant les enquêtes sanitaires et sociales, on dispose de :

- **RECAP**, qui est un recueil de données continu sur les patients venus chercher de l'aide auprès des structures et des professionnels pour une prise en charge spécifique des consommateurs de drogues. Il s'appuie sur les systèmes d'information en place dans les structures spécialisées (fiches d'accueil, gestion informatisée des dossiers de patients) et sur un noyau minimum commun de questions à utiliser par tous les intervenants du champ des addictions.
- **ENa-CAARUD**, cette enquête, exhaustive dans les structures de réduction des risques CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) en France, permet de suivre les caractéristiques des usagers de drogues qui fréquentent ces structures, leurs consommations et l'émergence d'éventuels nouveaux phénomènes, pour adapter les réponses des professionnels et des pouvoirs publics aux difficultés de cette population.
- D'une **enquête de cohorte d'usagers en traitement** faite dans les centres spécialisés (CSAPA, CAARUD) en 2010 et 2011 par l'OFDT.

Et quelques enquêtes plus spécifiques, dites « ad-hoc », comme :

- **Ad-Femina**, enquête auprès du réseau d'addictologie sur l'accompagnement socio-médico-éducatif dédié spécifiquement aux publics féminins, appelé ici « accompagnement féminin ».
- **APACHES**, pour Attentes et Parcours liés Au CHEmSex, concernant des pratiques de consommation de drogues nouvelles et potentiellement dommageables parmi les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH).
- **ARAMIS**, qui signifie Attitudes, Représentations, Aspirations et Motivations lors de l'Initiation aux Substances psychoactives. Cette enquête propose d'explorer les trajectoires d'usage à l'adolescence, en étudiant les motivations d'usage et les représentations associées aux différents produits psychoactifs (alcool, tabac, cannabis, autres drogues illicites).

#### **1.1.4.4. Les tableaux de bord**

En effet, l'OFDT met à disposition deux tableaux de bord des indicateurs relatifs à certaines substances qui sont : le tabac et les Traitement de Substitution aux Opiacés (TSO). Son objectif est de :

- Rassembler des chiffres récents de nature et d'origine diverses,
- Les présenter de manière synthétique et concise,
- Les rendre publics dans des délais rapides

Le **tableau de bord Tabac**, présente une vue globale des indicateurs relatifs au tabac et au tabagisme en France réalisé par l'OFDT, à la demande de la MILDECA. Ici les données d'approvisionnement des buralistes et des officines de pharmacie sont désormais analysées trimestriellement. (27)

Aussi, il existe le **tableau annuel de bord des TSO** (28) en France dont le dernier rapport date de mars 2019. Une partie de données émanent de l'échantillon généraliste des bénéficiaires simplifié (EGBS) (Échantillon Généraliste des bénéficiaires Simplifiés de l'assurance maladie) et apporte des renseignements sur les caractéristiques des personnes ayant un remboursement de MSO (Médicaments de Substitution aux Opiacés). D'autres sources permettent de compléter l'étude de la population ayant un TSO, les données de vente et de remboursements des MSO et des données déclaratives issues des structures de soins spécialisées :

- Les rapports d'activités des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ;
- Le recueil commun sur les addictions et les prises en charges (RECAP)
- L'enquête ENa-CAARUD
- Les rapports d'activités des unités sanitaires en milieu carcéral.

Il est important de noter que tous ces dispositifs, enquêtes, recueils et tableaux de bord sont essentiels à l'identification, à la compréhension et à l'interprétation des phénomènes autour des TSO et des mésusages possibles. Ces documents permettent également de situer, par rapport au reste du monde, l'Europe face à ces problématiques.

## **1.2. Épidémiologie des opioïdes et des Traitements de Substitution aux Opiacés (TSO)**

Aussi appelée pharmacoépidémiologie dans le cas présent, l'OMS la définit en 1968 comme « une étude de la distribution des maladies et des invalidités dans les populations humaines, ainsi que des influences qui déterminent cette distribution ». (29) En effet, l'épidémiologie est une discipline scientifique qui étudie les différents facteurs intervenant dans l'apparition des maladies (comme l'addiction) ou des phénomènes de santé ainsi que leurs fréquence, mode de distribution, évolution et la mise en œuvre des moyens nécessaire à la prévention.

On peut observer et comparer les différences entre pays, régions voire départements par les différentes statistiques obtenues : production et consommation mondiale, européenne et nationale.

### **1.2.1. A l'échelle mondiale**

La Convention Unique a également permis la création par traité de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS). Cet organe de contrôle est indépendant et quasi judiciaire, chargé de surveiller l'application des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues.

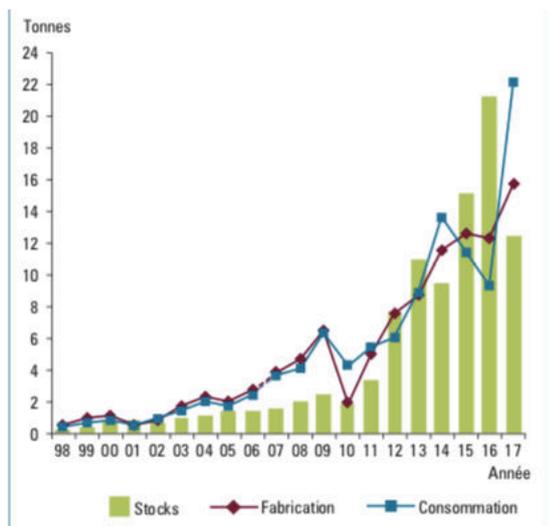
Ainsi, par l'article 20 de la Convention Unique de 1961, chaque année, chaque État adresse des statistiques à propos de (30) :

- La production ou fabrication de stupéfiants,
- L'utilisation des stupéfiants pour la fabrication d'autres stupéfiants,
- La consommation de stupéfiants,
- L'importation et l'exportation de stupéfiants et en pailles de pavot,
- Les saisies de stupéfiants et affectation des quantités saisies,
- Les stocks de stupéfiants au 31 décembre de l'année à laquelle les statistiques se rapportent,
- La superficie des cultures de pavot à opium.

Grâce à cet organe, on dispose de statistiques qui peuvent par la même occasion, assurer une surveillance mondiale sur les stupéfiants. D'après son dernier rapport du 31 décembre 2018 sur l'année 2017, les stocks et la production d'opium ont augmenté. Tendances également observées sur la consommation, la fabrication et les stocks de méthadone sur une période de 20 ans, allant de 1998 à 2017. (31)

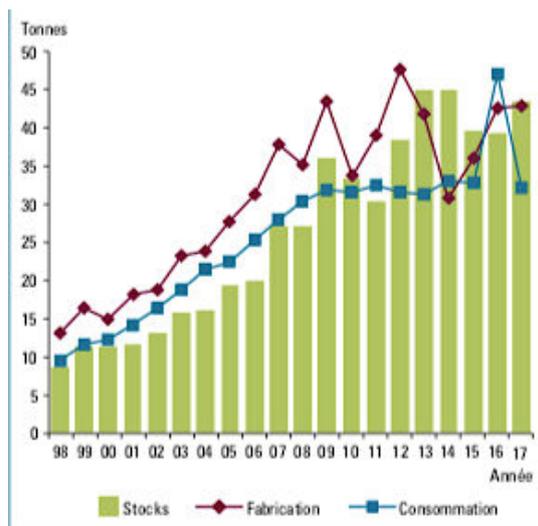
Concernant les données de fabrication mondiale par substance en 2017, on a (31) :

- La morphine : la France a été le premier fabricant de morphine avec 69,6 tonnes, soit 20,4 % de la production mondiale, suivie par le Royaume-Uni 54,5 tonnes, soit 16%, puis l'Australie.
- La méthadone : production à peu près stable avec 42,8 tonnes. Les principaux producteurs ont été les États-Unis avec 21,8 tonnes, soit 50,9% puis la Suisse (14,7 tonnes, soit 34,3%), suivis de l'Allemagne (2,6 tonnes, soit 6,1 %) et de l'Inde (1,6 tonne, soit 3,7%). (Figure 1)
- La buprénorphine : sa production n'a cessé d'augmenter depuis la fin des années 90 et a atteint 15,8 tonnes en 2017. Les principaux producteurs en 2017 étaient le Royaume-Uni avec 9,7 tonnes, soit 62% de la fabrication mondiale, les États-Unis (1,9 tonne soit 12,3 %), la Tchéquie (1,4 tonne, soit 9,4%), la Belgique (1,1 tonne, soit 7,3%) et l'Inde (0,6 tonne, soit 4%). (Figure 2)
- L'héroïne : un volume total de 929 kg a été fabriqué, principalement par la Suisse (531,8 kg, soit 57,2 %) et le Royaume-Uni (397,5 kg, soit 42,7 %). En effet, dans ces pays, l'héroïne est prescrite aux toxicomanes dépendants aux opiacés comme traitement.



<sup>a</sup>La consommation mondiale approximative a été calculée sur la base de données statistiques communiquées par les gouvernements.  
<sup>b</sup>Stocks au 31 décembre de chaque année; les données sont communiquées volontairement et peuvent par conséquent être incomplètes.

Figure 2 : BHD : consommation mondiale calculée, fabrication et stocks déclarés, 1998 – 2017 (31)

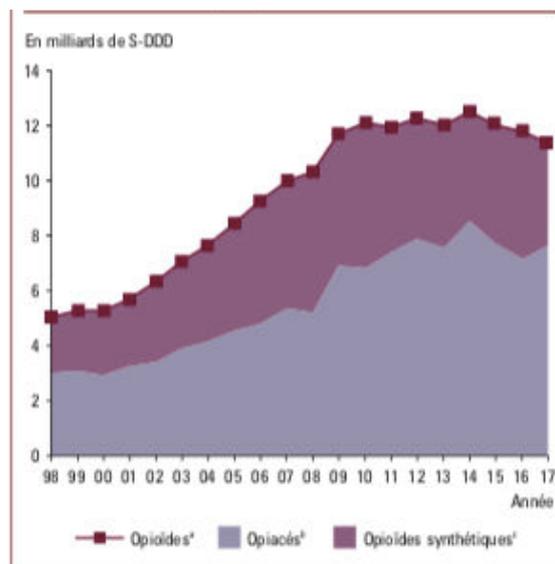


<sup>a</sup>Stocks au 31 décembre de chaque année.

Figure 1 : Méthadone : consommation mondiale calculée, fabrication et stocks déclarés, 1998 – 2017 (26)

Le figure 3 présentent les niveaux de consommation mondiale d’opiacés et d’opioïdes (buprénorphine comprise) sur 20 ans, allant de 1998 à 2017. On note que la consommation mondiale d’opioïdes a doublé. La part des opiacés dans cette consommation mondiale en 2017 est de 67%.

Figure 3 : Consommation mondiale d’opioïdes, exprimée en milliards de doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques (S-DDD), 1998 – 2017 (31)



<sup>a</sup>Opioides: opiacés et opioïdes synthétiques.

Chaque pays ne produit pas chacun des produits stupéfiants existants, il y a des échanges commerciaux entre les pays. La production peut être supérieure à la consommation par volonté d’effectuer des réserves pour l’année suivante. (31)

Et si l’on regarde les chiffres globaux mondiaux de production et de consommation de certains des stupéfiants, on obtient (tableau 1) :

Tableau 1 : Production et consommation mondiale d’opioïdes en 2017

	Morphine	Buprénorphine	Méthadone	Héroïne
<b>Production mondiale 2017</b> en	340 924 kg	15 776 kg	42 802 kg	929 kg
<b>Consommation mondiale 2017</b> en	43 225 Kg	22160 kg	32 095 kg	533 kg

Par ailleurs, en 2017, les niveaux de consommation moyen de stupéfiants, en doses quotidiennes, par million d'habitants et par jour mondialement donne (tableau 2) :

Tableau 2 : Niveau de consommation mondial moyen de stupéfiants, en doses quotidiennes, par million d'habitants et par jour

	Morphine (en doses de 100 mg)	Buprénorphine (en doses, de 8 mg)	Méthadone (en doses, de 25 mg)	Total Stupéfiants (en doses)
<b>1. Amérique du nord</b>	1337	3878	5181	30 814
<b>2. Océanie</b>	672	2566	4213	12 563
<b>3. Europe</b>	384	4486	1883	8812

A ce classement, se succèdent l'Amérique du sud, l'Amérique centrale et Caraïbes, Asie et enfin l'Afrique. On remarque assez facilement que l'Europe reste le premier consommateur de buprénorphine haut dosage au monde.

Lorsqu'on regarde les chiffres d'un peu plus près, on retrouve les États-Unis au 1er rang mondial en termes de consommation moyenne de stupéfiants, en doses quotidiennes, par million d'habitants et par jour avec 40 240 doses (buprénorphine : 4376 doses, méthadone : 6435 doses et morphine : 1581 doses). En 2<sup>ème</sup> position, on retrouve l'Allemagne, puis le Canada. La France se situe au 21<sup>ème</sup> rang mondial avec buprénorphine : 2026 doses, méthadone : 1739 doses et morphine : 783 doses. (31)

En 2014, L'OMS estime à 15 millions le nombre de personnes dépendantes aux opioïdes sur 7,637 milliards de personnes, soit environ 0,2% de la population mondiale.(32) La majorité d'entre elles utilise de l'héroïne fabriquée de manière illicite, mais une proportion croissante consomme des opioïdes délivrés sur ordonnance. Également, il estime à 69 000 le nombre de personnes qui meurent chaque année d'une overdose d'opioïdes. (32)

## 1.2.2. A l'échelle européenne

L'opioïde illicite le plus consommé en Europe reste l'héroïne (3), elle peut être injectée, fumée ou sniffée. L'Europe a été marquée par deux vagues de consommation et d'addiction à l'héroïne : une première vague affectant les pays occidentaux dans le milieu des années 1970 et une deuxième vague touchant d'autres pays dont ceux d'Europe centrale et orientale, du milieu à la fin des années 1990. (3) Depuis, créé en 1993 et basé à Lisbonne, L'OEDT ou EMCDDA est l'agence qui centralise les informations et statistiques relatives aux drogues et à la toxicomanie dans l'Union européenne. (33)

Figure 5 : Population et répartition de l'âge des usagers en traitement (3)

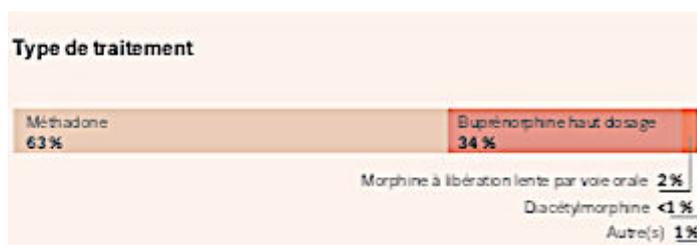
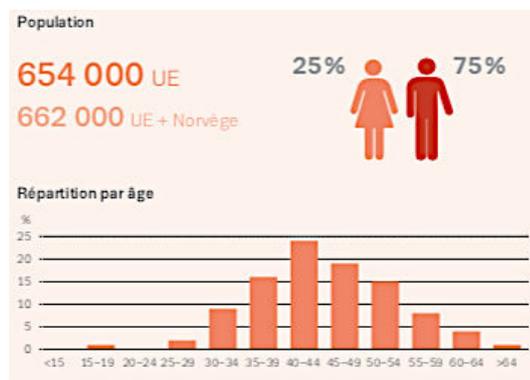


Figure 4 : Les différents types de traitement (3)

Ainsi, on apprend qu'en 2017, il y aurait 1,3 millions d'usagers problématiques d'opioïdes chez les adultes de 15 à 64 ans, soit 0,4% de la population européenne et  $\frac{3}{4}$  des personnes issues du nombre estimé de consommateurs problématiques d'opioïdes sont dans les 5 pays les plus peuplés d'Europe : l'Allemagne, Espagne, France, Italie et Royaume-Uni. Il y a 654 086 usagers d'opioïdes qui ont reçu un traitement de substitution ; les  $\frac{3}{4}$  de la population traitée sont des hommes. (Figure 4 et 5) (3)

Par ailleurs, le nombre d'usagers problématiques d'opioïdes est 5,2 ‰ habitants en France, qui se trouve classé 7<sup>ème</sup>. En première position, Le Royaume-Uni est le plus concerné par ce problème de santé publique avec 8,4 ‰, suivie de l'Autriche. (34)

La consommation d'opioïdes a été citée comme étant la principale raison justifiant le suivi d'un traitement de substitution par 171 000 patients, soit 35 % de l'ensemble des consommateurs admis en traitement en Europe en 2017. Parmi eux, 32 000 suivaient un traitement pour la première fois et 20 500 soit 78 % ont mentionné l'héroïne comme étant la substance en cause.

L'âge moyen de première consommation est de 24 ans et l'âge moyen à la première admission en traitement est de 34 ans, avec un ratio de 4:1 homme/femme. (3)

Le nombre de décès imputable aux opiacés est de 9461 dans l'Union européenne (avec la Norvège et la Turquie). (3) Quelques chiffres détaillés au sujet des décès par overdose :

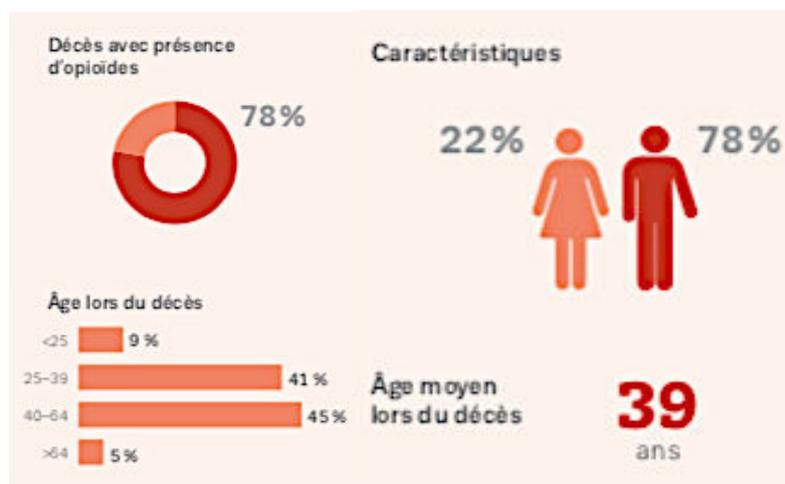


Figure 6 : Décès dus aux opioïdes (3)

Il est cependant certain que la France se situe aujourd'hui parmi les pays européens ayant le plus grand nombre de patients en TSO rapporté à sa population âgée de 15 à 64 ans. (3)(35) Ce haut niveau de diffusion des MSO est lié à l'utilisation de la Buprénorphine à Haut Dosage (BHD) et à sa large accessibilité permise par sa moindre dangerosité.

D'autre part, 63 % des patients en TSO en Europe reçoivent de la méthadone et 34% sont traités à base de BHD. Tendence inverse en ce qui concerne la France, grandement influencée par les modalités de prescription facilitées pour la BHD. (3)

Sur l'Europe, le Royaume-Uni est le plus gros fabricant de buprénorphine après la Tchèque et la Belgique. La Suisse est quant à elle le plus gros fabricant de méthadone avec 14 661 kg sur l'année 2017.

En termes de niveaux de consommation de stupéfiants en doses quotidiennes par million d'habitants par jour, la France se situe au 15<sup>ème</sup> rang européen. (31)

Le Royaume-Uni est incontestablement le plus gros consommateur de buprénorphine avec 39 943 doses, avec la Belgique : 20 855 doses.

L'Irlande est 1<sup>er</sup> avec 5179 doses de méthadone, suivie de le Royaume-Uni. Par ailleurs, l'Autriche, traitant ses patients avec des dérivés morphiniques, est le plus gros consommateur de morphine dans l'Union européenne avec 6042 doses.

	<b><u>Morphine (en doses)</u></b>	<b><u>Buprénorphine (en doses)</u></b>	<b><u>Méthadone (en doses)</u></b>	<b><u>Total Stupéfiants (en doses)</u></b>
1. Allemagne	1337	2265	2285	28 862
...	...	...	...	...
<b>15. France</b>	783	2026	1789	8537

Tableau 3 : Consommation de stupéfiants en doses quotidiennes, par millions d'habitants par jour en Europe

### 1.2.3. A l'échelle nationale

En France en 2017, l'OFDT déclare 178 665 patients sous TSO dont 162 500 personnes ont une délivrance de traitement en ville. La part de patients traités par buprénorphine est de 59% alors que celle ayant de la méthadone est 41%. Ces chiffres augmentent chaque année depuis plus de 10 ans. (Figure 7)

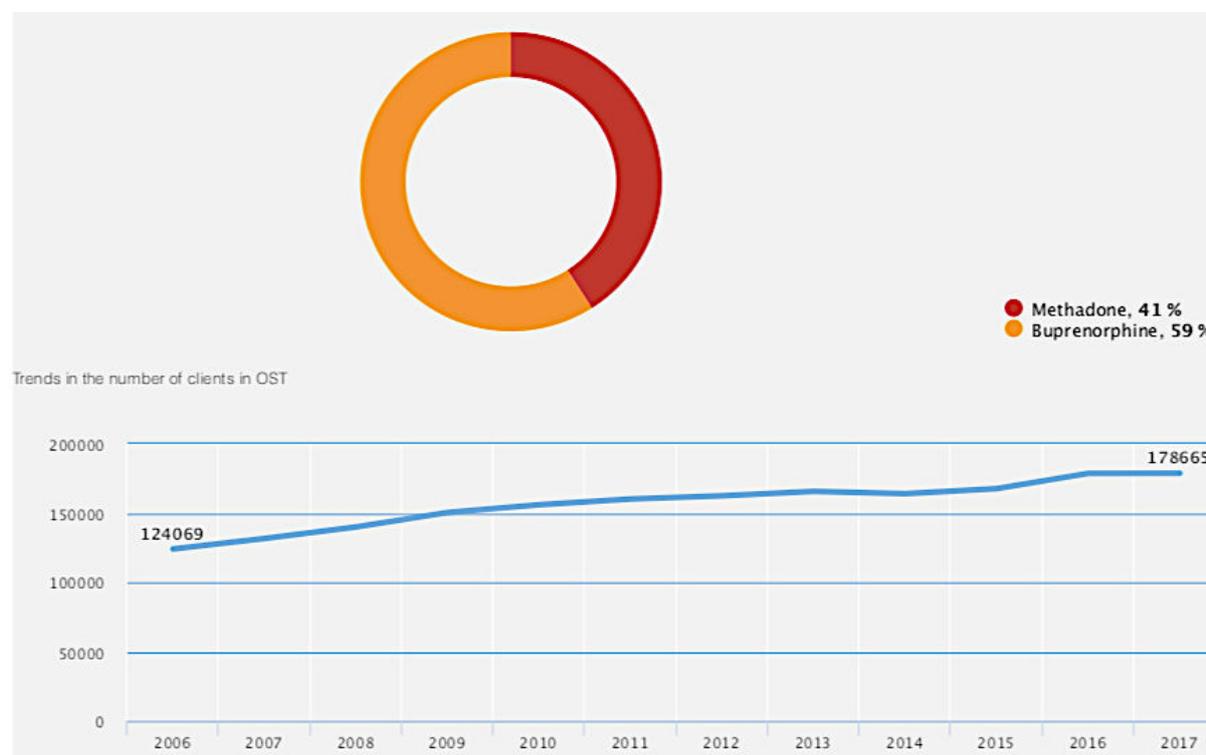


Figure 7 : TSO en France : proportions de clients en TSO par médicament et tendances par rapport au nombre total de clients en 2017(36)

D'après les données de remboursement de la Sécurité Sociale française (37), le montant remboursé en 2018 concernant les TSO, délivrés en ville et à l'hôpital, représente un peu plus de 85 millions d'euros pour presque 24 millions de boîtes délivrées. Le Subutex® est le médicament le plus remboursé avec 44 millions d'euros, soit 52,5 % des dépenses.

Tableau 4 : Données de remboursement des différents TSO en France en 2018 (37)

<b>Tout dosage de :</b>	<b>Montant remboursé en 2018</b>	<b>Nombre de boîtes</b>
Subutex®	44 784 041 €	6 688 915
Buprénorphine tout génériques	11 613 651 €	3 035 516
Suboxone®	3 129 017 €	334 582
Buprénorphine/naloxone génériques	38 €	13
Orobupré®	5136 €	1 637
Méthadone sirop	6 211 632 €	8 660 343
Méthadone gélules	19 585 365 €	4 837 070
<b>Total</b>	<b>85 328 880 €</b>	<b>23 558 076</b>

La population ayant un remboursement pour ces traitements de substitution est masculine dans 77 % des cas, avec 40,6 ans en moyenne en 2017. La part des personnes de moins de 35 ans a régressé, tandis que celle des 45 ans et plus a progressé. On peut penser à un vieillissement de la population actuellement en traitement.(38)

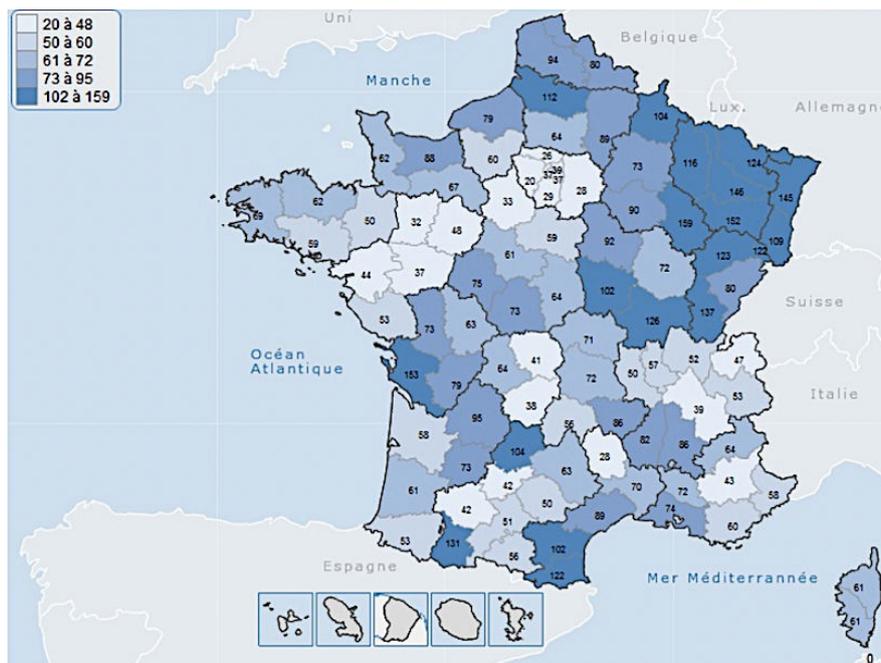
Les bénéficiaires de TSO sont affiliés à la Couverture Maladie Universelle Complémentaire (CMU-C) dans 40 % des cas et bénéficient d'une prise en charge pour une Affection de Longue Durée (ALD) dans 33% des cas, soit respectivement 4,6 et 3,2 fois plus fréquent pour la population d'assuré de même âge et même sexe. (38)

Aussi, les professionnels de santé prescripteurs sont majoritairement des généralistes exerçant en ville et 41 % des patients poursuivent encore leur traitement six ans après un premier remboursement pour ces traitements.

Également, un cinquième des personnes bénéficiant d'un TSO ont été hospitalisés en 2016. (38) Les données DRAMES en 2017 indique que la méthadone est la substance la plus impliquée dans les décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances, devant l'héroïne. On compte 432 décès en lien directs avec l'usage des MSO. Parmi eux, on compte 2,7 décès/1000 patients traités par méthadone alors que la buprénorphine est responsable de 0,32 décès/1000 patients traités, soit une incidence 8 fois plus élevée de décès avec la méthadone. (18)

#### **1.2.4. A l'échelle régionale et départementale**

Si l'on regarde la France d'un peu plus près, la Charente-Maritime est le deuxième département français et le premier département dans l'Ouest avec 153 doses journalières de MSO vendues/10 000 habitants âgés de 20 à 49 ans en 2017, derrière la Haute-Marne. (38)



*Figure 8: Répartition départementale des ventes de MSO en dose journalière/10 000 habitants âgés de 20 à 49 ans en 2017 (38)*

Par ailleurs si l'on regarde le nombre de patients traités en 2017 par un MSO, l'ex-Poitou-Charentes compte 5947 personnes dont 3143 (52,9%) en Charente-Maritime. Si l'on rapporte ce chiffre au nombre d'habitants, ce département est le 5<sup>ème</sup> avec 673,4 patients sous MSO/100 000 habitants. Sur les 673,4 patients/100 000 habitants, 326,2 patients sont traités par la méthadone (48,4%), ce qui place le département comme 3<sup>ème</sup> plus gros consommateur pour 100 000 habitants et le 8<sup>ème</sup> pour la buprénorphine avec 347,4 patients (51,6%). (39)

En effet, il y a ici plus de patients traités avec la méthadone, 9<sup>ème</sup> département sur 101 en nombre de boîtes de cette même molécule vendues selon l'Observatoire des Drogues pour l'Information sur les Comportements En Régions (ODICER) d'après les dernières données disponibles. Enfin, la délivrance de la méthadone pour ces patients se fait majoritairement en pharmacie dans ce département. (39)

Le département est le 16<sup>ème</sup> en termes de volume de vente de Stéribox® avec 27 153 boîtes (55,6 %) sur les 48 860 boîtes vendues en ex-Poitou-Charentes en 2017. (39)

Après avoir abordé et planté le paysage et le profil des patients en TSO, on va se concentrer dans cette deuxième partie sur les TSO et de leurs différents mésusages possibles.

## **2. DE LA PRISE EN CHARGE DE L'ADDICTION AUX MESUSAGES DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES**

La Convention unique sur les stupéfiants de 1961 (30) est claire au sujet de l'addiction et en particulier sur la toxicomanie, en rappelant aux États signataires qu'elles sont « soucieuses de la santé physique et morale de l'humanité et conscientes du devoir qui leur incombe de prévenir et de combattre ce fléau ». A cela, s'ajoute « Considérant que, si la toxicomanie conduit à la déchéance personnelle et au déséquilibre social, il arrive très souvent que les conditions sociales et économiques déplorables dans lesquelles vivent certains individus et groupes les prédisposent à la toxicomanie ». Partant de ce constat, la Convention établit que les facteurs sociaux ont une influence sur le comportement des personnes et des groupes. S'en suit la première recommandation internationale en matière de lutte contre la toxicomanie invitant à « prendre en considération le fait que la toxicomanie aux stupéfiants est souvent l'aboutissement d'une atmosphère sociale malsaine dans laquelle vivent ceux qui sont les plus exposés au danger de l'abus des drogues ». C'est dans ce sens que l'approche pluridisciplinaire de la prise en charge de l'addiction doit se faire, en incluant toutes les dimensions humaines du toxicomane : psychologique, sociale, économique et médicale.(40)

Depuis les années 1980, les associations comme AIDES ou Médecin Du Monde (MDM) ont commencé à lutter contre l'épidémie du VIH en alertant les autorités sanitaires.(22) En effet, cela a par exemple permis de relancer le débat sur la substitution aux opiacés des usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV), et de faire évoluer les mentalités.(41) Dans le même temps, des Programmes d'Échange de Seringues (PES) ont été initiés par les associations puis en y incluant les pharmacies. L'idée de la distribution de seringue gratuite est ensuite initiée avec le « képa » (sous forme de sachets), s'en suit la création du premier kit Stéribox®, développé par l'association Apothicom.(22) La loi du 9 août 2004 officialise la Réduction des Risques et des Dommages (RdRD) en mettant en place plusieurs actions dont la création de dispositifs médico-sociaux, les CAARUD (42) ou les SCMR depuis 2016. (43)

Dès lors que le patient a pris la décision de se faire aider dans le sevrage d'une substance psychoactive, il peut se faire aider en entrant dans le système de soin de différentes manières : orienter par les structures médico-sociales ou vers la médecine de ville, dans des centres spécialisés en addiction ou en centre hospitalier adapté. L'approche du patient sera alors personnalisée, holistique et évolutive. Lorsque jugé nécessaire, le médecin pourra prescrire un MSO pour aider son patient dans la démarche de soin. Selon l'aide sollicitée, l'encadrement et l'accompagnement ne seront pas les mêmes. Les initiations de traitement à la méthadone se font exclusivement dans les centres hospitaliers habilités ou dans les CSAPA par des médecins spécialisés en addictologie, avec toutes les équipes de soins nécessaires à son encadrement. (44) À l'inverse, l'initiation d'un TSO par la buprénorphine haut dosage peut se faire par la médecine de ville.(45) Cette organisation des différents acteurs de terrain en réseau ne vise pas à emprisonner le patient dans un système institutionnel mais plutôt à favoriser une prise en charge globale et toucher un plus grand nombre de personnes.

Aujourd'hui, les MSO, indiqués pour le TSO sont la buprénorphine haut dosage (BHD) et la méthadone, existent sous différentes formes galéniques.(22) La méthadone est dispensée soit en sirop, soit en gélules (une fois le patient stabilisé) depuis 2008 (46). La BHD est quant à elle disponible en comprimés sublinguaux (Subutex® et génériques en 2006)(47) ou en comprimés orodispersibles (Orobupré®) depuis 2018. En 2012, le recours au Suboxone®,

associant la BHD et la naloxone, limite le mésusage dont souffre le Subutex® et ses génériques. L'utilisation de médicaments hors indications, par exemple les sulfates de morphine (Skénan®, Moscontin®), comme MSO reste rare (48) mais est cependant tolérée dans certaines situations.

Cependant, parmi les patients en protocole de TSO, certains n'ont pas un bon usage du médicament : on parle alors de mésusage. Le mésusage englobe différentes pratiques volontaires ou non, cela comprend le surdosage, l'abus et l'usage détourné. Nous verrons comment le médicament peut être considéré comme un outil thérapeutique mais aussi comme une marchandise pouvant alimenter un trafic parallèle de rue.

## **2.1. La politique de Réduction des Risques et des Dommages (RdRD)**

### **2.1.1. Historique**

L'idée d'une politique de santé en faveur d'une réduction des risques et des dommages pour les usagers de drogues s'est faite dès la fin des années 80, soutenu par les professionnels de santé et les associations de lutte contre le SIDA.(22) À la même période, il y a une augmentation du nombre de décès par overdose liée à l'héroïne : 451 décès en 1994, pic historique en France encore aujourd'hui, selon l'OFDT.(4) Ce constat a poussé les autorités publiques à réagir et à engager des actions concrètes de santé publique en choisissant entre la politique du tout-abstinent ou celle de la réduction des risques et des dommages, malgré les conflits idéologiques et politiques.

La loi du 9 août 2004 (42) vient inscrire la réduction des risques et des dommages avec l'article L.3121-5 du CSP, engageant ainsi la responsabilité de l'État dans ce domaine. Par la suite, cette politique de santé publique sera intégrée à différents plans gouvernementaux.

### **2.1.2. Ses objectifs et applications**

Le décret du 14 avril 2005 (49) précise les différentes missions de la RdRD en France : « Les actions de réduction des risques auprès des personnes qui consomment des stupéfiants ont pour objectifs :

- De prévenir les infections sévères, aiguës ou chroniques, en particulier celles liées à l'utilisation commune du matériel d'injection,
- De prévenir les intoxications aiguës, notamment les surdoses mortelles résultant de la consommation de stupéfiants ou de leur association avec l'alcool ou des médicaments,
- De prévenir et prendre en charge les troubles psychiatriques aigus associés à ces consommations,
- D'orienter vers les services d'urgence, de soins généraux, de soins spécialisés et vers les services sociaux,
- D'améliorer leur état de santé physique et psychique et leur insertion sociale (logement, accès aux services et aux dispositifs sociaux notamment). »

L'objectif de cette politique est de prévenir des risques sanitaires et sociaux résultant de l'usage de drogue, notamment les infections au VIH et aux hépatites virales dues aux partages de seringues usagées chez les Usagers de Drogue par Voie Intraveineuse (UDVI). Elle incite les usagers à abandonner les consommations ou d'en minimiser les risques et oriente ces

individus vers des structures de prise en charges (CAARUD, CSAPA ou services hospitaliers ou médecins généralistes) pour les informer des risques, voire initier le recours aux TSO.

Champ de référence	Classe de risque	Nature du risque	Prévention primaire	Prévention secondaire	Commentaires
Risques sanitaires	Risques infectieux liés aux pratiques d'injection et comportements sexuels	Risques épidémiques (Maladies transmissibles)	Informations, seringues stériles, préservatifs, abandon voie IV, substitution, arrêt de la toxicomanie adoption de pratiques d'injection aseptiques	Prise en charge et suivi médical, adoption de comportements de prévention envers l'entourage, dépistage des partenaires	Intérêt des PES, importance du travail de terrain et en réseau, de l'acceptabilité de la population et pouvoirs publics, de la formation et de la "pédagogie" des intervenants de terrain, des pharmaciens et des médecins,...
		Autres infections (Maladies non transmissibles)			
	Autres risques somatiques liés à la nature et à la quantité des produits consommés	Chocs anaphylactiques	Information sur qualité des produits et sur les règles d'hygiène	Soins locaux, médicalisation précoce voire hospitalisation éventuelle	Importance de la formation et du sens pédagogique des relais de prévention (intervenants de terrain, médecins généralistes, pharmaciens d'officine) et de la qualité des liens entre les usagers et les structures de première ligne
		Surdoses	Informations sur la qualité et, les effets des produits et sur les risques d'association des produits entre eux		
Effets 2 <sup>ndaires</sup> liés à l'activité des produits		Informations sur les sites d'injection et les manières d'injecter			
Risques « sociaux »	Espace public	Risques liés aux réseaux sociaux	Intérêt de la substitution, et du soutien psychosocial, articulation entre les services sanitaires, sociaux de la protection de la jeunesse, et pénitentiaires		Importance du travail de terrain et en réseau, intérêt des structures du type boutique
		Risques institutionnels (dont incarcération)			Formation des médecins à l'accueil et la prise en charge des usagers,
	Vie privée	Risque de type affectif			Intérêt des structures de type boutiques, rôle d'un soutien psychothérapeutique, rôle éventuelle de l'entourage, importance de l'accompagnement social
		Risques professionnel			

Figure 9 : Risques sanitaires et sociaux et type de prévention (50)

D'un point de vue sociologique, la RdRD rompt avec l'idée d'un arrêt total de la consommation de drogues et l'abstinence. De plus, cette politique offre un changement de paradigme avec l'idée de « vivre avec » la/les drogues et de s'adapter aux besoins de l'UDIV par la promotion d'actions de terrains concrètes, efficaces et adaptés aux évolutions des usages. (51) En effet, ces usagers ne voulant pas entrer dans un parcours de soin vont continuer à consommer quoiqu'il arrive. L'idée est donc d'apporter une réponse sanitaire et sociale à ces usagers avec l'idée d'un « faire mieux », un usage plus contrôlé et conscient des risques encourus. En outre, la loi a permis de définir une vision sanitaire et médicale de l'usage de substances psychoactives (SPA).

Concrètement, la RdRD va permettre la mise à disposition de matériels d'injection stériles. L'une des premières mesures a été celle de la libéralisation de la vente de seringues en pharmacie en 1987, à l'initiative de Mme Barzach, Ministre de la santé et des sports à l'époque. (41) (52) Le kit d'injection Stéribox® (composée en autres de deux seringues, deux stéricup, filtre coton et tampon sec, d'alcool à 70° et d'un préservatif) ne fera son apparition en pharmacie qu'à partir de 1994.(41) La distribution de ces seringues ou kits se font essentiellement en CAARUD (61%), en pharmacie (28%) et en CSAPA pour le reste. (53) Aussi, des pailles pour sniffer, des pipes à crack, des feuilles à rouler sont mis à disposition pour les autres consommations. Enfin, des préservatifs sont délivrés pour limiter la propagation des Infections Sexuellement Transmissibles (IST) comme le VIH. (41)

Selon les derniers chiffres de l'ODICER (39) en 2017, 1 602 310 boîtes de Stéribox® ont été vendues en France. Sur ce total, on dénombre 48 860 boîtes vendues en ex-Poitou-Charentes (14<sup>ème</sup> région) et 27 153 boîtes en Charente-Maritime soit 55% des ventes de la région. La Charente Maritime est classé 16<sup>ème</sup> département sur le nombre de ventes de Stéribox®.

Par ailleurs et depuis 1995, l'accès aux TSO a permis l'amélioration de l'état de santé et des conditions de vie des personnes dépendantes aux opioïdes. Conjointement à l'accès au matériel d'injection stérile, cela a pu permettre de contrôler l'épidémie des contaminations virales et le nombre de décès par overdose d'opioïdes. (41) En plus de la prévention faite sur les risques d'overdose, des kits de naloxone (antidote des opioïdes) sont distribués gratuitement et sans ordonnance en CSAPA et CAARUD. Depuis fin 2017, deux spécialités existent : l'une en spray nasal (Nalscuc®) et l'autre en intramusculaire (Prenoxad®).(53)

Également, la diminution des risques passe par le dépistage des maladies infectieuses et le renforcement de la prévention sur celles-ci.(53) Les Test Rapides d'Orientation Diagnostique (TROD) pour le VIH et les hépatites virales, l'élastométrie impulsionnelle avec le Fibroscan® ou le buvard sont des outils de dépistages simples et rapides. L'accès aux soins pour ces usagers précaires s'est amélioré avec les traitements antiviraux du VIH disponibles depuis 1996 ou les Antiviraux à Action Directe (AAD) pour le VHC, depuis 2014. Les AAD sont pris en charge par l'assurance maladie à 100% pour les UDVI qui échangent du matériel peu importe le stade de fibrose. Depuis août 2017, l'accès au traitement s'est généralisé à l'ensemble des adultes atteints d'hépatite C chronique.(53)

La loi n°2016-41 du 26 janvier 2016 (54) vise à moderniser le système de santé, elle introduit les Salles de Consommation à Moindre Risque (SCMR) pour une expérimentation d'une durée maximale de six ans. Ce sont des espaces de réduction des risques ciblant les UDIV les plus fragiles et éloignés du système de soins, tels que les consommateurs de substances psychoactives. Plusieurs SCMR existent en Europe, il y en a deux en France : l'une à Paris et l'autre à Strasbourg, ouvertes depuis 2016. (3)

Country	Needle and syringe programmes	Take-home naloxone programmes	Drug consumption rooms	Heroin-assisted treatment
Austria	Yes	No	No	No
Belgium	Yes	No	Yes	No
Bulgaria	Yes	No	No	No
Croatia	Yes	No	No	No
Cyprus	Yes	No	No	No
Czechia	Yes	No	No	No
Denmark	Yes	Yes	Yes	Yes
Estonia	Yes	Yes	No	No
Finland	Yes	No	No	No
France	Yes	Yes	Yes	No
Germany	Yes	Yes	Yes	Yes
Greece	Yes	No	No	No
Hungary	Yes	No	No	No
Ireland	Yes	Yes	No	No
Italy	Yes	Yes	No	No
Latvia	Yes	No	No	No
Lithuania	Yes	Yes	No	No
Luxembourg	Yes	No	Yes	Yes
Malta	Yes	No	No	No
Netherlands	Yes	No	Yes	Yes
Norway	Yes	Yes	Yes	No
Poland	Yes	No	No	No
Portugal	Yes	No	No	No
Romania	Yes	No	No	No
Slovakia	Yes	No	No	No
Slovenia	Yes	No	No	No
Spain	Yes	Yes	Yes	No
Sweden	Yes	No	No	No
Turkey	No	No	No	No
United Kingdom	Yes	Yes	No	Yes

Figure 10: La fragilité de certaines politiques de réduction des risques et des dommages en Europe (34)

Enfin, si l'on compare la France à ses voisins européens, on se rend compte que tous les pays n'ont pas la même politique unique de RdRD. Comme le prouve le tableau ci-dessus, l'Allemagne et le Danemark proposent un programme d'échange de seringue, les kits de naloxone ambulatoire, les SCMR et le traitement de substitution par héroïne médicale.(34) La différence va se faire aussi dans les représentations, dans l'acceptation sociale et idéologique de l'usager de drogues comme une personne malade et non comme un toxicomane marginalisé.

### **2.1.3. La RdRD et l'accès des TSO en pharmacie**

Le pharmacien participe directement à la politique de RdRD avec la prise en charge des addictions notamment en participant aux actions de prévention et de soin liées à l'usage de SPA. Il portera une attention particulière à la dispensation, le suivi de l'observance et l'accompagnement des personnes ayant une conduite addictive aux substances opiacées. Parmi ses nombreuses missions de prévention, il peut délivrer des kits d'injection Stéribox®, de containers DASRI (Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux) et des Tests Rapides D'Orientation Diagnostique (TROD), notamment pour le VIH et l'hépatite C. S'il le juge nécessaire, il peut également participer à un Programme d'Échange de Seringues (PES).(55)

#### **2.1.3.1. L'accès aux TSO en pharmacie**

L'officine est un établissement de santé et de premier recours, réparti de manière homogène sur le territoire, où l'accueil est inconditionnel et sans rendez-vous préalable. De par sa mission déontologique, article R. 4235-2 du CSP (56): « Le pharmacien exerce sa mission dans le respect de la vie et de la personne humaine. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale. Il contribue notamment à la lutte contre la toxicomanie, les maladies sexuellement transmissibles et le dopage. ». Ainsi, le pharmacien va être acteur dans la réduction des risques afin de garantir un accès aux soins et une prise en charge adaptée, et ce, pour tous les patients. Il sera donc amené à collaborer avec les professionnels des secteurs sanitaires et médico-sociaux.

Également, l'article R. 4235-6 du CSP (57) rappelle que : « le pharmacien doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art ». Ainsi, le pharmacien ne peut s'opposer à la délivrance d'un MSO à un individu quelconque sauf dans l'intérêt de la santé du patient comme le stipule l'article R. 4235-61 du CSP.(58)

Enfin, le pharmacien veillera quant à la dispensation de TSO à sensibiliser au bon usage du médicament afin de veiller aux traitements et à la sécurité du patient, et de lutter contre les mésusages des médicaments et son trafic par l'information donnée aux patients. Il convient qu'il accompagnera le patient dans l'initiation ou le maintien d'un processus de sevrage par l'instauration d'un lien de confiance, d'accueil et d'écoute avec le patient, dans le respect du secret professionnel. (22)

#### **2.1.3.2. Le Programme d'Échange de Seringues en Pharmacie : le PESP**

La délivrance de seringue et le PESP en pharmacie sont assez contemporains. D'abord, un décret rend la dispensation de seringue impossible sans ordonnance médicale en 1972.(41) Ce décret sera abrogé par celui du 13 mai 1987 rendant les seringues accessibles en vente libre.(52) Par la suite, un système dual se mit en place, avec d'un côté les pharmacies présentes

de manière ubiquitaire en France mais dont les seringues étaient payantes et de l'autre côté, la délivrance gratuite par les associations (AIDES, Médecin Du Monde). Ainsi, l'idée de fusionner le maillage officinal de proximité associée à une offre de gratuité pour la distribution du matériel d'injection s'est proposée et a permis de créer le PESP. (22)

Le but du PESP est de faire baisser les taux de partage et de réutilisation du matériel d'injection, afin de limiter voire de faire baisser le risque de contamination et de transmission virale. Le tout, en ciblant les UDVI par une amélioration de l'accès au matériel stérile grâce au réseau officinal. Aussi, il permet à certains usagers de se fournir dans « le système commun » et de ne pas forcément passer par un centre spécialisé, de ne pas être stigmatisé par les autres.(22)

Ainsi, ce programme fait que le pharmacien ne se retrouve plus seul face aux UDVI mais accompagné grâce à un travail en réseau avec les différents dispositifs médico-sociaux, dont le rôle reste crucial dans l'obtention de résultats positifs sur la santé publique.

### **2.1.4. La prise en charge sanitaire de l'addiction**

Inscrite dans une logique de politique de RdRD, la prise en charge sanitaire est assurée par des dispositifs répartis en trois secteurs : la santé de ville, l'hospitalier et les dispositifs médico-sociaux. (59) (53)



Figure 11 : Les différents secteurs pour la prise en charge sanitaire de l'addiction (59)

Le secteur médico-social est composé des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) où se font aussi les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) et des Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la réduction des Risques chez les Usagers de Drogues (CAARUD). Ils sont un premier recours en termes d'addiction afin d'accueillir, écouter et accompagner les personnes. (Figure 11) Il existe également d'autres structures de prévention, et ce, dès l'adolescence comme la Maison Des Adolescents (MDA) ou Les Points d'Accueil et d'Écoute Jeunes (PAEJ).

#### **2.1.4.1. La Maison Des Adolescents (MDA) (60)**

Les MDA sont des structures spécialisées dans l'accueil, l'écoute, le soutien et l'apport d'informations dont les adolescents et jeunes adultes, de 12 ans jusqu'à 25 ans peuvent avoir besoin. Y sont abordés différents sujets comme la sexualité, la puberté, la famille, les amis, la consommation de drogues et les prises de risques par exemple. On peut y être accueilli seul ou accompagné, anonymement, gratuitement et sans rendez-vous.

Depuis 2004, le gouvernement a souhaité qu'une maison des adolescents soit présente dans chaque département. Ainsi, dans le département de la Charente-Maritime, la MDA dépend de l'ARS et se situe à la Rochelle. (61)

#### **2.1.4.2. Point Accueil Écoute Jeunes (PAEJ) (62)**

Les Points d'Accueil et d'Écoute Jeunes (PAEJ) sont de plus petites structures que les MDA mais plus nombreuses, disséminées sur tout le territoire, volontairement proches des jeunes. Ces lieux sont complémentaires des MDA et offrent une écoute, un accueil et une orientation aux jeunes âgés de 12 à 25 ans ainsi qu'aux parents. En revanche, ce lieu de santé n'offre pas de soin à la différence de MDA et dépend de la DGCS (Direction Générale de la Cohésion Sociale).

#### **2.1.4.3. Les Consultations Jeunes Consommateurs (CJC) (63)**

Les CJC accueillent de façon anonyme et gratuite, elles sont présentes dans quasi tous les départements français. Se déroulant dans les CSAPA en majorité ou dans des lieux spécialisés comme la MDA et le PAEJ(64), le jeune peut être reçu seul ou accompagné, tout comme les parents, seuls ou accompagnés. Ils s'adressent à la même population soit les 12 – 25 ans mais plus spécifiquement à propos de la consommation de substances psychoactives. Ces jeunes ne se considèrent pas comme malades mais ils s'inquiètent ou inquiètent leurs familles à propos de leur conduite addictive. Par la suite, le jeune est accompagné et orienté pour une prise en charge optimale des problèmes constatés, cela va de la réduction des risques et dommages à l'arrêt de la consommation.

Quelques chiffres, en 2015, les CJC reçoivent environ 30 000 personnes par an, dont trois quarts (23 000) de consommateurs de produits et un quart des personnes dans l'entourage du consommateur. (63)

#### **2.1.4.4. Les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques aux Usagers de Drogues (CAARUD)**

Cette loi du 9 août 2004(42), qui inscrit la RdRD au CSP, a également permis la création des CAARUD comme établissement médico-social où sont accueillis de manière inconditionnelle les usagers de substances psychoactives. Ils ont été mis en place en 2005, ils sont un élément central et important dans la politique de RdRD. Ces missions sont définies dans le référentiel national des actions de réduction des risques en direction des usagers de drogue, décret du 19 décembre 2005 (65)(66): « Art. R. 3121-33-1. – Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues assurent :

- 1) L'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé pour usagers de drogues ;
- 2) Le soutien aux usagers dans l'accès aux soins qui comprend :
  - o a) L'aide à l'hygiène et l'accès aux soins de première nécessité, proposés de préférence sur place ;
  - o b) L'orientation vers le système de soins spécialisés ou de droit commun ;
  - o c) L'incitation au dépistage des infections transmissibles ;
- 3) Le soutien aux usagers dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle ;
- 4) La mise à disposition de matériel de prévention des infections ;
- 5) L'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers.

Ils développent des actions de médiation sociale en vue de s'assurer une bonne intégration dans le quartier et de prévenir les nuisances liées à l'usage de drogues. »

Aussi, il y a des investigations menées par le biais de questionnaires pour alimenter le dispositif TREND, au dispositif de veille en matière de drogues et de toxicomanie, ainsi qu'à la recherche, la prévention et la formation sur l'évolution des pratiques des usagers. Les équipes des CAARUD interviennent de jour comme de nuit grâce à des antennes mobiles, des bus, des interventions lors d'événements festifs, culturels et sportifs. Leur travail social repose sur le concept de « l'aller vers » ; d'aller à l'encontre des usagers pour mieux agir et faire de la prévention et promouvoir la santé publique en amont d'une démarche de consommation. (67)

Les CAARUD vont recevoir tout type d'utilisateur de SPA, en traitement de substitution ou nullement engagé dans l'arrêt de sa consommation, mais exposés particulièrement à des risques de contaminations virales et d'infections : abcès, plaies. Ce sont des structures dites à « bas seuil » d'exigences par rapport au CSAPA, dites de « haut seuil » d'exigences. (68)

En France, on dénombre 146 CAARUD répartis dans la métropole et les DOM. Près de 75 000 personnes y ont été accueillies en 2015. Âgés de 38,2 ans en moyenne, 81 % d'entre eux sont des hommes. 63 % des usagers des CAARUD se sont injectés une SPA au moins une fois dans leur vie et 47 % d'entre eux, dans le mois précédent. Le partage de matériel est déclaré par 15 % des usagers. (53)

#### **2.1.4.5. Les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA)**

Les Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie ou CSAPA, ont été créés en 2008 suite à la circulaire n° DGS/MC2/2008/79 du 28 février 2008 (69) qui vient transformer les Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST) et des Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA) en CSAPA et à la mise en place des schémas régionaux médico-sociaux d'addictologie. À savoir que ces centres sont financés par l'assurance-maladie dans le cadre de la loi de financement de la Sécurité Sociale en 2007.

Inscrit dans le CSP, à l'article D3411-1 (70) : « Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie assurent, pour les personnes ayant une consommation à risque, un usage nocif ou présentant une dépendance aux substances psychoactives ainsi que pour leur entourage :

- 1° L'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale et l'orientation de la personne ou de son entourage ;

Dans ce cadre, ils peuvent mettre en place des consultations de proximité en vue d'assurer le repérage précoce des usages nocifs.

- 2° La réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives ;
- 3° La prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative. Elle comprend le diagnostic, les prestations de soins, l'accès aux droits sociaux et l'aide à l'insertion ou à la réinsertion.

Les centres assurent le sevrage et son accompagnement, la prescription et le suivi des traitements médicamenteux, dont les traitements de substitution aux opiacés ».

Au nombre de 487 en France, ce sont des structures médico-sociales implantées dans chaque territoire de proximité où l'utilisateur de SPA peut trouver une écoute auprès d'un professionnel de santé, un accompagnement dans la diminution et l'arrêt de la consommation voir vers un traitement de substitution (pour les usagers dépendants aux opioïdes notamment).

Accueillant de manière confidentielle et gratuite, la prise en charge y est pluridisciplinaire : psychologique, sociale, éducative et médicale. Les centres ont à la fois des approches individuelles (éducatives, sociales, psychothérapeutiques *etc.*), collectives (groupes de parole ou témoignages d'anciens usagers) et familiales. A la différence des CAARUD, les CSAPA ont des médecins habilités à prescrire les MSO et de les délivrer.

Les usagers d'opioïdes peuvent entrer dans les CSAPA de leur propre initiative ou de celle de leurs proches (63% des cas), ou adressés par des partenaires sanitaires ou sociaux (25% des cas) ou encore suite à une injonction judiciaire (7,9% des cas, figure 12). En effet, ils peuvent bénéficier de la mise en place d'un traitement de substitution, que ce soit en sevrage ambulatoire ou hospitalier. Le traitement est prescrit par des médecins spécialisés en addictologie. Le suivi et l'accompagnement du patient se fait durant toute la durée du sevrage voire plus. L'entourage peut très bien y trouver un accueil auprès des professionnels de santé ou lors de rencontres collectives sous forme de groupe de paroles.

En 2017, selon le RECAP, 293 000 personnes ont fréquenté les CSAPA, tendance en augmentation de plus de 17 % par rapport à 2010. Les motifs de recours sont l'alcool et le tabac à 51%, les opioïdes/cocaïne et autres substances à 27%, le cannabis à 19% et 3% d'addiction sans substance.

Dans Drogues et addictions, données essentielles de l'OFDT en 2019 basées sur les chiffres de 2017, selon les rapports d'activités des différents CSAPA et le RECAP, on apprend que ces usagers sont souvent des polyconsommateurs, très majoritairement consommateurs d'opioïdes. Parmi eux, 64 % suivent un TSO et 85 % s'administrent des opioïdes (dans le cadre d'un protocole de TSO ou non). Aussi, 95 % des usagers de ce groupe ont consommé dans le mois des opioïdes (qu'ils soient prescrits ou non) ou de la cocaïne/crack. Parmi ceux qui ont consommé un produit dans le mois, 16 % ont eu recours à la voie injectable. (53)

Figure 12 : Caractéristiques sociodémographiques des patients dans les CSAPA, par groupe. Sources : RECAP/OFDT 2017 (49)

	Cannabis (n = 33 250)	Drogues illicites autres que cannabis (opioïdes, cocaïne) (n = 46 874)	Alcool ou tabac (n = 86 407)
Âge moyen	26,5 ans	38,5 ans	44,2 ans
Homme	86 %	77 %	76 %
Activité rémunérée continue	26 %	26 %	41 %
RSA	8,7 %	21 %	13 %
Logement durable indépendant	41 %	57 %	74 %
SDF	1,4 %	4,6 %	1,7 %
Venus à leur initiative ou celle de proches	37 %	63 %	51 %
Adressés par la justice ou l'administration	41 %	7,9 %	26 %
Adressés par des partenaires sanitaires	10 %	25 %	28 %

Les usagers accueillis sont masculins en majorité avec 77%, âgé de 30 ans et plus dans 80% des cas avec un âge moyen de 38,5 ans en 2017. Par ailleurs, 21% vit grâce aux RSA, et environ 5 % sont sans domicile fixe. (53)

Lorsqu'on recoupe les données numériques et cartographiques relative aux SPA par région et par département, en France et dans les DOM par l'ODICER, on obtient le tableau 5.(39)

Tableau 5 : Comparaison numériques au niveau national, régional et départemental (39)

Nombre de :		En France	Région ex-Poitou-Charentes	Département de la Charente- Maritime
<b>Consultations en CSAPA opiacés/stimulants - 2016</b>		62 374	1 741 (2,75%) 17 <sup>ème</sup> région	771 (1,24%) 26 <sup>ème</sup> département
<b>Patients théoriques traités par méthadone - 2017</b>		57 780	2 570 (4,45%) 10 <sup>ème</sup> région	1 522 (2,63%) 5 <sup>ème</sup> département
<b>Délivrance de méthadone – 2017</b>	<b>En sirop</b>	20 799	873 (4,19%)	529 (2,54%)
	<b>En gélules</b>	36 981	1 697 (4,59%)	993 (2,69%)
<b>Délivrance de méthadone en CSAPA - 2017</b>	<b>En sirop</b>	6 999	198 (22,68%)	39 (7,37%)
	<b>En gélules</b>	4 953	141 (8,31%)	10 (1,01%) 4 <sup>ème</sup> département

Si l'on regarde de plus près, 771 des 1741 consultations en CSAPA pour opiacés/stimulants en ex-Poitou-Charentes ont eu lieu en Charente-Maritime, soit 44,28%.

Enfin, entre 2010 et 2016, d'après les rapports d'activité des CSAPA, le nombre de personnes traitées par méthadone a augmenté de 6 000 et celui des personnes traitées par buprénorphine haut dosage (BHD) a diminué de 900. (53)

Après avoir rencontré un médecin au sein de l'un de ces centres spécialisés, une démarche de soin peut être initiée. En effet, le prescripteur peut s'appuyer des MSO pour aider le patient à se sevrer.

## **2.2. Les différents traitements pharmacologiques : les traitements de substitution aux opiacés (TSO)**

Avant 1995, la substitution n'était pas aussi normée et règlementée qu'aujourd'hui. On utilisait les sulfates de morphine pour aider ces patients à pallier au syndrome de sevrage des opiacés. C'est en juin 1996, avec la « circulaire Girard » (71) que deux médicaments font leurs apparitions sur le marché avec la même indication : le traitement de substitution aux opiacés.

Dans une optique de politique de réduction des risques, les TSO ont permis de diminuer drastiquement le nombre d'overdoses dus aux opioïdes et d'offrir une offre de soin à cette population, souvent marginalisée.

### **2.2.1. La notion de sevrage**

Le sevrage correspond à l'arrêt de la consommation de substances psychoactives, il peut s'accompagner de symptômes physiques ou psychiques. Cet état de manque ou aussi appelé syndrome de sevrage, est défini par l'OMS (72) comme l'« ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la « dépendance », sous son acception psychopharmacologique plus limitée. »

Les signes du syndrome de sevrage sont *de facto* dépendants de la personne, de la nature et de la dose de la substance consommée mais sont limités dans le temps. Il est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance.

Certains usagers choisissent d'arrêter seul sans se faire aider, une partie y arrive. Le sevrage seul dépendra encore une fois des personnes, des substances consommées et des habitudes du consommateur. Cependant, il est recommandé avant tout arrêt de consulter un professionnel en addictologie pour établir un bilan de la dépendance, voire un protocole d'arrêt.

Cependant, quand l'abstinence n'est pas possible, on peut s'aider d'une « béquille » pharmacologique comme les MSO pour se sevrer ou contrôler son addiction.

### **2.2.2. Les Médicament de Substitution aux Opiacés : MSO**

L'introduction de ces traitements de substitution en Europe ne s'est pas faite en même temps pour chacun des pays. (73) En effet, la Suède est le premier pays à avoir initié la méthadone en tant que MSO en 1967, suivie de l'Italie en 1975. En revanche, la France est la première à commercialiser la buprénorphine haut dosage en 1996, suivie de la Finlande l'année suivante. En plus de ces deux molécules, le Royaume-Uni, l'Espagne, la Belgique, l'Allemagne, le Danemark et les Pays-Bas dispensent de l'héroïne licite en tant que MSO. Aussi, l'Autriche, la Bulgarie et le Luxembourg délivrent encore des morphiniques à libération prolongée pour traiter ces patients pharmacodépendants aux opiacés. Ainsi, les recommandations en termes de substitution sont diverses au sein même de l'Europe.

Aujourd'hui, les MSO n'ont pas la même accessibilité selon la molécule :

- La BHD bénéficie de modalités de prescription plus souples où l'initiation de traitement peut être faite par tout médecin de ville et dispensée par le pharmacien d'officine.
- La méthadone est plus souvent utilisée en deuxième intention. Le traitement est alors initié par des équipes spécialisées (CSAPA et services d'addictologie), et dispensé en centre ou en pharmacie d'officine.

Selon la HAS en 2004, les MSO permettent de manière générale selon le parcours et la trajectoire du patient dans le traitement de : (45)

- Soulager un état de manque parfois douloureux,
- Aborder une gestion personnelle de l'addiction et du syndrome de manque,
- Diminuer, voire stopper la consommation des opiacés illicites par la substitution,
- Parvenir à une abstinence complète des opiacés, y compris de tout MSO et des possibles mésusages existants.

Ces objectifs et motivations peuvent changer, évoluer au cours du TSO.(45) L'équipe médicale devra être vigilante face à ces changements de représentations et donc de comportement du patient pour assurer le *continuum* de soin.

En France, la BHD est plus prescrite que la méthadone pour plusieurs raisons. En effet, la souplesse des modalités de prescription de la buprénorphine et son effet plafond réduisant de fait le risque d'overdose fait que cette molécule est considérée comme moins dangereuse.(74) En 2017, 61% des bénéficiaires de MSO ont été traités par BHD alors que 38% l'ont été par la méthadone selon l'OFDT. (38)

Les recommandations pour le choix du MSO se basent sur l'efficacité clinique, la sécurité, les préférences et les pratiques d'usage du patient, les effets indésirables, les interactions pharmacologiques et la qualité de vie du patient. Ainsi, la buprénorphine est utilisée en première intention lorsqu'il y a : (75)

- Un risque de l'allongement de l'espace QT, congénital ou acquis
- Une dépendance à la codéine

En revanche, la méthadone devient une solution dans certaines situations particulières comme lors : (75)

- D'une pharmacodépendance sévère, d'un usage en intraveineux de drogues ou de médicaments mésusés,
- D'une polyconsommation de SPA,
- De comorbidités psychiatriques,
- D'une grossesse ou d'un projet de grossesse,
- De douleurs chroniques sévères nécessitant des antalgiques à base d'opiacés en complément
- D'une insuffisance rénale, hépatique ou pulmonaire

D'autre part, la Suboxone®, association de buprénorphine et de naloxone, semblerait indiqué dans le cas de mésusage du Subutex® pour les sujets injecteurs ou sniffeurs (76). L'Orobupré® pourrait être plus adapté dans les prises de traitement sous surveillance médicale car le délitement du comprimé est plus rapide que le Subutex®. Cet avantage est non négligeable lorsque le patient se plaint du temps de délitement et du goût lors de la dissolution du Subutex® sous la langue.

Nous allons voir les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de chaque molécule utilisée dans les TSO.

### **2.2.3. Le Subutex® et son générique : la Buprénorphine**

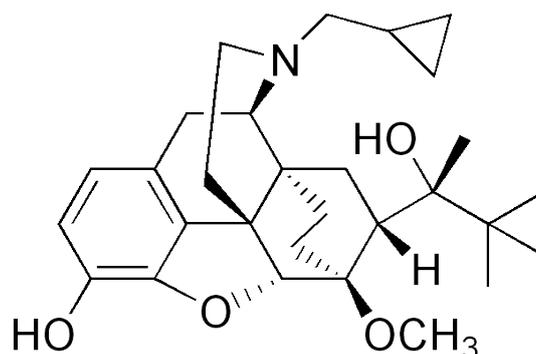


Figure 13 : Structure de la molécule de Buprénorphine (77)

### **2.2.3.1. Historique de la molécule**

En 1978, mise sur le marché de la BHD sous forme injectable pour le traitement de la douleur, par Reckitt-Coleman, au Royaume-Uni et en Irlande. (78)

En novembre 1989, la Buprénorphine est utilisée comme analgésique dans le traitement de la douleur. Elle est d'abord commercialisée sous le nom de Temgésic® en comprimés de 0,2 mg puis sous forme injectable en secteur hospitalier. Par la suite, cette molécule a servi de substitution d'appoint à l'héroïne. Cette utilisation hors indication permettait aux personnes dépendantes aux opiacés de pallier au syndrome de « manque », voire d'entamer un processus de sevrage.

En février 1996, la BHD obtient son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) sous le nom de Subutex® par le laboratoire SCHERING-PLOUGH. La France est alors le premier pays où la BHD est officiellement disponible pour traiter une addiction aux opiacés. Cette molécule est également disponible sous forme de médicament générique depuis 2006. (79)

### **2.2.3.2. Présentation**

Le Subutex® est le nom de spécialité de la molécule de Buprénorphine. Ce médicament est indiqué dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés. Le traitement se prend sous forme de comprimés sublinguaux, ronds et blanc, de 0.4, 2 et 8 mg. (80)

### **2.2.3.3. Propriétés pharmacologiques(80)**

#### Pharmacodynamie

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique qui se fixe au niveau des récepteurs cérébraux aux opiacés  $\mu$  et  $\kappa$ . La liaison aux récepteurs  $\mu$  est lentement réversible et donc diminue de façon prolongée les besoins en stupéfiant. En revanche, c'est un antagoniste des récepteurs  $\kappa$  qui limitera son effet dépressur, en particulier sur la fonction respiratoire.

Aussi, la buprénorphine a un effet plafond, c'est-à-dire qu'au-dessus d'une certaine quantité (16 à 32 mg), l'efficacité antalgique n'augmente plus avec l'augmentation de la dose.

#### Pharmacocinétique :

##### *- Absorption*

Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glucuroconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie, il y a alors un important effet de premier passage. L'administration du médicament par voie orale n'est pas appropriée.

En revanche, par voie sublinguale, la biodisponibilité est estimée entre 15 et 30 %. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration, et la relation dose-concentration maximale est linéaire entre 2 et 16 mg.

##### *- Distribution*

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide. La demi-vie est de 2 à 5 heures.

- *Métabolisme*

La buprénorphine est métabolisée par le CYP3A4 par 14-N-désalkylation. La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste  $\mu$  de faible activité intrinsèque par rapport à la buprénorphine chlorhydrate. Ensuite, on observe la glucuroconjugaison de la molécule et de son métabolite désalkylé.

- *Élimination*

L'élimination de la buprénorphine est bi ou tri-exponentielle, et est d'en moyenne 32 heures avec une longue phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures, due à une réabsorption de la buprénorphine par son caractère hautement lipophile.

La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugés (70 %) et le reste par les urines.

#### **2.2.3.4. Posologies et mode d'administration (80)**

Mode d'administration :

Le comprimé doit être mis sous la langue jusqu'à dissolution complète, entre 5 à 10 minutes. Les patients ne doivent pas avaler ou consommer des aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé.

Une dose se compose de comprimés de Subutex de différents dosages, qui peuvent être placés sous la langue simultanément ou en deux temps.

Mise en place du traitement ou induction du traitement :

La dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est de 2 à 4 mg en une prise quotidienne, ou plus selon les besoins du patient.

La première dose de buprénorphine doit être prise dès l'apparition des premiers signes de sevrage mais doit intervenir au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

Chez les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie de 30 mg/jour maximum avant de commencer le traitement par la buprénorphine. Ici aussi, la première dose sera prise à l'apparition des premiers signes de sevrage et en général pas moins de 16h après la dernière prise de méthadone.

Adaptation posologique et traitement d'entretien :

Suite à l'induction du traitement le jour 1, le patient devra être stabilisé à une posologie journalière grâce à une adaptation de la posologie par paliers de 2 à 8 mg de BHD. Cette adaptation se fait en fonction de la réévaluation de l'état clinique et psychologique du patient, sachant que la posologie maximale est de 24 mg par jour.

Administration non quotidienne :

Ce plan d'administration peut ne pas convenir aux patients nécessitant une dose quotidienne supérieur à 8 mg de buprénorphine/jour.

Après avoir trouvé la posologie adaptée, la fréquence d'administration du traitement peut être réduite à une administration tous les deux jours en doublant la dose quotidienne du patient, puis 3 jours par semaines (par exemple lundi, mercredi et vendredi).

En aucun cas, la dose ne doit dépasser 24 mg de buprénorphine par jour.

Réduction des doses et arrêt progressif du traitement :

Lorsque l'évaluation clinique et la volonté du patient conduisent à envisager l'arrêt du traitement, celui-ci doit être effectué avec prudence et de manière encadrée.

Après une période de stabilisation, si le patient le désire, le médecin pourra proposer au patient de diminuer progressivement sa dose de buprénorphine, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg permet une diminution progressive de la posologie. Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

#### **2.2.3.5. Précautions d'emploi et mises en garde (80)**

D'une manière générale, il y a des précautions d'emploi lors de l'usage de ce médicament. Il y a notamment un risque de dépendance, de dépression respiratoire, d'atteinte hépatique et un risque de somnolence accrue avec l'addition d'effets déprimeurs sur le système nerveux central.

Chez le sujet insuffisant hépatique, du fait de la métabolisation du médicament par le foie, le médicament est à utiliser avec précaution. Une surveillance plus accrue et un suivi régulier sont recommandés afin d'ajuster au mieux la posologie. Chez le patient insuffisant rénal, l'élimination du médicament est prolongée. Ici aussi, mise en place d'une surveillance renforcée dès lors que la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Ce médicament fait partie de la classe des assimilés stupéfiants car il peut être mal utilisée ou de manière détournée. En effet, comme tout autre opioïde, il existe un risque de mésusage, d'abus ou d'usage détourné avec toutes les conséquences que cela peut engendrer. Il y a alors un risque plus élevé de surdosage, de propagation d'infections virales transmises par voie sanguine, d'atteinte hépatique et de dépression respiratoire.

#### **2.2.3.6. Contre-indications (80)**

Les contre-indications de la buprénorphine sont :

- L'hypersensibilité à la buprénorphine ou à l'un des excipients mentionnés
- Les enfants de moins de 15 ans.
- L'insuffisance respiratoire et hépatique sévère.
- L'intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens.
- L'association à la méthadone, les analgésiques de palier III, la naltrexone, et le nalméfène. (81)

#### **2.2.3.7. Interactions médicamenteuses (80)**

##### Associations contre-indiquées

Avec la méthadone et les analgésiques morphiniques de pallier III, on obtient une diminution de l'effet du médicament par blocage compétitif des récepteurs, avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. Le naltrexone et le nalméfène sont des antagonistes des opioïdes, donc capable de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine.

##### Associations déconseillées

Avec les analgésiques de pallier II comme le tramadol, éthylmorphine, la codéine et dérivés de la codéine, on observe une diminution de l'effet analgésique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

L'alcool ou la prise concomitante d'un médicament à base d'alcool augmente l'effet sédatif de la buprénorphine.

### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

L'association avec des benzodiazépines peut provoquer un décès par dépression respiratoire d'origine centrale.

L'association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central comme les dérivés opioïdes (par exemple les analgésiques et les antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H<sub>1</sub>, sédatifs, les barbituriques, les benzodiazépines, les anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, la clonidine et substances apparentées administrés en association avec la buprénorphine majorent la dépression du système nerveux central et donc de dépression respiratoire.

Aussi, l'utilisation d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) peut augmenter les effets des opioïdes.

Il existe un risque également avec tous les inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 (les IP tels que ritonavir, nelfinavir ou indinavir ou les antifongiques azolés tels que kétoconazole, itraconazole, voriconazole ou posaconazole). En effet, ils peuvent faire augmenter la concentration de BHD dans le corps. À l'inverse, avec les inducteurs du cytochrome CYP3A4 (phénobarbital, carbamazépine, oxcarbamazépine, phénytoïne, rifampicine...), on peut craindre une baisse de la concentration. Une surveillance étroite est aussi recommandée chez les patients et réadaptation de posologie peuvent être nécessaire.

### **2.2.3.8. Effets indésirables (80)**

Ce médicament peut donner différents effets secondaires fréquents comme :

- L'hypotension orthostatique, myosis
- La constipation, nausées, vomissement, douleurs abdominales
- L'insomnie, céphalée, vertige, anxiété, agitation
- L'asthénie, somnolence, sueur, dysménorrhée

Et de manière plus rare :

- Une dépression respiratoire
- L'hallucination

### **2.2.3.9. Surdosage (80)**

Du fait de son index thérapeutique élevé, la prise de ce traitement expose à un risque de surdosage dont le principal symptôme est la dépression respiratoire faisant suite à une dépression du système nerveux central. En effet, elle peut conduire à un arrêt respiratoire et à la mort. Les autres signes d'un surdosage sont notamment la sédation, le myosis, l'hypotension, les nausées et les vomissements.

En cas de surdosage, une prise en charge médicale globale doit être instaurée, comprenant une surveillance étroite de l'état respiratoire et cardiaque du patient. En effet, le patient peut nécessiter une assistance respiratoire ainsi que l'utilisation d'un antagoniste opioïde injectable comme la naloxone ou Narcan®. À savoir qu'il se peut que l'antidote soit éliminé plus vite que la buprénorphine, alors, l'administration de doses répétées sera nécessaire.

### **2.2.3.10. Cas particulier (80)**

Dans les cas de grossesse, si le médecin estime qu'il y a un bénéfice materno-fœtal, la BHD peut être administrée en adaptant au mieux la posologie. Cependant, ce traitement chronique peut provoquer un syndrome de sevrage chez le nouveau-né (hypertonie,

tremblements, agitation...) et donc une surveillance particulière est de mise à l'accouchement et pendant les quelques jours qui suivent. On préférera un relais par la méthadone dans cette situation.

La quantité de buprénorphine et de son métabolite actif (la norbuprénorphine) ingérée via le lait maternel est très faible : l'enfant reçoit environ 1% de la dose maternelle (en mg/kg). (82) Après une évaluation des risques, l'allaitement peut être ainsi envisagé chez les patientes. À savoir, que les quantités de médicament ingérés ne sont pas suffisantes pour traiter un sevrage néo-natal à la buprénorphine.

*Remarque* : Chez le rat, il a été démontré que la buprénorphine inhibait la lactation.

Aussi, aux vues des différents effets secondaires comme la somnolence, vertige, le médicament a un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et/ou à utiliser des machines dangereuses.

### **2.2.3.11. Spécificité du générique**

Le laboratoire Arrow est le premier à lancer son générique : Buprénorphine Arrow®, grâce à l'obtention de son AMM en 2006. D'autres laboratoires dits génériqueurs ont suivi et ont été commercialisés : Mylan en avril 2007, Sandoz et Biogaran en janvier 2010 puis Teva en février 2010. (83)

A savoir que dans la composition des médicaments, les excipients insolubles diffèrent quantitativement et qualitativement entre le princeps et ses génériques. Une analyse menée par le CEIP de Nantes a montré que le princeps contient seulement du stéarate de magnésium alors que ses génériques contiennent du talc, du stéarate de magnésium et de la silice. Aussi, après analyse au microscope de la solution « générique », on constate une taille plus importante et un nombre plus important de particules insolubles. (84) Ces différences entre les formulations ont fait qu'il y a eu plus de notifications de pathologies cutanées comme les dermites livédoïdes à évolution nécrotique, dues au mésusage de ces médicaments. Ainsi, en 2015, ces excipients dits vasculotoxiques sont retirés de la composition des médicaments afin de limiter les conséquences du mésusage, justifiée par la politique de réduction des risques. (85)

### **2.2.4. Orobupré® : l'hybride du Subutex® (86)**

Le 6 novembre 2017, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour un médicament hybride du Subutex®, appelé Orobupré®.

Ce médicament est aujourd'hui disponible en pharmacie depuis novembre 2018 et a été remboursé à hauteur de 1637 boîtes cette même année. (37)

#### **2.2.4.1. Indication de prescription et administration**

Ici encore, et comme pour les autres substituts, la prise en charge des patients dépendants aux opiacés doit être multidisciplinaire. Prescrit pour la même indication, celui-ci se décline en deux dosages, 2 et 8 mg.

Le traitement est instauré par paliers posologiques, une augmentation progressive des doses peut être envisagée si nécessaire. La dose initiale recommandée est de 2 mg et la dose maximale de 18 mg par jour ne doit pas être dépassée. Par la suite, comme avec le Subutex®, le patient pourra envisager un arrêt progressif de la substitution, voire repasser par Subutex® 0,4mg avant un arrêt total.

La différence réside dans la voie d'administration et la voie d'absorption. L'Orobupré est sous forme de lyophilisat oral à laisser fondre sur la langue alors que le Subutex® est un comprimé sublingual. L'absorption n'est pas sublinguale mais se fait par la muqueuse buccale et pour bien faire, il faut :

- Éviter de déglutir pendant 2 minutes après la dissolution,
- Ne pas consommer d'aliments ou boire durant les 5 minutes qui suivent la prise.

Si le lyophilisat oral ou la salive contenant de la buprénorphine sont avalés, la buprénorphine sera métabolisée et excrétée et aura un effet minimisé.

Le temps de dissolution entre le lyophilisat et le comprimé sublingual est significativement différent. Le lyophilisat se dissout plus rapidement, environ 10 à 15 secondes, ce qui est un gain de temps pour les soignants lors d'une prise surveillée par exemple. La prise concomitante de plusieurs comprimés en seule fois est là aussi possible.

#### **2.2.4.2. Propriétés pharmacologiques**

Les concentrations plasmatiques maximales du médicament sont atteintes en approximativement 70 minutes (au lieu de 90 minutes avec le Subutex®) selon une relation dose-concentration maximale est linéaire, entre 2 mg et 8 mg. La métabolisation et l'élimination reste similaire au Subutex®.

L'Orobupré® n'est pas interchangeable avec un autre substitut à base de buprénorphine en raison d'une biodisponibilité différente, de l'ordre de 20 à 30 % en plus. Par conséquent, le risque de surdosage est majoré et la dose journalière peut varier entre les différents substituts. De ce fait, la dose journalière maximale d'Orobupré® est de 18 mg/jour.

En pratique ce médicament est nouveau et donc, pour beaucoup de patients, inconnu. Cela peut occasionner une méfiance quant aux dosages de ce médicament de la part des patients. Ainsi, il n'est pas impossible de voir un *switch* de dosage à dosage entre les hybrides de buprénorphine pour ensuite diminuer la dose et ajuster au mieux. Ainsi, si le *switch* est recommandé, il faut repartir avec une dose plus faible et refaire une initiation en partant de 2 mg en dose quotidienne.

#### **2.2.4.3. Contre-indications et autres informations sur le médicament**

Les contre-indications, les risques de surdosage, les précautions et les mises en garde ainsi que les interactions médicamenteuses ; tout est identique au comprimé de Subutex®. (Voir 2.2.3)

Le médicament est déjà mis sur le marché au Royaume-Uni début 2017 sous le nom d'Espranor® mais il est uniquement délivré dans le cadre carcéral. Les premiers retours des patients sont plutôt positifs et vont effectivement dans le sens d'un plus grand confort de prise et d'un meilleur « ressenti » de la part de l'utilisateur. (87)

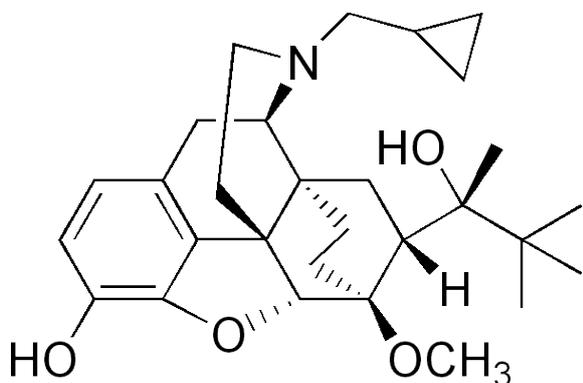
Selon une autre étude, un plus grand nombre d'effets indésirables d'intensité légère à modérée liés au médicament ont été enregistrés dans le groupe Orobu<sup>®</sup> (73,9 %) par rapport au groupe Subutex<sup>®</sup> (30,8 %), réalisée au Royaume-Uni. (88)

Les effets indésirables liés au syndrome de sevrage comme l'hypoesthésie, les rhinorrhées et le prurit sont plus fréquents avec l'Orobu<sup>®</sup> qu'avec les autres spécialités contenant de la BHD. (88)

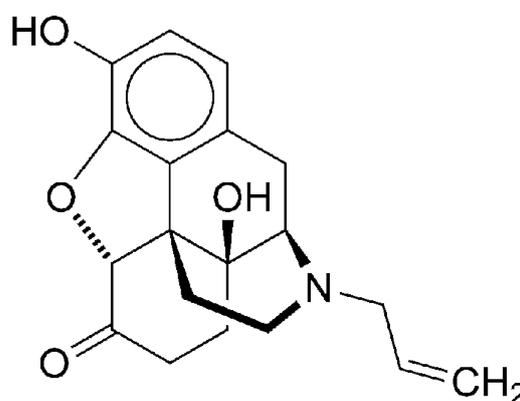
Ce médicament est actuellement surveillé, il n'y a aucune donnée sur le risque de mésusage et d'abus. En effet, sa formulation est plus hydrosoluble que le Subutex<sup>®</sup> et donc facilement injectable. Néanmoins, un arôme menthe est présent dans la composition du médicament et occasionnerait des sensations de brûlures ou de picotement au niveau du point d'injection d'après le laboratoire Ethypharm. (89)

### **2.2.5. Le Suboxone<sup>®</sup> (90)**

Le Suboxone<sup>®</sup> est une association de deux molécules : la buprénorphine et la naloxone.



*Figure 14 : Molécule de buprénorphine (77)*



*Figure 15 : Molécule de naloxone (91)*

#### **2.2.5.1. Histoire de la molécule**

Le Suboxone<sup>®</sup> est commercialisé en France depuis janvier 2012 alors qu'il a obtenu son autorisation de mise sur le marché dans l'Union Européenne en 2006, au Royaume-Uni et en Suède. (73)(92)

#### **2.2.5.2. Présentation**

Ce médicament est conditionné en boîte de 7 ou de 28 comprimés sublinguaux hexagonaux blancs, aromatisés au citron qui se déclinent en 2 dosages différents :

- Soit 2 mg de buprénorphine/0,5 mg de naloxone,
- Soit 8 mg de buprénorphine /2 mg de naloxone.

#### **2.2.5.3. Propriétés pharmacologiques**

##### Pharmacodynamie :

Concernant la buprénorphine, la pharmacodynamie est identique au Subutex<sup>®</sup> (voir 2.2.3.3 Subutex).

La naloxone est un antagoniste des récepteurs opioïdes  $\mu$ . La particularité de l'association de ce médicament est que lorsque la naloxone est administrée aux posologies normales par voie orale ou sublinguale, elle est quasi entièrement détruite lors de l'effet de premier passage et n'a donc ainsi que très peu d'effets pharmacologiques.

En revanche, lorsque celle-ci est prise par une autre voie d'administration comme par le nez en *sniffing* ou en intraveineuse, l'antagoniste n'étant pas métabolisé par un effet de premier passage, la naloxone peut alors interagir avec les récepteurs opioïdes en délogeant les possibles opioïdes déjà présents. Cet effet antagoniste aux opioïdes implique de précipiter le syndrome de sevrage chez l'usager de drogue par intraveineuse par exemple. Cette association a pour but de dissuader les patients du mésusage possible de ce médicament comme utiliser la voie intraveineuse pour se sevrer ou consommer à nouveau.

#### Pharmacocinétique :

Concernant la buprénorphine, la pharmacocinétique est identique au Subutex (voir 2.2.3.3 Subutex). Cependant, pour la naloxone, voici les données issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

##### *- Absorption et distribution :*

Après avoir été administrée par voie orale, la naloxone est à peine détectable dans le plasma. Lors d'une administration par voie sublinguale, les concentrations plasmatiques de naloxone sont faibles et diminuent rapidement.

Pour une injection intraveineuse, la naloxone est distribuée rapidement (demi-vie de distribution d'environ 4 minutes).

##### *- Biotransformation et élimination*

Le médicament est métabolisé au niveau du foie, principalement par glucuronocouplage. La naloxone a une demi-vie plasmatique moyenne de 1-2 heures. L'excrétion se fait par les urines.

### **2.2.5.4. Posologies et mode d'administration**

#### Mode d'administration :

Comme pour le Subutex®, le comprimé doit être mis sous la langue jusqu'à dissolution complète (entre 5 à 10 minutes), les patients ne doivent pas consommer d'aliments ou des boissons avant la dissolution complète du comprimé. Une dose se compose de comprimés de Suboxone® de différents dosages, qui peuvent être placés sous la langue simultanément ou en deux parties.

#### Précautions à prendre avant l'induction :

Ce traitement s'adresse principalement aux patients dépendants majeurs aux opioïdes ayant un risque ou un usage avéré du médicament non conformément aux conditions normales d'utilisation. En effet, ce traitement expose à un risque de déclenchement du syndrome de sevrage s'il est pris par une autre voie d'administration que la voie sublinguale. Ainsi, afin d'éviter ce syndrome de sevrage, le médecin veillera à ce que l'induction du traitement se fasse dès l'apparition de signes de sevrage.

La première dose de Suboxone® doit être prise dès l'apparition des premiers signes de sevrage mais doit intervenir au moins 6 heures après la dernière prise d'opioïdes.

Chez les patients recevant de la méthadone, la dose de méthadone doit être diminuée à une posologie de 30 mg/jour maximum avant de commencer le traitement par la buprénorphine/naloxone. Ici aussi, la première dose sera prise à l'apparition des premiers signes de sevrage et en général pas moins de 24h après la dernière prise de méthadone.

#### Instauration du traitement :

A l'induction du traitement, la dose initiale recommandée chez l'adulte et l'adolescent âgé de plus de 15 ans est d'un à deux comprimés de Suboxone® 2 mg/0,5 mg.

Un à deux comprimés supplémentaires peuvent être administrés le premier jour en fonction des besoins individuels du patient.

#### Adaptation posologique et dose d'entretien

Il est possible d'adapter la posologie du Suboxone® comme on ajusterait celle d'un patient sous Subutex® si besoin.

#### Arrêt du traitement

Lorsque l'évaluation clinique et la volonté du patient conduisent à envisager l'arrêt du traitement, celui-ci doit être effectué avec prudence et de manière encadrée. Après une période de stabilisation, si le patient le désire, le médecin pourra proposer de diminuer progressivement la dose de Suboxone®, voire de repasser au Subutex®, jusqu'à un arrêt total du traitement de substitution. La mise à disposition de comprimés sublinguaux dosés à 2 mg/0,5 mg et 8/2 mg permet une diminution progressive de la posologie. Par la suite, il est possible d'ajouter une étape en utilisant la BHD dosée à 0,4 mg seule.

Durant la période d'arrêt du traitement, une attention particulière sera portée aux risques de rechute.

### **2.2.5.5. Précautions et mises en garde**

Comme pour le Subutex®, il y a des précautions d'emploi lors de l'usage de ce médicament : risques d'hépatite et d'atteintes hépatiques, de dépendance, de dépression respiratoire et de somnolence accrue avec l'addition d'effets déprimeurs sur le système nerveux central.

Avant l'instauration du traitement, un bilan hépatique et la recherche d'une hépatite virale sont pratiqués. Chez le sujet insuffisant hépatique léger à modéré, la pharmacocinétique de la buprénorphine/naloxone peut être modifiée. Il est donc recommandé d'instaurer le traitement avec une dose plus faible et d'adapter la posologie avec prudence.

Chez le sujet insuffisant hépatique modéré à sévère, du fait de la métabolisation hépatique importante des deux principes actifs de Suboxone® par le foie, on retrouve des taux plasmatiques de buprénorphine et de naloxone plus élevés. Afin d'éviter la précipitation des signes du syndrome de sevrage, la toxicité ou le surdosage dus aux deux molécules, les patients devront être surveillés de manière accrue.

Chez le patient insuffisant rénal, l'élimination du médicament est prolongée. Ici aussi, il y a mise en place d'une surveillance renforcée dès lors que la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

Ce médicament fait partie de la classe des assimilés stupéfiants. En effet, comme tout autre médicament contenant des opioïdes, il existe un risque de mésusage, d'abus ou d'usage détourné avec toutes les conséquences que cela peut engendrer. Il y a dans ces conditions un risque plus élevé de surdosage, de propagation d'infections virales transmises par voie sanguine, d'atteintes hépatiques et de dépression respiratoire.

L'association de la buprénorphine et de la naloxone vise justement à prévenir tout mauvais usage ou abus. Le Suboxone® devrait moins faire l'objet d'un mauvais usage par voie intraveineuse ou intranasale par la présence de naloxone, qui engendre l'apparition des signes du syndrome de sevrage.

La buprénorphine, utilisée avec d'autres médicaments tels que les dépresseurs du système nerveux central comme : les benzodiazépines, l'alcool ou d'autres opioïdes peuvent provoquer l'apparition d'une dépression respiratoire pouvant être mortelle. Ce médicament est à utiliser avec précautions chez les patients asthmatiques ou en insuffisance respiratoire.

Les patients doivent être avertis de ne jamais sortir à l'avance les comprimés de la plaquette, de conserver les plaquettes en sûreté et hors de portée des enfants ou d'une tierce personne.

#### **2.2.5.6. Contre-indications**

Les contre-indications du Suboxone® sont les mêmes que celles du Subutex® et équivalents génériques. (Voir 2.2.3.6)

#### **2.2.5.7. Interactions médicamenteuses**

Les associations contre-indiquées, déconseillées ou celles faisant l'objet de précautions d'emploi sont sensiblement les mêmes que celles du Subutex®. (Voir 2.2.3.7)

#### **2.2.5.8. Effets indésirables**

Ce médicament peut provoquer différents effets secondaires fréquents dus à la buprénorphine comme ceux du Subutex® (Voir 2.2.3.8). En revanche, pas d'effets secondaires attendu avec la naloxone, car elle est en trop petite concentration plasmatique pour avoir un effet pharmacologique.

#### **2.2.5.9. Surdosage**

La conduite à tenir lors d'une situation de surdosage de médicament est la même que celle du Subutex®. (voir 2.2.3.9)

#### **2.2.5.10. Cas particulier**

Dans les cas de grossesse, à la différence du Subutex®, il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du Suboxone® chez la femme enceinte. Ainsi, l'association buprénorphine/naloxone ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque potentiel pour le fœtus, bénéfice évalué par le médecin. L'utilisation de naloxone chez la femme enceinte ne se fait qu'en cas de nécessité absolue.

En ce qui concerne l'allaitement, il n'y a pas de donnée sur l'excrétion de la naloxone dans le lait maternel. Ainsi, même si la buprénorphine permet l'allaitement, par mesure de précaution en raison de la présence de naloxone, il est préférable d'interrompre l'allaitement au cours d'un traitement par Suboxone®.

## 2.2.6. La Méthadone

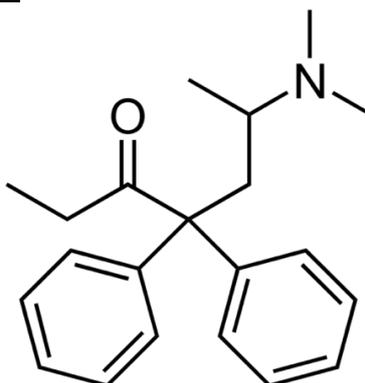


Figure 16: La molécule de méthadone (93)

### 2.2.6.1. Historique de la molécule

Tout commence en 1937, en Allemagne à Höchst-Am-Main, avec la création du précurseur de la méthadone : la Péthidine, par les scientifiques allemands Max Eisleb et Gustav Shaumann. Aussi appelé « Höchst 8909 », en France on la retrouvait sous le nom de Dolosal® (94) jusqu'en 2002.

En 1938, Max Bockmühl et Gustav Ehrart synthétisèrent la Méthadone à partir de la Péthidine. A l'époque appelée « Höchst 10820 », elle sera enregistrée sous le nom de Polamidon® et brevetée en 1941. Par la suite, l'Allemagne rendit tous ses brevets, recherches et découvertes aux alliés laissant le soin aux américains de fabriquer cette molécule qu'ils appelleront « Dolophine® ». Elle restera peu utilisée jusqu'en 1964, où les médecins new-yorkais Marie Nyswander et Vincent Dole qui cherchaient un médicament de type opiacé administrable par voie orale pour « stabiliser » les héroïnomanes, traitèrent les premiers malades, l'expérience fût un succès. La méthadone sera finalement disponible en 1995 en France dans le cadre de la substitution aux opiacés. (95)

### 2.2.6.2. Présentation (96,97)

La méthadone est indiquée dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés chez les adultes et les enfants de plus de 15 ans. Elle se présente sous deux formes galéniques différentes : l'une en sirop, l'autre en gélule.

**La forme sirop**, disponible depuis 1995, comporte différents dosages sous forme de récipients unidoses dans une boîte unitaire, on retrouve :

- 5 mg/3,75mL, boîte rose
- 10mg/7,5mL, boîte jaune
- 20mg/15mL, boîte grise
- 40mg/15mL, boîte verte
- 60mg/15mL, boîte bleue

A savoir, 1,33 mg de chlorhydrate de méthadone pour 1 mL en titre alcoolique volumique du sirop : 1,8%, soit 14 mg d'éthanol par ml de sirop (soit environ l'équivalent d'une dose bar d'alcool dans un verre). Aussi, le sirop est aromatisé pour masquer l'amertume et sucré pour éviter l'extraction du principe actif. Ici, un des excipients est la D-xylose et est utilisée comme traceur dans les analyses d'urine pour contrôler la consommation du médicament.

La forme sirop sera utilisée à l'instauration d'un traitement à la méthadone.

**La formes gélule**, commercialisée depuis 2008, se présente également sous plusieurs dosages, en boîte de 7, qui sont :

- 1 mg, gélule blanche et rose
- 5 mg, gélule blanche et ivoire
- 10 mg, gélule blanche et jaune
- 20 mg, gélule blanche et caramel
- 40 mg, gélule blanche et brune

Seuls les patients stabilisés, notamment au plan médical et sur les conduites addictives, pourront bénéficier d'un passage à la gélule. Dans tous les cas, le passage à la gélule ne pourra se faire qu'à l'issue d'une période d'au moins un an de traitement par la forme sirop.

La mise à disposition d'un dosage de méthadone gélule à 1 mg permet une adaptation posologique optimale dans le cadre d'un sevrage progressif, ce qui est actuellement moins réalisable avec les dosages de la forme sirop.

### **2.2.6.3. Propriétés pharmacologiques (96,97)**

#### La pharmacodynamie :

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs opiacés  $\mu$ . Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et peut entraîner un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles. Les propriétés hyperalgésiques de la méthadone sont liées à l'un de ses énantiomères (L), qui n'a pas d'activité antagoniste sur les récepteurs ionotropes NMDA.

#### La pharmacocinétique :

##### *- Absorption*

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif. Elle subit un effet de premier passage hépatique.

##### *- Distribution*

La méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60% à 90%).

Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. A cela s'ajoute des variations de concentrations plasmatiques inter-individuelles chez les sujets toxicomanes.

Elle diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait. Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures (moyenne 15 heures) après une administration orale unique.

##### *- Biotransformation*

Métabolisation hépatique où la molécule subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Les métabolites sont inactifs.

##### *- Élimination*

La méthadone est excrétée par filtration glomérulaire puis subit une réabsorption rénale. Sa clairance rénale diminue avec l'augmentation du pH urinaire.

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. 20 à 40% de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive.

#### **2.2.6.4. Posologies (96,97)**

##### La mise en place du traitement :

L'initiation du traitement se fait en donnant la première dose quotidienne, habituellement de 20 à 30 mg par voie orale selon le niveau de dépendance physique, administrée au moins dix heures après la dernière prise d'opiacés.

L'adaptation posologique va être faite progressivement jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique pour prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage.

Le traitement est administré en une prise orale unique quotidienne. La dose d'entretien est obtenue par augmentation de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour. Des doses supérieures peuvent être nécessaires. Les modifications de posologies sont alors déterminées après réévaluation clinique et des prises en charge associées.

##### Conditions d'arrêt du traitement :

L'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la posologie, par paliers hebdomadaires, de 5 à 10 mg. Pendant cette période de diminution progressive des doses, il est nécessaire d'être vigilant à toute reprise de drogues qui nécessiterait un retour à la posologie antérieure.

L'arrêt brutal du traitement entraîne l'apparition d'un syndrome de sevrage aux opiacés et une diminution de la tolérance acquise.

#### **2.2.6.5. Mises en garde et précautions d'emploi (96,97)**

##### Mises en garde du médicament :

Le traitement peut révéler des troubles psychiatriques nécessitant une prise en charge spécialisée, adaptée à chaque patient.

Une surveillance clinique, électrolytique et un ECG est nécessaire pour les patients présentant un risque d'allongement de l'intervalle QT, c'est à dire en cas :

- D'antécédents connus d'allongement du QT (congénital ou acquis),
- D'antécédents familiaux de mort subite,
- De posologie élevée, supérieure à 120 mg/j,
- De pathologie cardiaque évoluée,
- De traitements médicamenteux concomitants avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

##### Précautions d'emploi :

La méthadone est également à utiliser avec précaution chez les patients âgés, les femmes enceintes ou malades présentant une pathologie telle que :

- L'asthme,
- L'insuffisance respiratoire, rénale, surrénalienne ou hépatique grave,
- L'hypothyroïdie, hypertrophie prostatique,
- L'épilepsie,
- Le diabète.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. Par Exemple, la teneur en saccharose du dosage : 5 mg/3,75 mL est d'environ 2g. Ce médicament contient également 14 mg d'alcool par ml de sirop.

### **2.2.6.6. Contre-indications (96)**

Il existe plusieurs contre-indications qui sont :

- Un âge inférieur à 15 ans.
- L'insuffisance respiratoire grave.
- L'hypersensibilité à la méthadone.
- Le traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine) ou par sultopride.

### **2.2.6.7. Interactions médicamenteuses (96–98)**

#### Associations contre-indiquées

- Avec les morphiniques agonistes-antagonistes (nalbuphine, buprénorphine...), on obtient une diminution de l'effet par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.
- Sultopride

#### Associations déconseillées

- La consommation d'alcool augmente l'effet sédatif des analgésiques morphiniques.
- La naltrexone augmente le risque d'un syndrome de sevrage.

#### Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Il existe un risque de trouble du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe avec :

- Les antipsychotiques (Halopéridol, Cyamémazine, Chlorpromazine, Sulpiride, Amisulpride), sauf sultopride.
- Les antiarythmiques classe Ia (Quinidine, Hydroquinidine),
- Les antiarythmiques classe III (Amiodarone, Sotalol),
- Les inhibiteurs calciques (Diltiazem, Vérapamil),
- Les anticholinestérasiques,
- Les  $\beta$ -bloquants (Bisoprolol, Métoprolol, Nebivolol),
- Les digitaliques,
- Certains antiparasitaires (Halofantrine, Pentamidine),
- Médicaments hypokalémians (glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémians seuls ou associés, laxatifs stimulants),

Aussi, il y a un risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de méthadone et un risque majoré d'allongement de l'intervalle QT avec la cimétidine (utilisée à des doses  $\geq$  800 mg/j) et la fluvoxamine.

On observera une surveillance clinique régulière et une adaptation de la posologie de la méthadone en présence d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques. Cela a pour conséquences de faire varier les concentrations plasmatiques de méthadone, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage par augmentation de son métabolisme hépatique par exemple.

#### Associations à prendre en compte

Il existe un risque de dépression respiratoire avec d'autres analgésiques morphiniques, barbituriques, benzodiazépines, antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine).

Il peut y avoir une diminution de la vigilance par addition des effets déprimeurs sur le système nerveux avec d'autres médicaments sédatifs. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques, des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitryptiline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

### **2.2.6.8. Effets indésirables (96,97)**

Lors de la mise en place du traitement de la méthadone, on observe le plus fréquemment chez le patient des signes cliniques comme : euphorie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, constipation, une sédation, hypersudation, dysurie, des œdèmes. Cependant, chez le patient traité par la méthadone, en phase d'entretien, les effets indésirables les plus fréquents sont : hypersudation, des nausées et une constipation.

Chez le sujet non dépendant physiquement aux opiacés, la méthadone entraîne les mêmes effets que tous les morphiniques. Les effets indésirables peuvent être plus sévères et peuvent mener à la dépression respiratoire, une hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque.

*Tableau 6 : Autres effets indésirables de la méthadone*

Sur le système nerveux central	Euphorie, maux de tête, insomnie, agitation, altération de la perception visuelle
Sur le tube digestif	Bouche sèche, anorexie, spasmes des voies biliaires
Sur le système cardiovasculaire	Flush facial, bradycardie, palpitation, hypotension artérielle symptomatique ; rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointe
Sur l'appareil génito-urinaire	Rétention urinaire, diminution de la libido, très rares cas de gynécomastie
Des allergies	Prurit, urticaire, rashs cutanés, œdème

### **2.2.6.9. Surdosage (96,97)**

Ce médicament peut engendrer un surdosage dont les signes sont : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, somnolence, coma avec hypotension artérielle, bradycardie et apnée. Le traitement symptomatique de la dépression respiratoire et de l'hypotension se fait par l'administration par voie intraveineuse ou en intramusculaire d'opiacés antagonistes ; la Naloxone (Narcan®), jusqu'à obtenir une ventilation spontanée suffisante.

### **2.2.6.10. Cas particuliers**

L'utilisation de la méthadone est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme. La prise chronique de méthadone par la mère en fin de grossesse, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né dont l'apparition peut être retardée de plusieurs heures à quelques jours. (99)

Aussi, la méthadone passe dans le lait maternel. Elle pourrait prévenir chez le nouveau-né la survenue d'un syndrome de sevrage consécutif à une imprégnation opiacée "in utero".

Concernant les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines dangereuses, il y a des risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament, particulièrement en début de traitement.

## **2.2.7. Délivrances et réglementations (44,100–102)**

Les différents MSO ne sont pas sous la même législation des médicaments. En effet, les médicaments à base de BHD (Subutex®, Orobupré®, Suboxone®) sont sous le régime de la liste I avec certaines recommandations de la classe des stupéfiants : on les appelle les « assimilés stupéfiants ». Cette différence, avec la méthadone classée comme stupéfiants, a permis de supprimer le délai de carence des 72h, le stockage sécurisé et le déconditionnement des médicaments. Cependant, la prescription se fait toujours sur une ordonnance sécurisée écrite en toutes lettres avec une délivrance fractionnée sauf mention expresse contraire du prescripteur.

*Tableau 7 : Résumé du cadre réglementaire (45)*

	<b><u>Méthadone</u></b>	<b><u>Subutex® et génériques</u></b>	<b><u>Suboxone®</u></b>
<b>Prescripteur initial</b>	CSAPA, établissement de santé et relais en ville possible	Tout médecin	Tout médecin
<b>Liste de médicaments</b>	Stupéfiants	Liste I dit « assimilés stupéfiants »	Liste I dit « assimilés stupéfiants »
<b>Ordonnance</b>	Sécurisée obligatoire		
<b>Délai de présentation de l'ordonnance</b>	Dans les 3 jours après rédaction	Dans les 3 mois après rédaction	
<b>Durée de prescription</b>	<u>Sirop</u> : 14 jours <u>Gélule</u> : 28 jours	28 jours	
<b>Délivrance</b>	<u>Sirop</u> : 1 à 7 jours (14 jours si mention expresse) <u>Gélule</u> : 1 à 7 jours (28 jours si mention expresse)	7 jours (ou 28 jours à titre dérogatoire)	
<b>Fractionnement</b>	Possible		
<b>Renouvellement</b>	Interdit		
<b>Chevauchement</b>	Interdit sauf mention expresse		

Pour la BHD, tout médecin peut initier le traitement. Cependant, pour la méthadone, la mise en place du traitement se fait sur une ordonnance sécurisée établie par un médecin exerçant dans les CSAPA ou par un médecin exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes. Un relais entre un CSAPA et un médecin de ville sera ensuite envisagé mais ce sera toujours par le biais d'une ordonnance sécurisée mentionnant :

- Le nom du médecin choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial
- Le nom du pharmacien choisi par le patient et qui sera contacté par le médecin relais
- Les conditions de la délivrance si nécessaire

Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient devra présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant. En cas de changement d'officine, le patient devra également présenter au pharmacien l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur. À savoir que la buprénorphine fait partie des molécules qui ne sont pas soumises à l'objectif de remplacement par un générique. Ainsi, la mention « non substituable » apposée par le médecin devient inutile ; d'après l'arrêté du 7 novembre 2013 relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. (103)

La prise en charge par l'Assurance maladie dépend de la mention écrite par le médecin sur l'ordonnance et du nom du pharmacien qui sera en charge de la délivrance du traitement. Aussi, à la différence de la méthadone, du Subutex® et de la Suboxone® (et de ses génériques) qui sont remboursés à 65% par la sécurité sociale, l'Orobupré® est remboursé à 30 % seulement. (88)

Enfin, le pharmacien annotera, lors de la dispensation sur l'ordonnance, les mentions suivantes :

- Le timbre de l'officine
- Le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier
- La date d'exécution
- La quantité délivrée en unités de prise

La copie (papier ou numérique) de l'ordonnance sera conservée pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires.

## **2.2.8. Les molécules utilisées hors AMM**

Avant que les TSO fassent officiellement leurs apparitions en France dans le milieu des années 1990, l'utilisation de morphiniques, surtout le sulfate de morphine, était déjà connu pour ces indications. On remarque cependant que certains pays ont délivré une AMM de médicaments à base de sulfate de morphine comme MSO. L'Autriche fût le premier pays à avoir accordé l'AMM au sulfate de morphine à libération prolongée par voie orale en 1998, puis la Slovénie et la Slovaquie en 2005, la Suisse en 2013 et l'Allemagne en 2015. (73)

Ces molécules sont classées antalgiques de pallier II pour la codéine et de pallier III pour les sels de morphine. On retrouve ces spécialités pour le traitement des douleurs d'intensité modérée à sévère et sont malheureusement retrouvées dans les pratiques de mésusages.

### **2.2.8.1. Les sels de morphine**

Les sels de morphine sont considérés comme des stupéfiants et l'on retrouve dans cette classe : le chlorhydrate de morphine et le sulfate de morphine. (104)

**Le chlorhydrate de morphine** se retrouve sous les noms de spécialités : Chlorhydrate de morphine AHPH®, Morphine Aguettant® (solution injectable), Morphine Cooper®, Morphine chlorhydrate Lavoisier®, Morphine Renaudin®.

**Le sulfate de morphine** est commercialisé sous les noms de spécialités comme le Moscontin®, le Skénan® pour les formes à libération prolongée et l'Actiskénan®, Oramorph®, Sevredrol®, Morphine Aguettant® (sirop), Morphine Sulfate Lavoisier®, pour les formes à libération immédiate.

Ces molécules sont indiquées dans le traitement des douleurs intenses, persistantes ou rebelles aux autres analgésiques, en particulier les douleurs d'origine cancéreuse. En effet, dans les RCP de ces médicaments, rien ne mentionne l'utilisation de ces spécialités dans le TSO, c'est hors AMM. (105)

D'autre part, d'après la note d'information de Jean-François Girard, directeur général de la santé, du 27 juin 1996 : « Conformément à mes notes, je vous rappelle que la poursuite de traitements utilisant le sulfate de morphine, dans le cadre de traitement de substitution, n'est tolérée que jusqu'au 30 juin 1996 pour assurer un relais par les médicaments validés pour cette indication : la Méthadone® et le Subutex®.

Cependant à titre exceptionnel, en cas de nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptation des traitements à la Méthadone® et au Subutex® aux besoins des patients), lorsque l'état du patient l'impose, la prescription de médicaments utilisant le sulfate de morphine à des seules fins de substitution, peut être poursuivie après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil, conformément aux dispositions de l'article L 324-1 du code de la sécurité sociale. » Ainsi, le médecin devra annoter sur l'ordonnance la mention manuscrite « concertation avec le médecin conseil ». (71)

En 2001, le rapport du groupe de travail sur les sulfates de morphine à libération prolongée, présidé par le professeur Jean-Louis Montastruc, a conclu que le sulfate de morphine ne répondait pas aux caractéristiques d'un TSO car il a une durée d'action courte, qu'il produit un effet de renforcement positif qui conduit à renouveler la consommation et qu'il peut être facilement détourné de sa voie normale d'utilisation (intraveineuse notamment). (104)

Par la suite, en 2009, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) de l'ANSM insiste sur la condition de prescription « à titre exceptionnel » du sulfate de morphine, comme mentionné dans la « circulaire Girard » de 1996. Elle exige en plus un avis favorable d'un addictologue d'un CSAPA ou d'un service hospitalier et la mise en place d'un protocole de soins avec le contrôle médical. (104)

Concernant les remboursements des différents sulfates de morphine utilisés comme MSO, ils ont diminué ces deux dernières années malgré un pic en 2015. Il concerne 1,7% des personnes ayant reçu un MSO en 2017. (38)

#### **2.2.8.2. La codéine et ses dérivés**

La codéine est recommandée dans deux cas : en cas de douleurs d'intensité modérée ou intense et dans le traitement symptomatique des toux non productives gênantes. Cette molécule est un alcaloïde morphinique, présent sous forme de base dans l'opium. En thérapeutique, elle est majoritairement présente sous forme de sels de phosphate (Klipal®, Codoliprane®, Prontalgine®, Euphon® et autres). (106,107)

La codéine diffère de la morphine par sa structure moléculaire, elle présente un groupement méthyle en plus. La codéine a une faible affinité pour les récepteurs opioïdes  $\mu$  et son effet analgésique est dû à sa métabolisation en morphine, environ 10% de la dose ingérée.

La délivrance de la codéine, du dextrométhorphan, de l'éthylmorphine ou de la noscapine, suite à l'arrêté ministériel du 12 juillet 2017 paru au Journal officiel le 16 juillet 2017, est désormais soumise à prescription médicale.(108) Malgré ces mesures, elle peut faire l'objet d'un usage détourné par les patients. Elle n'est pas soumise à la sanction pénale mais est

citée dans la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 dans la catégorie des « substances présentant un risque d'abus moindre du fait de leur usage médical ». (30)

Des exemples de mésusages avec cette molécule existent déjà. La codéine sert à la synthèse d'un dérivé, la désomorphine ou « crocodile ». (109) Retrouvée en Russie depuis 2002, elle serait arrivée en Allemagne en 2011, ce dérivé est une drogue extrêmement dangereuse et potentiellement mortelle. Aussi, l'usage de *purple drank* ou du *sizzurp* (dérivé de *sirup*) est un mésusage de médicaments, il associe un sirop contre la toux à base de codéine et un antihistaminique avec du soda. (110)

### **2.2.8.3. Autres produits ou médicaments mésusés**

Le N-acétylcystéine, antidote absolu du paracétamol, serait également utilisé lorsqu'un individu est en manque de cocaïne. Il faut pour cela absorber des doses minimums de l'ordre de 2400 mg par jour pour avoir un effet sur le niveau de consommation de cocaïne, et la réduction de la sensation de *craving* (ou envie irrésistible et irrépressible de consommer). En effet, cela vient mimer une activité stimulante sur le cerveau par le système glutamatergique. Il y a malheureusement que très peu d'études sur ce sujet, et le peu existant est basé sur une population faible de participants. Cependant, plusieurs forums et témoignages en font l'apologie. (111) (112)

D'autres médicaments sont utilisés, dérivés de leurs utilisations initiales, comme pour le méthylphénidate (Ritaline®) et le modafinil (Modiodal®) qui sont des psychostimulants prescrits dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie ou dans les Troubles Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH). Aussi, l'antiparkinsonien trihexyphénidyle (Artane®), la prégabaline (Lyrica®) ou tropicamide (Mydriaticum®) sont parfois mésusés dans des groupes d'utilisateurs plus restreints. (113,114)

Ces médicaments n'interviennent pas directement dans le traitement de substitution mais sont une réalité de consommation de terrain et de potentielles reventes par les usagers de drogues ou patient en TSO. D'autres molécules en revanche sont prescrites pour corriger les troubles des usagers associés à la pharmacodépendance aux opioïdes.

### **2.2.9. Les traitements annexes principalement coprescrits avec les TSO**

Des co-traitements peuvent être prescrits en même temps que les TSO pour traiter des symptômes annexes de la substitution comme les insomnies, ou pour stabiliser des troubles parfois à l'origine de l'addiction comme des troubles psychiatriques. On retrouve parmi ces traitements : les analgésiques, les anxiolytiques, les hypnotiques, les antipsychotiques, les neuroleptiques. En mars 2019, l'OFDT a publié les résultats d'une étude de 2017 sur les remboursements des différentes classes thérapeutiques évoquées précédemment pour les personnes traitées par des TSO, en comparaison à la population générale. Cela a pu mettre en évidence que (38) :

- De neuroleptiques : 7,1 fois plus souvent,
- D'hypnotiques : 6,9 fois plus souvent,
- D'anxiolytiques : 4,5 fois plus souvent,
- D'antidépresseurs : 3,6 fois plus souvent,
- Et d'antalgiques : 1,3 fois plus souvent remboursés pour les personnes sous TSO.

Aussi, on retrouve des traitements de ou des co-addictions comme les médicaments indiqués dans le sevrage alcoolique et tabagique. En effet, l'enquête OPEMA de 2015, où 95% des sujets inclus sont des patients en TSO, déclare que 81% des personnes sont consommateurs de tabac et 20% ont une dépendance alcoolique. (19)

### **2.2.9.1. Les neuroleptiques**

Les neuroleptiques ou antipsychotiques, font partie de la classe médicamenteuse des psychotropes de type psycholeptiques, utilisés pour la première fois en psychiatrie dans les années 1950. Ils dérivent pour la plupart de la chlorpromazine et à partir des années 90, de nouvelles molécules ayant beaucoup moins d'effets secondaires apparaissent et sont appelés neuroleptiques de deuxième génération ou dits « atypiques ».

Les neuroleptiques ont 5 critères selon Delay et Deniker : (115)

- La création d'un état d'indifférence psychomotrice,
- La diminution de l'agressivité et de l'agitation,
- La réduction des psychoses aiguës et chroniques,
- La production de symptômes extrapyramidaux et végétatifs,
- Les effets dominants sur les structures cérébrales sous-corticales.

Ces molécules sont indiquées dans le traitement des psychoses chez l'adulte et utilisées en premières intention dans la schizophrénie.

Voici les différents neuroleptiques de **1ère génération** dits **typiques** ou **classiques** :

<b>Famille</b>	<b>Sous-classements</b>	<b>Molécules - Spécialités</b>
<b>Phénothiazines</b>	Aliphatiques	Chlorpromazine - LARGACTIL® Cyamépromazine - TERCIAN® Lévomépromazine - NOZINAN
	Pipéridinées	Propériciazine - NEULEPTIL® Pipotiazine - PIPORTIL®
	Pipérazinées	Perphénazine - TRILIFAN®
<b>Thioxanthènes</b>		Flupentixol - FLUANXOL® Zuclopentixol - CILOPIXOL®
<b>Dérivés de la dibenzo-oxazépine</b>		Loxapine - LOXAPAC®
<b>Butyrophénones</b>		Halopéridol - HALDOL® Pimanzépine - DIPIPERON® Pimozide - ORAP® Dropréridol - DROLEPTAN®
<b>Benzamides substitués</b>		Tiapride - TIAPRIDAL® Sulpiride - DOGMATIL®, SYNEDIL® Sultopride - Sultopride Panpharma®

*Tableau 8 : Les neuroleptiques typiques*

La voie mésocorticale est responsable des symptômes négatifs : retrait émotionnel, pauvreté des relations, passivité, retrait social avec apathie, etc...) par hypofonctionnement et à l'inverse, la voie mésolimbique hyperfonctionnel provoque des symptômes positifs (délires, hallucinations, altération ou excès du discours, etc...).

**Le mécanisme d'action** de ces médicaments repose sur la dopamine qui est le neurotransmetteur cible des neuroleptiques. Ainsi, on obtient le blocage des récepteurs D2 :

- Au niveau de la voie mésolimbique induisant les effets thérapeutiques recherchés ;
- Au niveau de la voie corticale provoquant l'aggravation des symptômes négatifs et cognitifs ;
- Au niveau de la voie nigrostriée responsable des troubles moteurs comme les tremblements, l'hypertonie ou l'akinésie ;
- Au niveau de la voie tubero-infundibulaire induisant une hyperprolactinémie. (115)

Concernant les neuroleptiques de 2ème génération ou encore appelés antipsychotiques atypiques, on retrouve :

Amisulpride : <b>SOLIAN®</b>	Clozapine : <b>LEPONEX®</b>
Risperidone : <b>RISPERDAL®</b>	Olanzapine : <b>ZYPREXA®</b>
Aripiprazole : <b>ABILIFY®</b>	Palipéridone : <b>XEPLION®</b>
Quétiapine : <b>XEROQUEL®</b>	Asénapine : <b>SYCREST®</b>

*Tableau 9 : Les neuroleptiques atypiques*

Le mécanisme d'action des neuroleptiques atypiques repose sur la balance sérotonine/dopamine. On a un blocage des récepteurs dopaminergiques D2 induisant une action antiproductive et un blocage des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A pour l'action antidéficitaire. La sérotonine (5HT) inhibe la libération de la dopamine et l'on obtient des interactions au niveau :

- De la voie nigrostriée par blocage 5HT2A entraînant une augmentation de la libération dopamine,
- De la voie mésocorticale par blocage 5HT2A déclenchant une augmentation de l'activité dopaminergique,
- De la voie tubéro-infundibulaire par blocage 5HT2A provoquant une diminution de la prolactinémie.(115)

Chaque molécule va avoir des affinités différentes selon la liaison avec les différents récepteurs, ce qui aura pour conséquence de moduler la réponse clinique. La deuxième génération de neuroleptiques est plus indiquée dans les psychoses et les troubles schizophréniques.

Les effets indésirables des neuroleptiques atypiques sont moindres car ils ont une meilleure tolérance. Les effets anticholinergiques persistent mais il y a peu d'effets extrapyramidaux et peu de risques de développer un syndrome malin des neuroleptiques, et peu d'effets endocriniens mais la plupart de ces neuroleptiques sont orexigènes.

### **2.2.9.2. Les hypnotiques**

Cette classe thérapeutique est destinée à induire et/ou maintenir le sommeil et fait partie des psycholeptiques. Même si les apparentés aux benzodiazépines sont les plus employés, différentes classes médicamenteuses interviennent dans cette indication, on y retrouve :

<b>Familles thérapeutiques</b>		<b>DCI et princeps</b>
<b>Les barbituriques</b>		Phénobarbital – Gardenal®, Thiopental – Pentothal®
<b>Les benzodiazépines (BZD)</b>	D'action <b>intermédiaire</b> ou <b>rapide</b> :	Témazépam - Normison®, Lormétazépam - Noctamide®, Loprazolam - Havlane®, Oxazepam – Seresta®
	D'action <b>longue</b> :	Nitrazépam - Mogadon®, Estozolam - Nuctalon®, Flunitrazépam - Rohypnol®, Midazolam - Hypnovel®, Loprazolam - Havlane®
<b>Les apparentés aux benzodiazépines</b>		Zolpidem – Stilnox®, Zopiclone – Imovane®
<b>Les phénothiazides</b>		Alimémazine - Théralène®
<b>Les éthanolamines</b>		Doxylamine - Donormyl®, Lidene®

*Tableau 10 : Les hypnotiques*

Les mécanismes d'action sont différents selon les classes médicamenteuses, à savoir :

- Les **barbituriques** et les **BZD** facilitent l'action du GABA responsable de l'inhibition pré et post-synaptique par une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlorures provoquant ainsi une hyperpolarisation et donc une inhibition de la transmission synaptique.
- Une action sur la transmission GABAergique avec une fixation plus spécifique sur un sous-types de récepteur aux BZD : le site alpha, occasionnant moins d'effets indésirables pour les **apparentés aux BZD**.
- Une liaison antagoniste avec les récepteurs dopaminergiques D2, histaminiques H1, muscariniques et adrénergiques, à l'origine de certains de leurs effets indésirables pour les **phénothiazides**.
- Un inhibiteur compétitif sur les récepteurs H1 provoquant un effet hypnotique notamment pour la **doxylamine**.

D'après le tableau de bord de l'OFDT, les niveaux de consommation d'hypnotiques ont diminué de manière générale, tendance à mettre en lien avec le retrait de commercialisation du flunitrazépam en 2013 et l'obligation de prescription sur une ordonnance sécurisée pour le zolpidem depuis 2017. (38)

### **2.2.9.3. Les anxiolytiques**

Les anxiolytiques font également partie des psychotropes de type psycholeptique en ralentissant l'activité mentale, en diminuant les psychoses et en stimulant le sommeil. (116)

Les anxiolytiques, ou appelés aussi tranquillisants, diminuent l'anxiété et les manifestations anxieuses. Les plus prescrits appartiennent à la famille des BZD, mais malheureusement induisent très rapidement une tolérance, voire une dépendance.

On retrouve plusieurs classes médicamenteuses ici aussi :

<b>Familles thérapeutiques</b>	<b>DCI et princeps</b>
<b>Les BZD</b>	Diazépam - Valium®, Clobazam - Urbanyl®, Oxazépam - Seresta®, Bromazépam - Lexomil®, Clorazepate - Tranxène®, Prazépam – Lysanxia®, Lorazépam - Temesta®, Clotiazépam - Veratran®, Alprazolam - Xanax®,
<b>Les azaspirones</b>	Buspirone - Buspar®
<b>Les antihistaminiques</b>	Hydroxyzine - Atarax®
<b>Les benzoxazines</b>	Etifoxine - Stresam®

Tableau 11 : Les anxiolytiques

Le mécanisme d'action est là aussi à visée inhibitrice sur les récepteurs du GABA afin d'annihiler la réponse cellulaire, sauf pour l'hydroxyzine qui aura un effet sédatif anticholinergique. Ces traitements sont souvent retrouvés dans le traitement d'appoint des états anxieux associés à une dépression ou à une psychose traitée par antipsychotique.

Les anxiolytiques peuvent être consommés en plus des différentes drogues par les toxicomanes. En effet, associés aux anxiolytiques, les opiacés voient leur effet euphorisant augmenter et leurs effets désagréables, comme le manque, diminuer.

Le niveau de consommation des médicaments psychotropes a augmenté pour les anxiolytiques en 2013 et reste stables depuis selon l'OFDT.(38)

#### 2.2.9.4. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des psychotropes de type psychoanaleptiques, ils vont stimuler l'activité mentale et augmenter la vigilance. (116) Nous retrouvons les différentes familles thérapeutiques dans le tableau 12 et 13.

Tableau 12 : Les antidépresseurs (partie 1/2)

<b>Classe thérapeutique</b>	<b>Sous classes thérapeutique</b>	<b>Molécules</b>	<b>Princeps</b>
<b>Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques</b>	<u>Dérivés de l'Iminodibenzyle</u>	Imipramine Clomipramine Trimipramine	Tofranil® Anafranil® Surmontil®
	<u>Dérivés du Dibenzocycloheptadiène</u>	Amitriptyline	Laroxyl®
	<u>Dérivés de la Dibenzoxepine et Dibenzothiepine</u>	Doxepine Dosulepine	Quitoxon® Prothiaden®
	<u>Dérivés de la dibenzoxazepine</u>	Amoxapine	Defanyl®
	<u>Tétracyclique</u>	Maprotiline	Ludiomil®
<b>Inhibiteur de la monoamine-oxydase ou IMAO</b>	<u>IMAO sélectif</u>	Monoclobémide	Moclamine®
	<u>IMAO non sélectifs</u>	Iproniazide	Marsilid®

<u>Classe thérapeutique</u>	<u>Sous classes thérapeutique</u>	<u>Molécules</u>	<u>Princeps</u>
<b>Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou ISRS</b>		Fluoxétine Citalopram Escitalopram Paroxétine Sertraline Fluvoxamine	Prozac® Seropram® Seroplex® Deroxat® Zoloft® Floxyfral®
	<u>Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ou IRSNa</u>	Duloxétine Milnacipran Venlafaxine	Cymbalta® Ixel® Effexor®
<b>Antidépresseurs à action duale</b>	<u>Non inhibiteur de la recapture</u>	Mirtazapine	Norset®
<b>Antidépresseurs atypiques</b>		Trianeptine Miansérine	Stablon® Athymil®

*Tableau 13 : les antidépresseurs (partie 2/2)*

Concernant les différents mécanismes d'action de ces classes thérapeutiques, ils sont tous répertoriés dans l'annexe 2.

### **2.2.9.5. Les thymorégulateurs**

Les thymorégulateurs, aussi appelés normothymiques visent à réguler l'humeur. Ce sont des médicaments psychotropes, utilisés dans le traitement des troubles bipolaires et dans certains cas de troubles dépressifs. (116)

Parmi les différentes classes de thymorégulateurs, on retrouve :

- Le **lithium**, qui est par définition le thymorégulateur pur, il agit en prévention et en traitement des phases dépressives.
- Les **antiépileptiques**, dans le traitement des maladies bipolaires.
- Les **antipsychotiques**, pour guérir une phase maniaque souvent associés à des antiépileptiques
  - o Typiques ou de 1<sup>ère</sup> génération
  - o Atypiques ou de 2<sup>ème</sup> génération

### **2.2.9.6. Les analgésiques**

Dans la population générale, la prévalence de la douleur calculée est de 22% sur un échantillon de 25 916 patients en soin primaire.(117) Dans une étude de 2000, on apprend que dans une population de 248 patients en substitution, la prévalence de la douleur atteint 62%. (118)

En 2019, L'OFDT indique qu'en France les analgésiques sont la classe de médicaments la plus fréquemment prescrite pour les patients en TSO, plus souvent ceux traités par BHD et/ou Suboxone® (67%) que par méthadone (63%). Plus précisément, les analgésiques non opioïdes ont été remboursés à 61 % aux bénéficiaires de MSO, les analgésiques opioïdes à 22% enfin les médicaments anti-inflammatoires et antirhumatismaux l'ont été à 44%, plus souvent aux bénéficiaires de BHD que de méthadone. (38)

La douleur peut être une des raisons de l'initiation de leur consommation de médicaments ou de drogues directement. En 2004, une étude semble confirmer que la douleur joue parfois un rôle dans l'initiation ou la poursuite d'une consommation de substance psychoactive. (119) Aussi appelé « Pain Relief Seeking » ou la recherche de soulagement de la douleur, ce phénomène correspond à la consommation de drogues en lien avec une douleur non soulagée avec ou sans l'angoisse vis-à-vis de la gestion de la douleur. (120,121)

Également, une autre étude sur des patients substitués par de la méthadone (n = 170) a révélé que 55,3% des patients avaient des douleurs chroniques depuis au moins 6 mois, avec une proportion significativement supérieure dans ce sous-groupe de pathologies chroniques (74,5 % versus 44,7 %). En termes d'intensité, ces douleurs étaient à 12,8 % légères, 40,4 % modérées, 23,4 % sévères et 23,4 % très sévères. Quant à la durée de la douleur, elle est corrélée à la sévérité de la douleur et à la posologie quotidienne de méthadone administrée. Les patients avec une durée de douleur supérieure ou égale à 10 ans recevaient la plus forte dose de méthadone soit  $182,1 \pm 59,2$  mg/jour, ceux dont la douleur a duré de 1 à 10 ans  $160,9 \pm 56,2$  mg/jour et ceux dont la douleur a duré moins d'un an  $134,2 \pm 73,2$  mg / jour.(122)(123)

Ainsi, on peut en déduire que la durée et la gravité de la douleur sont significativement corrélées. Bien que la méthadone n'ait pas été prescrite pour le traitement de la douleur, mais plutôt pour la dépendance aux opiacés, les patients ayant présenté une douleur prolongée ont reçu une dose de méthadone nettement supérieure à celle des patients présentant une douleur de courte durée et des patients ne présentant pas de douleur. (122)

L'administration d'opioïdes activerait simultanément les systèmes inhibiteurs antinociceptifs et pronociceptifs ayant pour réponse un effet antalgique à court terme et une hypersensibilité à long terme. Ainsi, on observe deux phénomènes chez les patients sous TSO : d'une part, le processus d'hyperalgésie induite par les opiacés et, d'autre part, une fréquence plus élevée de la prévalence des manifestations douloureuses. (124)

Enfin, on peut dire que l'augmentation des doses compense la tolérance acquise et de ce fait, aggrave l'hyperalgésie induite en même temps : c'est un système qui s'auto-entretient. À savoir que ce phénomène d'hypersensibilité à la douleur chez les patients dépendants aux opiacés n'est pas corrigé par les traitements substitutifs et ne régresse qu'après plusieurs mois d'abstinence. (123)

En annexe 3 figure les recommandations de prise en charge de la douleur aiguë pour un patient en TSO publiée par l'AFSSAPS en octobre 2011.(81)(125)(126) Pour les douleurs chroniques, il est nécessaire de demander l'avis d'un médecin spécialisé en douleur et addiction. Celui-ci pourra notamment conseiller d'interrompre le traitement par BHD pour permettre un transfert de substitution vers la méthadone.

#### **2.2.9.7. Les médicaments de sevrage alcoolique**

L'alcool fait partie des co-addictions souvent représentée par les usagers de SPA et les patients en TSO. Les médicaments de sevrage alcoolique sont (127) :

- L'acamprosate (Aotal®),
- Le nalméfène (Selincro®),
- Le chlorhydrate de naltrexone (Revia®)
- Le disulfirame (Esperal®)
- Le baclofène (Lioréal/Baclocur®),
- L'oxydate de sodium (Alcover®).

À ces traitements s'ajoutent les BZD visant à diminuer le stress et la nervosité induite par le manque. Le médicament seul face à l'alcool ne suffit pas, une prise en charge globale comprenant un suivi psychologique est indispensable pour s'affranchir de l'alcoolodépendance.

L'acamprostate (acétylhomotaurinate de calcium) ou Aotal® a une structure similaire à celle des neuromédiateurs GABA. Le mécanisme d'action repose sur la stimulation du neuromédiateur inhibiteur GABA et d'une action antagoniste sur les acides aminés excitateurs, en particulier celle du glutamate. Les études réalisées chez l'animal ont établi que l'acamprostate a un effet spécifique sur la dépendance alcoolique puisqu'il diminue l'absorption volontaire d'alcool chez le rat rendu alcoolodépendant. (128)

Le nalméfène ou Selincro® est un modulateur du système opioïde et va agir directement sur les zones du cerveau responsables de la forte envie de boire en modulant les fonctions cortico-mésolimbiques. En effet, le patient n'arrête pas de boire mais réduit sa consommation d'alcool car son envie de consommer de l'alcool diminue, le tout en conservant la sensation de bien-être entre les consommations. (129)

Le chlorhydrate de naltrexone ou Revia® est un traitement adjuvant utilisé comme aide au maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants. Cependant, le mécanisme d'action de la naltrexone chez le sujet alcoolodépendant n'est pas complètement élucidé. (130)

Le disulfirame ou Esperal® est quant à lui un adjuvant dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance en tant qu'inhibiteur enzymatique. L'inhibition de l'acétaldéhyde-déshydrogénase entraîne une élévation de la concentration sanguine en acétaldéhyde, métabolite de l'alcool responsable de symptômes : bouffées congestives du visage, sensation de malaise, nausées et vomissements, tachycardie et hypotension. (131)

Le baclofène ou Baclocur®, longtemps utilisé en ATU, s'est vu accepter l'AMM en octobre 2018 indiqué dans la réduction de la consommation d'alcool, en complément d'un suivi psychosocial. Ce médicament est lui aussi un analogue structural du GABA et pourra être prescrit en cas d'échec des autres traitements dans deux situations : (132)

- Une aide au maintien de l'abstinence après sevrage des patients dépendants à l'alcool,
- Une réduction de la consommation d'alcool jusqu'à un faible niveau chez des patients alcoolodépendants à haut risque.

Enfin, l'oxydate de sodium ou Alcover®, utilisé depuis vingt-ans en Italie sous forme liquide pour traiter l'alcoolisme, va agir sur les récepteurs GABA et dopaminergique et donc agir comme une sorte de substitut à l'alcool, en tant que prévention face à la rechute. En France, il n'est pas commercialisé mais bénéficie d'une autorisation temporaire d'utilisation nominative (ATUn). À noter que l'oxydate de sodium est aussi connu sous le nom de GHB. (133)

### **2.2.9.8. Les médicaments de sevrage tabagique (134)**

Plusieurs traitements sont proposés dans le sevrage tabagique, il existe les substituts nicotiques, le bupropion ou Ziban® ou la varénicline ou Champix®. En première intention, on recommandera les substituts nicotiques et dans un deuxième temps, les deux autres traitements après échec des traitements nicotiques de substitution chez les fumeurs fortement dépendants.

Les substituts nicotiques sont utilisés afin de compenser le manque de nicotine due à la privation de tabac et donc à prévenir les symptômes du manque comme la nervosité, les insomnies et les fringales. La quantité de nicotine administrée chaque jour dépend du degré de dépendance à la nicotine et est diminuée progressivement pour se diriger vers un sevrage. Différents tests permettent de distinguer deux types de dépendance vis-à-vis de la cigarette : la dépendance physique qui est estimée par le test de Fagerström et la dépendance psychique ou psychologique avec le test de Horn par exemple.

Plusieurs formes existent déjà : comprimé à sucer, comprimé sublingual, gomme à mâcher, dispositif transdermique ou dispositif pour inhalation. On retrouve ainsi :

- Nicopass
- Nicopatchlib
- Nicorette
- Nicoretteskin
- Nicotine eg
- Nicotinell
- Niquitin

Auparavant, en novembre 2016, pour faciliter l'accès aux substituts nicotiques, une aide forfaitaire au sevrage tabagique de 150€ était proposée pour ceux étant désireux d'arrêter de fumer. Puis en 2018, sur recommandation de la HAS, l'aide forfaitaire est remplacée par le remboursement classique des substituts nicotiques en supprimant l'avance des frais et en fixant un prix de remboursement et donc un prix de vente unique dans toutes les pharmacies.

Par ailleurs, le bupropion ou Zyban® est un antidépresseur initialement utilisé aux États-Unis et les personnes traitées avaient remarqué une diminution, voire une disparition de leur envie de fumer. En effet, cette molécule vient inhiber la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, ce qui a pour conséquence de renforcer le tonus dopaminergique et donc de diminuer les effets du sevrage tabagique. (134)

Enfin, la varénicline ou Champix®, est une substance qui a la propriété de se lier à certains récepteurs de la nicotine. Dans l'organisme, elle agit comme la nicotine sur ces récepteurs, cela va aider à soulager les symptômes du manque et permettre de réduire les effets de plaisir liés à la cigarette. Certains effets secondaires peuvent survenir en début de traitement et sont d'intensité modérée comme les nausées, l'insomnie, les rêves anormaux. Parfois, des modifications de comportements comme une humeur dépressive, des idées suicidaires, des pensées anormales obligent le patient à arrêter le traitement. (123)

## **2.2.10. Un antidote : la Naloxone**

La naloxone est un antagoniste pur et spécifique des récepteurs opioïdes qui bloque les effets des morphinomimétiques par compétition sur les sites de liaison du récepteur. Cette molécule est utilisée dans le traitement d'urgence des dépressions respiratoires secondaires aux morphinomimétiques. En revanche, administrée chez un patient non exposé aux opioïdes, elle est dépourvue de propriétés pharmacologiques.

Cette molécule est utilisée d'abord sous le nom de Narcan®, en usage hospitalier. Dans l'optique d'une politique de santé publique de réduction du risque, la naloxone est disponible en ambulatoire sous forme de kit afin de diminuer le nombre de décès par overdose d'opiacés.

### **2.2.10.1. Le Nalscue®**

Tout d'abord, le premier sorti est le Nalscue®, ayant eu son AMM en janvier 2018, c'est une solution de naloxone intranasale, dosée à 0,9 mg/mL. (135)

Ce médicament est indiqué chez l'enfant d'un mois et plus ainsi que l'adulte dans le traitement d'urgence du surdosage aux opioïdes, dans l'attente d'une prise en charge médicale plus spécialisée. La boîte contient 4 pulvérisateurs, 1 dose par pulvérisateur et pour chaque narine, soit 2 doses au total. S'il n'y a pas d'améliorations de l'état du patient après une première dose, on peut administrer le médicament de nouveau après 3 à 5 minutes d'intervalle. (136)

Cependant, ce médicament ne sera plus commercialisé après écoulement du stock, soit après décembre 2020. Cet arrêt de commercialisation serait dû au prix négocié trop faible selon le laboratoire. Il reste possible de s'en procurer dans les centres d'addictologie pour la somme de 35€. (137) Récemment et dans la même forme galénique, l'AMM pour le médicament Nyxoid® a été attribuée en septembre 2017. (138)

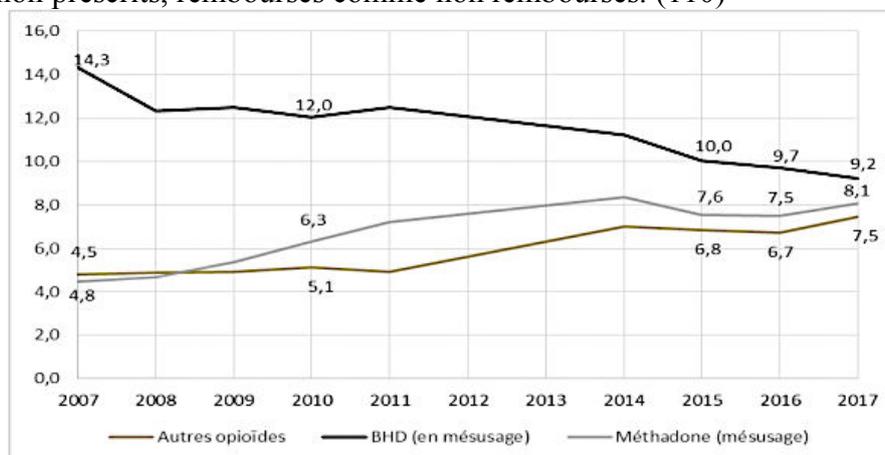
### 2.2.10.2. Le Prenoxad®

D'autre part et depuis peu, un kit de naloxone est disponible sous le nom de Prenoxad®. Commercialisé depuis juin 2019, ce kit, désigné par des usagers de drogue eux-mêmes, est composé d'une seringue et deux aiguilles pour injection intramusculaire. On peut se le procurer dans les centres d'addictologie et pour 23€ sans prescription en pharmacie ou sur ordonnance pour obtenir le remboursement de la sécurité sociale. Ici, la seringue contient 5 doses et chaque dose peut être administrée toutes les 2 minutes. (139–141)

## 2.3. Le mésusage des médicaments

Le médicament n'est pas un produit comme les autres, c'est pourquoi l'une des missions du pharmacien est de veiller à son bon usage, même si cela n'empêche pas la déviance comportementale du patient aboutissant au mésusage de celui-ci.

Le mésusage est défini à l'article R. 5121-152 du CSP (142) comme une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'AMM ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. Le mésusage des MSO ne remet pas en cause leur efficacité, leur apport est majeur et indiscutable sur la santé publique quand ils sont pris selon les recommandations. (41) Par ailleurs, son registre s'étend de l'usage détourné d'un médicament à l'utilisation inappropriée sans oublier l'usage abusif du médicament, voire le surdosage parfois mortel. Ces pratiques concernent les produits de santé prescrits et non prescrits, remboursés comme non remboursés. (110)



Source : RECAP/OFDT

Figure 17 : Évolution du pourcentage de personnes ayant consommé des SPA dont les TSO au cours des 30 derniers mois parmi les usagers pris en charge dans les CSAPA entre 2007 et 2017. (143)

On note de surcroît que la tendance au mésusage est à la baisse pour la BHD mais augmente pour la méthadone et les autres opioïdes (sauf héroïne). (143) Le mésusage n'est pas nouveau, il est constaté depuis la commercialisation des premiers MSO. Les enquêtes menées dans le cadre du programme TREND en 2001 et 2002 confirment l'existence d'usage de la BHD en dehors du cadre prévu dans son indication. (144)

Les problématiques de mésusages et de pharmacodépendances chez les usagers de drogues se construisent entre thérapie et usages dit « alternatifs ». De l'abus menant parfois au surdosage, conséquence d'un usage détourné, nous allons tenter d'expliquer dans les parties qui suivent les différentes pratiques existantes que l'on regroupe plus communément sous le terme de mésusage des médicaments, en particulier appliqué au MSO.

### **2.3.1. L'usage détourné**

Le détournement de médicament résume une diversité de finalités. D'après l'article R.5132-97 du CSP (145), c'est la « consommation d'un médicament à des fins récréatives, ainsi que sa prescription, son commerce ou toute autre utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives. ».

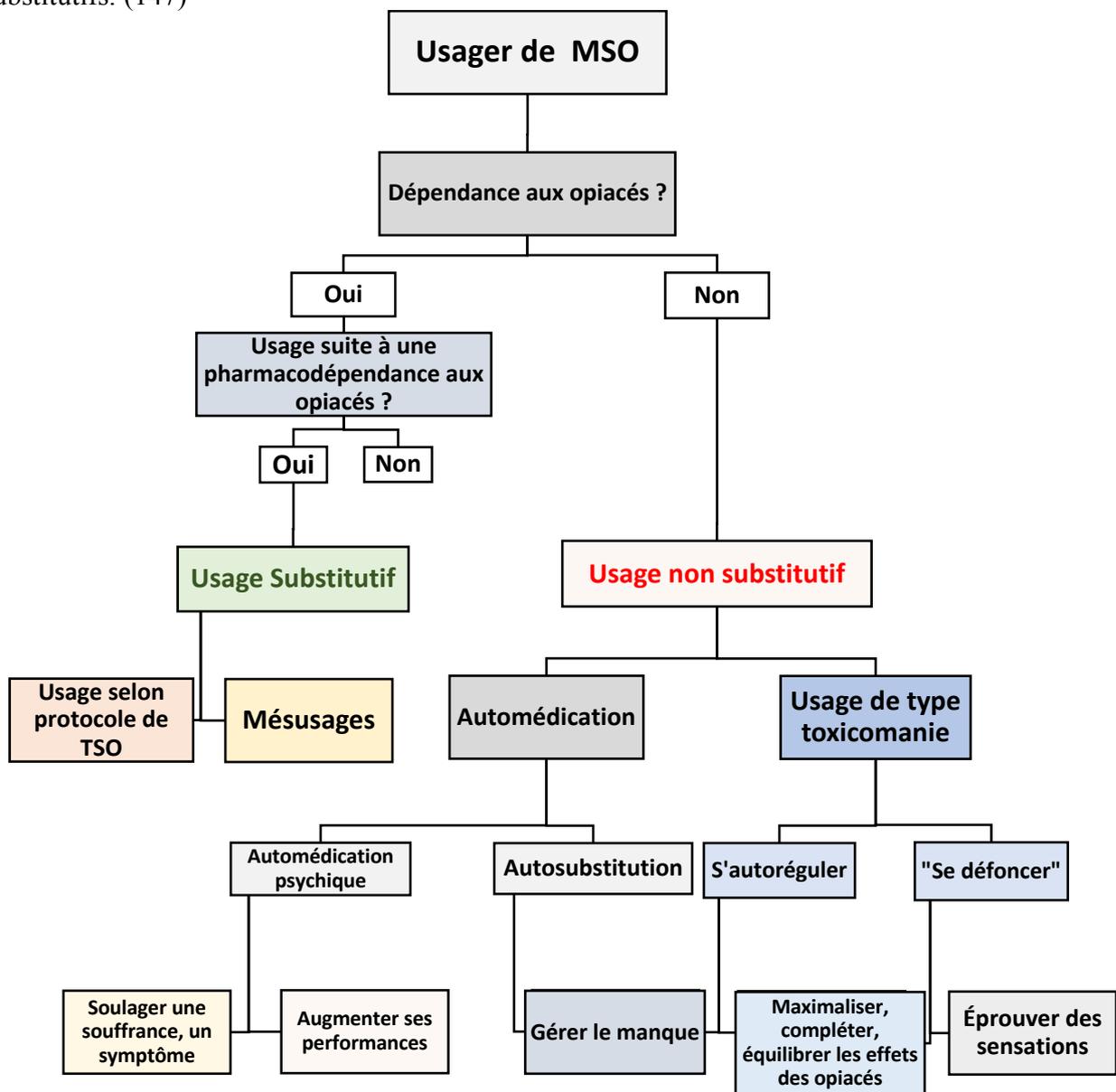
Dans son étude sociologique de la déviance, Howard Becker explique que le rapport qu'une personne peut entretenir avec une SPA est dynamique et évolutif au cours de la carrière de l'usager. (146) Ce lien explique les différentes trajectoires d'usage et les différentes évolutions de consommations liées aux modes d'administration, aux effets ressentis ou recherchés et les finalités de consommation. Ainsi, les SPA peuvent être destinées à un usage substitutif voire non substitutif, dit alternatif. Et c'est ce passage du médicament de la sphère médicale vers le monde de la drogue qu'on résume sous le néologisme anglais « pharmaceutical leakage », en français : « fuitage pharmaceutique ». Il faut comprendre ce terme non pas dans l'idée de fuir quelque chose mais plus dans le sens de ne pas contenir quelque chose à sa fonction.(6)

L'anthropologue Michael Agar a décrit le « fuitage pharmaceutique » des MSO vers les marchés de drogues illicites dans les années 1970. À l'époque, il observa le trafic de médicaments près des cliniques délivrant des MSO. (6) De ce fait, l'usage alternatif ou inapproprié traduit le transfert du médicament du cadre réglementaire médical comme MSO vers un autre espace social et économique, celui du monde de la drogue. En effet, la controverse vient de l'amalgame qui entoure les usagers de SPA entre médicament de substitution obtenu légalement pour traiter et molécule, obtenue illégalement, qui échappe aux autorités médicales procurant des effets apparentés à la drogue. (6) Il faut donc cerner la manière dont la personne donne du sens à l'expérience de la substitution, surtout lorsque celle-ci est hors protocole d'AMM. (147)

L'usage détourné de médicament ne concerne pas seulement les MSO, d'autres médicaments ont « fuités » comme la codéine avec le « purple drank », les corticoïdes, l'érythropoïétine, les hormones de croissance et le dopage sportif ou les  $\beta$ -bloquants pour réguler le stress. (110)

L'usage hors protocole des MSO peut être considéré par certains usagers comme une forme de désobéissance, de déviance à la norme médicale représentée par la prescription, l'accompagnement et les conseils donnés par les professionnels de santé quels qu'ils soient. Il est question d'indépendance et de contrôle sur leur pratique d'autosubstitution car la prescription est alors vue comme une forme de dépendance. (6,147)

Les finalités de l'usage détourné d'un médicament sont diverses et dépendent de la signification du traitement substitutif pour le patient. L'organigramme ci-dessous montre les différentes situations rencontrées, entre usages substitutifs et usages alternatifs dit non-substitutifs. (147)



*Organigramme 1 : Organigramme des différents usages substitutifs et non substitutifs et leurs finalités. (144,148)*

L'usage substitutif renvoie directement au patient en TSO, qui peut aussi mésuser les MSO par la voie d'administration ou par le fractionnement par exemple. L'usage non-substitutif ou usage hors-AMM nous montre les différentes situations comme l'automédication ou l'usage de drogue. L'automédication ne sert pas qu'à s'autosubstituer afin de gérer une situation de manque. Elle peut également, paradoxalement, permettre pour certains d'apaiser un trouble ou une souffrance telle que l'angoisse et l'anxiété, ou à l'inverse, améliorer les performances de l'usager en levant certaines inhibitions sociales et relationnelles. Cela peut permettre d'être plus endurant en soirée, plus sociable pour d'autres et d'être sexuellement plus performants pour ceux souffrant d'éjaculation précoce notamment. (144,148)

D'autre part, dans l'usage non-substitutif, on retrouve l'usage de type toxicomanie où le but est de s'autoréguler afin de gérer le manque ou de compléter, équilibrer les effets des MSO (délivrés ou non sur ordonnance). Il est aussi question de se défier dans les doses afin d'éprouver des sensations de plaisir, de « défonce », de « bon délire » comme ils disent. Le sociologue David Le Breton explique cette notion avec la conduite à risque comme un jeu symbolique ou réel avec la mort, l'idée d'une mise en jeu de soi pour « vivre plus ». (149) On remarque alors que les MSO ont donc plusieurs finalités, à la fois tranquillisante ou stimulante pour l'usager selon les journées, les désirs, les symptômes du moment, les événements de vie. Ainsi, se pose la question de l'approvisionnement de ce marché parallèle. (148)

### **2.3.1.1. L'approvisionnement en MSO**

L'obtention de MSO se fait normalement en pharmacie d'officine ou Pharmacie d'Usage Intérieur (PUI) après que l'usager ait reçu une prescription d'un médecin ou dans un centre hospitalier ou dans un CSAPA, soit par un médecin généraliste dans le cas d'un TSO avec la BHD. Il est plus facile d'obtenir une prescription de BHD que de méthadone car les modalités de prescription sont plus drastiques et encadrées. Ainsi, l'obtention se fait de différentes manières : par le marché noir, le don d'une connaissance, le nomadisme médical, le chevauchement d'ordonnance, le fractionnement volontaire pour garder des doses ou par internet pour certains.

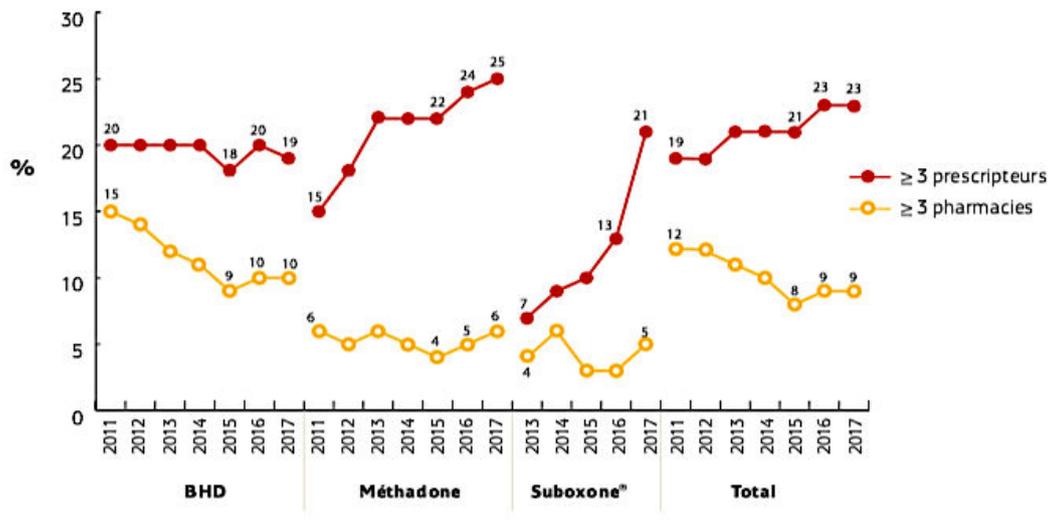
Ainsi, on apprend dans le rapport TREND de 2004 que le fait d'avoir une ordonnance n'empêche pas le recours à d'autres modes d'approvisionnement afin de compléter une ordonnance sous-dosée par exemple. En revanche, pour les usagers non substitutifs, il semblerait qu'ils aient plus recours au circuit d'approvisionnement médical que celui de la rue, même si la revente des MSO se fait dans la rue. Dans ce même rapport issu d'entretiens avec des usagers en traitement de substitution ou non, on remarque que trois types de stratégies sont utilisées pour avoir une prescription de Subutex® :

- Le mensonge sur une dépendance ou sur une consommation d'opiacés, qui légitimerait la prescription de MSO,
- La demande de régularisation d'une dépendance à la BHD, initiée hors sphère médicale,
- La démonstration d'une « réalité » médicale, psychologique ou sociale qui justifierait une prescription de BHD. (144)

On observe ainsi que l'obtention de MSO hors parcours médical ne semble pas être un problème et que l'acquisition de rue dite « clandestine » ne s'oppose pas mais s'articule avec la délivrance médicale. En effet, les limites de l'approvisionnement légal justifient le recours de l'obtention illégale et permet une forme de régulation en complétant ou limitant un traitement.(144) Aussi, l'obtention et la consommation illégale de MSO légitime une prescription auprès des médecins afin que l'usager ne s'approvisionne plus dans la rue malgré une dépendance au MSO déjà installée. D'autre part, lorsque l'usager a déjà bénéficié d'une prescription, il est difficile de remettre en cause l'avis d'un confrère. Ainsi, la primo-prescription d'un médecin justifie souvent toutes les prescriptions suivantes des autres médecins. (144)

Cependant, l'obtention d'une ordonnance peut pousser certains usagers à rester dans une logique toxicomaniaque du type : « plus j'en ai, plus j'injecte ». Ainsi, certains usagers préfèrent délaissé le parcours médical et achètent leur substitut dans la rue car il est plus difficile de s'y fournir. Cette régulation permet de qualifier la rue comme « garde-fou » afin de limiter la consommation du fait des aléas et des risques encourus.(144)

Aussi, d'autres usagers ont recours à plusieurs prescripteurs pour la prescription de leur traitement, on appelle ce phénomène le nomadisme médical ou le « Doctor shopping ». On remarque que cette tendance est à la hausse de manière générale peu importe le MSO en question. De ce fait, il est facile d'obtenir de grandes quantités de substituts pour diverses finalités souvent à but non thérapeutique : revente au marché noir, usage de « défonce » en espace festif notamment. En 2017, en France, 23% des patients en TSO ont eu recours à au moins 3 prescripteurs différents et dans 9% au moins 3 pharmacies différentes sont impliquées. (38)



source : Données issues de l'EGBS, CNAM, extraction OFDT.

Figure 18 : Évolution du pourcentage de patients ayant eu dans l'année trois prescripteurs différents de MSO ou plus et eu des délivrances dans 3 pharmacies ou plus (38)

Un autre phénomène plus récent et plus limité a fait son apparition, il s'agit de l'obtention de drogues ou de MSO sur internet par le biais du « Darknet », aussi appelé « deep web ». Le Darknet est un réseau internet souterrain où l'on peut acheter des drogues, des armes en autres grâce à un logiciel de navigation particulier comme l'a fait remarquer le député R. Debré en 2016.(150)

Enfin, la fabrication de fausses ordonnances reste une autre manière de s'approvisionner de manière illégale. La falsification d'ordonnance comprend la photocopie ou toute autre modification sur une prescription établie préalablement ou sur une nouvelle ordonnance dans le cas d'un carnet d'ordonnances volé par exemple.(151) Le pharmacien joue donc un rôle clef dans l'identification des ordonnances falsifiées. L'enquête OSIAP montre en effet une augmentation dans les ordonnances falsifiées (5,7% en 2014 contre 13% en 2016).(21) Selon l'enquête OPPIDUM de 2018, on observe une augmentation de l'obtention illégale de méthadone (gélules et sirop) avec 12,2 % des sujets en protocole et hors protocole. Pour la BHD, la tendance est la même, il y a eu une obtention illégale plus marquée avec le Subutex® que ses génériques dans 14% des cas contre 10%. (20)

Le 21 juin 2018, la Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a donné quelques chiffres sur 2016 pour mieux comprendre ce phénomène. Et dans 22,5% des cas notifiés, l'obtention de MSO était hors prescription avec :

- 54,1 % par le marché noir,
- 27,5 % par don d'une connaissance,
- 14,4% par chevauchement d'ordonnances,
- 7% de nomadisme (médical ou pharmaceutique). (152)

Enfin les statistiques des saisies européennes font état du marché parallèle existant avec 58 682 comprimés de BHD interceptés en 2649 saisies et 30 381 comprimés de méthadone en 1428 saisies. (3) L'usage détourné de ces médicaments après leur obtention ne s'arrête pas là et peut aussi retranscrire les différents modes d'administration et de consommation.

### **2.3.1.2. Les voies d'administration**

Dans l'usage détourné, on retrouve également le mésusage avec la voie d'administration utilisée. Les autres modes d'administration que sont l'injection, l'inhalation ou le sniff ajoutent une dimension symbolique et donne du sens à la pratique. (144) L'évolution du sens que prend la consommation de MSO s'effectue en corrélation avec les changements dans la vie de l'utilisateur. Il est alors question de « recomposition identitaire », de réappropriation du produit de substitution entre usage et mésusage des SPA selon les modalités d'usage du monde de la drogue. (147) On peut voir le mésusage de la voie d'administration aussi comme un refus de soin ou un état transitoire entre le monde de la drogue et le traitement lorsque la voie orale n'est pas utilisée. (147)

Le rapport TREND de 2004 explique qu'il y a rarement un seul mode d'administration mais un principal et d'autres secondaires et ponctuelles. L'injection est la voie principale d'administration parmi les usages non substitutifs de la BHD malgré les risques sanitaires. En effet, cette voie d'administration est à la fois une barrière psychologique symbolique à ne pas franchir pour certains patients en TSO mais associe aussi l'utilisateur à une image de toxicomane avec toutes les conséquences que cela implique pour celui qui s'injecte. (144) Selon le dernier rapport de l'OPEMA de 2015, 10% des sujets inclus dans l'enquête consommaient des SPA par voie nasale, 6% par voie intraveineuse et 2% par inhalation. (19)

Le rapport européen de 2019 sur la situation épidémiologique en France affirme que 16,4% des patients admis en traitement sont usagers d'opioïdes en injection comme principale voie d'administration. (3) Le choix de l'injection est justifié par opposition aux problèmes rencontrés avec les autres voies d'administration, même si celle-ci reste problématique à part entière. En effet, les usagers évoquent les inconvénients comme le goût désagréable de la BHD en prise *per os* ou de la sensation pénible lors de la prise par voie nasale. Aussi, ils expliquent le gain qu'ils ont à s'injecter la SPA car les autres voies ne correspondent pas aux spécificités de leur dépendance comme celui du geste de l'injection. Certains individus choisissent l'injection car c'est la seule manière de vraiment ressentir les effets du produit, et pour d'autres, ils le retranscrivent comme l'importance de la reproduction du geste à part entière : « la seringue, c'est la seringue », peu importe le produit qu'il y a dedans. De plus, l'injection isole l'utilisateur socialement à cause des conséquences visibles sur son capital veineux par exemple. En effet, ce mode d'administration mène au « syndrome Popeye » : œdème dû à l'injection répété de BHD dont les excipients dits vasculotoxiques créent un œdème localisé au niveau des mains et des avant-bras. (144)

D'après l'enquête OPPIDUM de 2018, parmi les sujets inclus, 39,5% des SPA prises par injection sont des médicaments et l'on retrouve la BHD dans 13,5% des cas. Tendance à la hausse confirmée par le nombre de notifications spontanées effectuées depuis 2010 concernant les injections de méthadone. Aussi, dans cette même enquête, 23% des sujets ont consommé des SPA par voie nasale, évolution à la hausse depuis 2016 avec 20%, et 14% concernant les médicaments (notamment la BHD). Enfin, 12,5% des sujets inclus ont consommé des SPA par voie inhalée (hors cannabis) alors que cela concernait seulement 10% des cas en 2010. 3% sont des médicaments dont principalement la BHD ici aussi. (20)

Ainsi, l'absorption sublingual est utilisée pour son mode d'administration dit passe partout et parfois afin de « faire reposer » son capital veineux. En revanche, cette voie d'administration évoque aussi un usage cadré, médicalisé avec toutes les représentations qui s'accompagnent. Le passage à la voie sublinguale peut signifier le changement de rapport que l'utilisateur entretient avec le MSO, comme le fait de tourner la page sur d'anciennes pratiques appartenant à la toxicomanie du passé et non au traitement.(144)

Le recours à l'injection, au sniff ou l'inhalation dans le cadre de l'usage substitutif ou non substitutif détourne la signification et les représentations qu'ont les usagers des MSO. Ces changements ont malheureusement des conséquences sanitaires non négligeables.

### **2.3.1.3. Les conséquences du mésusage de la voie d'administration**

Dans le rapport de 2018 sur la BHD de la CNSP, on compte 28% des effets indésirables liés à la voie d'administration principalement dus à l'injection, dont 70% au point d'injection et 27% de complications infectieuses à distance du point d'injection. (152)

Les principales complications sanitaires sont dues à la voie intraveineuse comme avec le « syndrome Popeye ». En effet, au site d'injection, on peut développer un abcès qui peut se transformer en thrombophlébite ou en fasciite nécrosante dans certains cas. Dans ce même rapport de 2018, on apprend que parmi les complications au point d'injection, 62% sont des infections locales, 24% des œdèmes et dans 15% des cas de nécroses cutanées.(152) Dans le tableau de bord des TSO de l'OFDT (38), 7% des personnes remboursées de MSO en 2016 ont bénéficié d'un remboursement d'acide fusidique (crème ou pommade, princeps et génériques confondus).

En plus du risque de transmission virale du VIH ou des différentes hépatites, on observe des infections bactériennes ou fongiques systémiques, des endocardites à staphylocoques, des infections méningées, ostéo-articulaires (arthrites septiques, spondylodiscites...), pulmonaires ou dentaires. Les SPA ne sont pas les seuls en cause, les produits « de coupe » peuvent engendrer eux aussi des problèmes médicaux. Parmi les 27% de complications infectieuses à distance du point d'injection, on retrouve les endocardites dans 45% des cas dont 26% ont entraînés des séquelles. Et dans 21% des cas, une septicémie. (152)

### **2.3.1.4. La revente des MSO**

Dans la définition de l'usage détourné figure le commerce et l'utilisation à des fins frauduleuses ou lucratives.(145) En effet, certains usagers s'échangent ou font un don à une connaissance mais il est possible aussi de faire la commercialisation des MSO sur le marché noir. Le marché parallèle de rue participe à la représentation du MSO par l'utilisateur entre bien de substitution et bien de consommation ayant une valeur marchande.(147) Ce type de transaction participe à la logique de débrouille du monde de la drogue dans le cas d'une précarité sociale importante où le médicament est un apport de revenu pour l'utilisateur en protocole.(144) D'après le rapport TREND 2017 sur la ville de Bordeaux, on a alors une idée des prix, entre 3 et 5€ pour un comprimé de BHD de 8 mg, 20 à 25€ pour une boîte de 8 mg de BHD, et 1€ le flacon de 10 mg de méthadone. (153)

D'autre part, la revente des MSO sur le marché noir est souvent concomitante à la consommation et permet aux usagers les plus démunis et marginaux de pouvoir pallier au

manque tout en conservant cette indépendance vis à vis de la sphère médicale. En effet, l'héroïne est plus chère à obtenir que leurs substituts.(147) Dans d'autres situations, ce commerce incite à l'initiation ou à la primoconsommation des MSO dans la rue menant à la pharmacodépendance. Ainsi, la vente de MSO dans la rue apparaît comme une évolution dans le monde de la drogue. (147)

La loi, l'article L. 3421-1 du CSP explique que l'usage, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou le transport illicite de médicaments stupéfiants ou assimilés est identique à celle appliquée pour tout autre stupéfiant. Ainsi, le délit d'usage est passible d'une peine maximale d'un an d'emprisonnement, d'une amende de 3 750 €, voire d'un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants, à titre de peine complémentaire. En revanche, l'usage abusif ou détourné des médicaments psychotropes classés sur la liste I des substances vénéneuses (comme pour le Subutex® ou le Suboxone®) n'est pas sanctionné pénalement. (154)

Dans le code pénal, article 222-37 : le transport, la détention, l'offre, la cession ou l'acquisition illicite de substances vénéneuses sont passibles de 3 ans d'emprisonnement et de 45 000 € d'amende, les peines étant portées à 5 ans d'emprisonnement et 75 000 € d'amende lorsque les faits ont été commis en bande organisée. Pour les médicaments stupéfiants ou assimilés, l'individu encourt 10 ans d'emprisonnement et 7,5 millions d'euros d'amende. (155)

### **2.3.1.5. La soumission chimique (156)**

Enfin, parmi les usages détournés de médicament, il peut y avoir une utilisation frauduleuse appelée : la soumission chimique. La soumission chimique ou médicamenteuse correspond à l'administration d'un médicament à des fins délictuelles (violences volontaires, vol) ou à des fins criminelles (viol, actes de pédophilie) ou à l'insu de la victime. En 2017, le rapport sur la soumission chimique annonce qu'il y a eu 462 cas notifiés et retenus pour une enquête, dont plus de la moitié sont d'origine francilienne. Les médicaments utilisés sont pour les trois quarts des substances psychoactives, surtout les BZD et apparentés avec le zolpidem, le diazépam, le bromazépam et le zopiclone dans 41% des cas. On retrouve les antihistaminiques comme l'hydroxyzine (Atarax®) dans 30% des cas et les opioïdes sont en cause dans 4% des cas.

L'usage détourné des MSO, quels qu'ils soient peut mener à l'abus. Nous allons détailler à quoi correspond l'abus dans le mésusage des MSO.

### **2.3.2. L'abus**

L'abus est défini par la loi à l'article R. 5121-152 du CSP (142) comme un : « usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article R. 5121-150 du CSP, accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives ». L'objectif de ces pratiques est de renforcer l'effet attendu de la molécule par une augmentation du dosage hors du cadre de prescription. L'abus peut porter sur la durée ou sur l'intensité excessive de la consommation. Les finalités sont diverses : recherche de sensations ou autosubstitution et peuvent malheureusement mener à la dépendance, une intoxication voire un surdosage mortel. (144)

L'OPEMA est un outil de surveillance d'abus ou de pharmacodépendance où les patients inclus ont été vus en consultation par des médecins pour motif d'abus. Le dernier rapport date de 2015 et parmi les sujets inclus, on apprend que ce sont des hommes à 72% avec un âge moyen de 41,3 ans  $\pm$  12,2 ans dont 26% de chômeurs. (19)

Plus précisément, l'abus de substances psychoactives est défini quant à lui à l'article R5132-97 du CSP (145) comme : l'« utilisation excessive volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique ». On peut appliquer cette définition aux MSO, comme lors de l'utilisation de BHD en milieu festif où la dose journalière initialement prescrite est doublée, voire triplée. (144) Malheureusement, l'abus peut parfois mener à un surdosage parfois mortel.

Dans cette même enquête OPEMA (19), 80% des sujets inclus sont consommateurs d'au moins un TSO avec 53% de BHD, 42% de méthadone et 4% de Suboxone®. Pour la méthadone, la part de la gélule est plus importante que celle des sirops dans les cas d'abus avec 55%. Pour la BHD, le Subutex® est majoritairement incriminé avec 65% des cas. Dans cette même population de consommateurs de SPA, on apprend que la voie d'administration menant à l'abus n'est pas toujours celle de la voie *per os*.

### **2.3.3. Le surdosage**

Le surdosage, c'est l'« administration d'une quantité de médicament ou de produit, quantité par prise ou cumulée supérieure à la dose maximale recommandée par le résumé des caractéristiques du produit mentionné à l'article R. 5121-1 ». (142) Paradoxalement, malgré la tolérance remarquable de certains usagers aux opioïdes, ce sont ces usagers mêmes qui sont les plus à risques. (157)

« L'addiction aux opiacés, première cause de mort par overdose en France » titrait Le Monde le 15 octobre 2018. (158) L'intoxication par des substances psychoactives est un risque bel et bien réel pour n'importe quel TSO, surtout avec la méthadone. L'enquête DRAMES de 2017 (18) concernant les décès en relation avec l'abus de médicament, nous informe que parmi les 432 décès directement liés au TSO ; la méthadone est responsable de 2,7 % décès et la BHD 0,32% décès. Le nombre de décès liés à la méthadone est stable par rapport à la légère diminution de ceux liés à la buprénorphine avec une incidence de décès 8 fois plus élevée pour la méthadone. Lorsque le décès est lié à la BHD, dans plus de 50% des cas, elle est la seule substance responsable. De plus, depuis 2014 le nombre de décès liés à la méthadone dépasse le nombre de décès liés à l'héroïne. (157)

En 2015, L'ODICER recense 5 décès par surdoses en ex-Poitou-Charentes dont 2 en Charente-Maritime. (39)

Les signes du surdosage sont : la somnolence sévère, la sudation, la peau moite et froide, les lèvres bleues, les râles, les confusions mentales, le myosis. Selon le Bulletin n°7 d'Addictovigilance de mai 2018 (157), deux périodes sont à risques concernant les overdoses : à l'initiation du TSO ou au cours du mois qui suit l'arrêt en cas de reprise intempestive d'opioïdes.

Les décès par overdose de SPA sont majoritairement dus aux complications cardiorespiratoires qui s'en suivent, plus particulièrement à la dépression respiratoire, due :

- A la prise d'une quantité trop importante de produit,
- A des variations de pureté importante du produit dans le cas où la quantité n'est pas remise en cause,
- Aux différents mélanges de plusieurs SPA : alcool, médicaments (Hypnotiques, BZD, autres opiacés par exemple) par addition des effets dépresseurs. (50)

L'utilisation concomitante de SPA concoure au surdosage et dans ce même rapport de la CNSP de 2018, on apprend que 10,6% des consommations de BHD sont supérieures à la posologie de l'AMM et que les fractionnements dans la journée représentent 18,4% des cas. (152)

Également, dans 13,8% des cas, il y a une utilisation concomitante d'autres opioïdes soit :

- Licite avec la méthadone, la BHD, le Suboxone®, la morphine et la codéine (66%)
- Illicite avec l'héroïne (34%) (152)

D'après l'enquête OPPIDUM de 2018 (20) concernant les sujets traités par la méthadone, la part de consommation associée d'héroïne et de cocaïne est la plus élevée depuis 2008 avec pour :

- L'héroïne : 26% de consommateurs de la forme sirop et 16% de la forme gélule,
- La cocaïne : 24% de consommateurs de la forme sirop et 19% de la forme gélule.

Selon Fabrice Olivet, il faut garder en tête que la méthadone qui tue, n'est pas celle qui est prescrite selon un protocole bien déterminé mais celle qui sera cédée, (re)vendue ou échangée au marché noir. (74)

On rappelle que le signalement des événements indésirables à l'ARS ou au CEIP est obligatoire. Dans un objectif de veille sanitaire et d'addictovigilance, les événements indésirables liés à des usages détournés et des abus de médicaments, doivent être signalés auprès de l'Agence Régionale de Santé et/ou au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) du territoire concerné. (Articles R. 5132-97 (145) et R. 5132-116 du CSP).

### **3. ENQUETE AUPRES DES PATIENTS ET PHARMACIENS**

La Charente-Maritime est comme nous l'avons vu précédemment un département qui figure parmi ceux qui dispensent le plus de MSO par habitant en France. (38) L'un des meilleurs moyens de constater les différentes réalités reste de vérifier celles du terrain. Ainsi, une enquête transversale, multicentrique a été menée comportant deux études adressées aux différents acteurs des TSO. De la dispensation par le pharmacien à l'administration du MSO par le patient, leurs réponses permettent de mieux comprendre les enjeux et les problématiques qui se cachent derrière la simple délivrance d'un traitement de substitution et les détournements potentiels.

L'objectif de cette étude locale est de mieux identifier, mieux comprendre les pratiques de mésusages sur une aire géographique bien définie et de comparer les différentes réponses apportées par les différentes études avec les chiffres nationaux, régionaux et départementaux. Dans un deuxième temps, l'intérêt de cette étude est de savoir quelles actions sont réalisables et envisageables pour limiter le mésusage à l'échelle de l'officine.

Tout d'abord, une étude officinale a été réalisée pour avoir le retour d'expérience et l'avis des patients, suivi de celui des pharmaciens.

#### **3.1. Enquête auprès des patients en TSO**

L'enquête se focalise principalement sur le mésusage de ces traitements. En effet, par le biais de questionnaires et d'entretiens, nous allons caractériser les usages détournés, ces abus et d'envisager de pistes de solutions. Cette enquête vise également à mieux définir qui sont les patients sous traitements afin de mieux prévenir les trajectoires d'usages et de mésusages. Aussi, et pour mieux cerner les besoins de chacun, il est important que les patients puissent s'exprimer sur la prise en charge médicale ou non médicale, et sur le devenir de leurs traitements. Les réponses apportées permettront aussi d'aborder la relation entre les différents protagonistes, et de donner la parole aux patients sur d'éventuelles évolutions dans la prise en charge de leur addiction.

##### **3.1.1. Méthode : questionnaire**

Cette étude a été menée dans les différentes pharmacies d'officine acceptant de participer à l'enquête. L'ensemble de ces officines délivrent des MSO. Les questionnaires (Annexes 4) ont été distribués dans les pharmacies se situant dans la Communauté d'Agglomération Royan Atlantique (CARA), qui sont au nombre de 32, de Ronce-Les-Bains à Mortagne-sur-Gironde.

Chaque pharmacie s'est vue déposer une boîte scellée et quelques questionnaires en fonction du nombre de patients sous TSO. Un questionnaire par patient est proposé au moment de la préparation des doses de traitement. Les patients ont le choix soit de refuser le questionnaire, soit de le remplir extemporanément ou de l'emporter avec eux et de le ramener plus tard, complété. Une fois achevé, le questionnaire est placé dans une boîte scellée pour plus de confidentialité vis-à-vis des réponses et du pharmacien. Si le patient refuse, alors un motif de refus est noté sur la boîte scellée.

Chaque boîte a été récupérée trois mois environ après avoir été déposée. Les ordonnances n'excédant pas 28 jours, cet intervalle de temps permet d'être sûr de voir tous les patients au moins une fois sur la période.

### 3.1.2. Résultats

Une pharmacie a refusé directement de participer de près ou de loin à cette enquête, se justifiant d'un manque de temps. Ainsi, 31 pharmacies ont accepté de diffuser les questionnaires destinés aux patients en TSO soit 336 patients (selon les estimations des pharmaciens du nombre de patients en TSO dans chaque pharmacie). Dans la CARA, le dernier recensement date de 2016 et compte 82 277 habitants.(159) Ainsi, on estime à 0,41% de personnes en TSO sur la population générale. Au total, 85 questionnaires ont été complétés sur 336 patients estimés soit un taux de réponse de 25,3%. Certains n'ont pas voulu ou ont prétexté un manque de temps pour ne pas compléter le questionnaire.

**La première partie** concerne les données sociodémographiques. La population ayant répondu est constituée de 23 femmes (27,1%) et de 62 hommes (72,9%), soit un sexe-ratio de 2,7. Au niveau de la tranche d'âge, plus d'un patient sur deux a entre 36 et 50 ans, on obtient les résultats suivants :

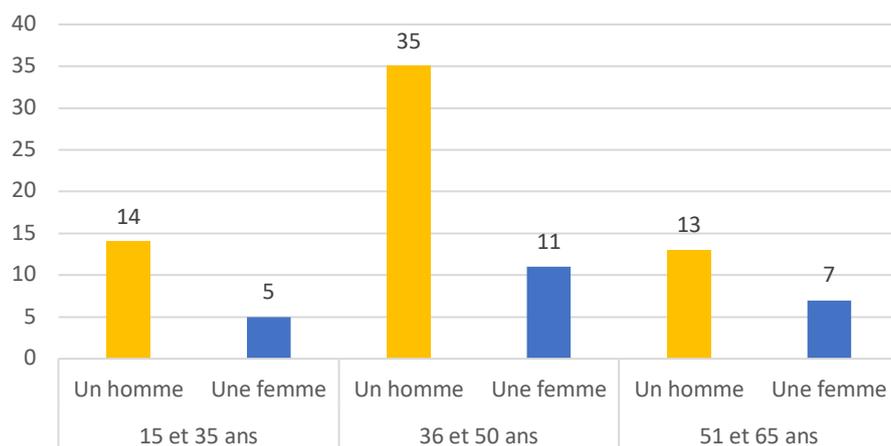


Figure 19 : Vous avez entre ?

Concernant le niveau d'études des patients en TSO, les 85 réponses sont plus dispersées comme le montre la figure 21. Le diplôme le plus représenté est celui du niveau CAP/BEP/Baccalauréat professionnels avec 29 personnes soit 34,1%, 23 personnes (27,1%) ont le brevet des collèges. Aussi, 14 patients (16,5%) sont non diplômés et 11 ont un diplôme de niveau supérieur.

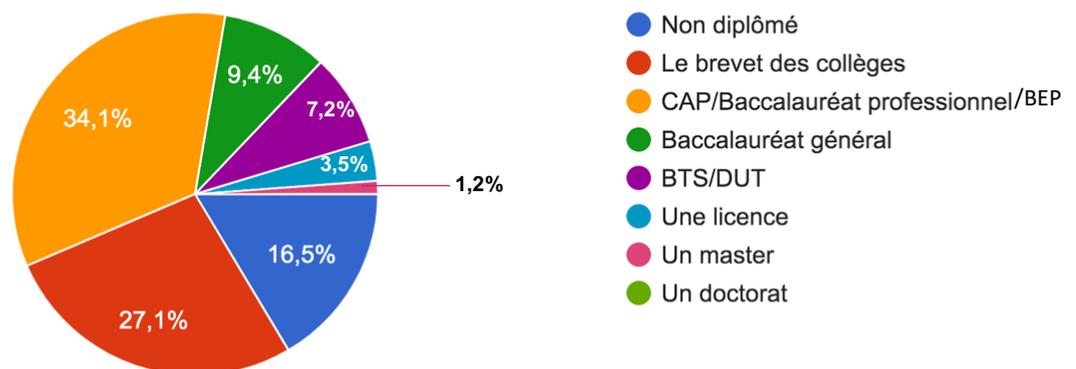


Figure 20: Votre niveau d'études

La question suivante traitait du lieu d'habitation, on observe que la majorité vit chez soi :

Tableau 14 : Où vivez-vous ?

<u>Lieu de d'habitation</u>	<u>Nombre de personnes ayant répondu</u>
Chez vous	76 (89,4%)
Chez un proche/famille	6 (7,1%)
Dans un hébergement	2 (2,4%)
SDF	1 (1,2%)

Parmi les différentes pathologies que l'on pouvait cocher, 48,2% soit 41 personnes ne présentent aucune comorbidité. Plusieurs réponses étaient admises. Aussi, on apprend que 16 patients déclarent avoir eu des troubles dépressifs sur 19 déclarant des troubles psychiatriques divers, 7 sont atteints d'hypertension artérielle, 7 ont ou sont guéris du VHC et 3 ont le VIH. D'autres patients ont déclaré diverses autres pathologies : hypercholestérolémie, sclérose en plaques, troubles épileptiques et troubles thyroïdiens.

Par ailleurs, **la seconde partie** traitait du début de l'addiction afin de comprendre quelle SPA est la plus en cause dans leur parcours. Cette question a été très mal comprise malgré la formulation plutôt claire avec « la drogue principalement utilisée ». Ainsi, plusieurs réponses ont été cochées et l'héroïne est la substance la plus en cause avec 51 cas, puis le cannabis et la cocaïne. La question suivante précise le mode d'obtention de SPA, où la réponse la plus validée est celle des vendeurs (51 notifications, 60%), suivie par les amis/proches et les réseaux de consommateurs. Dans la réponse « autre », un patient incrimine la pharmacie en désignant la codéine, l'autre concerne le conjoint.

<u>Plusieurs réponses possibles</u>	<u>Nombre et % de réponses</u>
Vendeurs/dealers	51 – 60 %
Amis/proche	37 – 45 %
Famille	4 – 1,7 %
Autres	2 – 2,4 %

Tableau 15 : Où vous fournissiez-vous ?

Lorsque l'on demande comment les consommations s'effectuaient, la réponse la plus répandue est celle de la consommation isolée (62 cas contre 56). Ici, les deux réponses ont été cochées par certains patients, traduisant une consommation isolée et en groupe. Par la suite, la figure 22 nous apprend les diverses raisons qui ont poussé les usagers à consommer des SPA. Parmi celles-ci, dans « Autres », certains ont expliqué que leur entourage était néfaste, quand ils étaient plus jeunes, les menant à faire les mauvais choix. On a le cas de L. « Pour arrêter l'alcool, on m'a conseillé l'héroïne, résultat zéro ! ». Pour d'autres, c'est aussi une manière de contrôler la douleur non ou mal prise en charge dans le milieu médical.

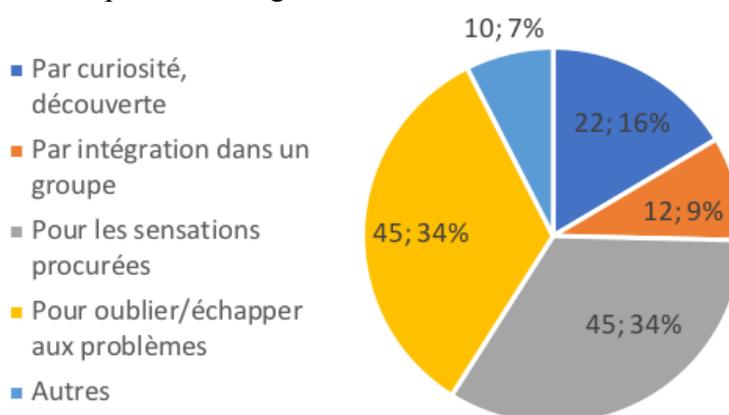


Figure 21 : Quelles sont les raisons de ces consommations selon vous ?

Dans la **troisième partie**, on s'intéressait plus particulièrement aux dernières consommations de SPA juste avant d'entamer un TSO. La question suivante a été mal interprétée, « Quelle a été la substance que vous preniez principalement avant de prendre un traitement de substitution ? » En effet, nous demandions « la substance » en cause, cependant, les patients ont parfois bien répondu et parfois ont coché plusieurs réponses. Ainsi, la réponse la plus retenue est l'héroïne, citée 74 fois. Derrière, le tabac cité 61 fois, le cannabis : 59 fois, l'alcool : 53 fois et la cocaïne 43 fois. Pour la question suivante, nous voulions savoir s'ils consommaient régulièrement d'autres substances avant de commencer un traitement de substitution. Bon nombre ont choisi plusieurs réponses et on retrouve en premier l'héroïne, en deuxième le tabac, puis le cannabis, l'alcool et la cocaïne. Certains ont avoué avoir un cocktail de week-end contenant Ritaline®, diméthyltryptamine (DMT), Mescaline, cocaïne. En dehors des 4 personnes qui ne consommaient pas de SPA avant la substitution, tous présentaient une polyconsommation de SPA ne se limitant pas à l'héroïne ou à la cocaïne. D'autres ont déclaré avoir déjà été en contact avec les MSO comme le Subutex® ou la méthadone avant même d'avoir entamé un protocole de TSO. La question qui suit a eu 81/85 réponses, elle interrogeait le nombre d'années de consommations de SPA avant la substitution. On obtient une moyenne de consommation de 9,65 ans avec une médiane à 7, les valeurs s'étendant de 1 an à 40 ans de consommation.

La **quatrième partie** faisait état du passage à la substitution. La première question cherchait à savoir par quel moyen ces anciens usagers de SPA sont arrivés à entamer un TSO. Plusieurs réponses ont été cochées par plusieurs usagers, certains expliquant ce phénomène par de multiples tentatives de sevrages avortées et reprises. On remarque que pour un usager, c'est le pharmacien qui a initié la démarche de TSO.

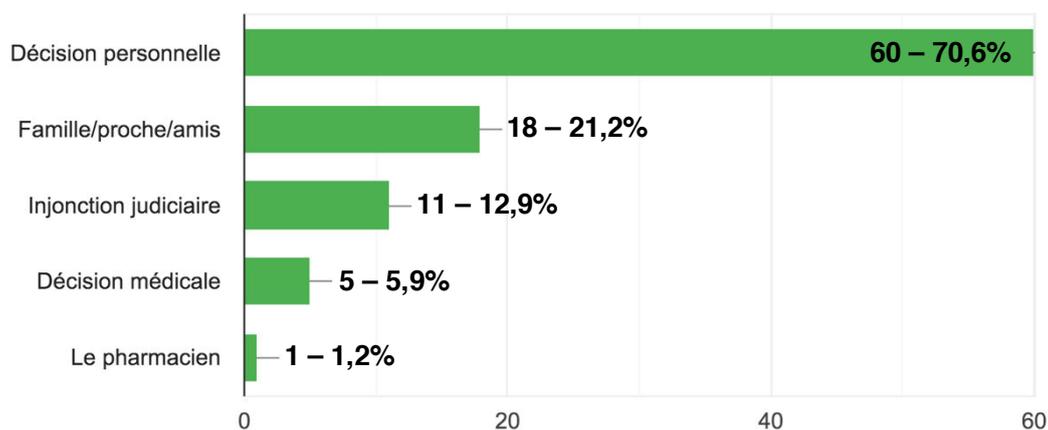


Figure 22 : Quels ont été les raisons de la mise en place d'un traitement de substitution pour vous ?

La question suivante cherchait à savoir quels avaient été les dosages d'initiations de traitement ainsi que la répartition entre méthadone et Subutex®. On obtient le tableau suivant :

MSO	Hommes	Femmes	Total de personnes	Répartition selon les traitements	Dose moyenne calculée
Subutex®	34	17	51	60,71%	11,54 mg
Suboxone®	0	1	1	1,19%	8 mg
Méthadone sirops	27	5	32	38,1%	110,69 mg

Tableau 16 : Quel a été votre traitement d'initiation et votre dosage ?

Certains usagers ont affirmé des dosages d'initiation bien au-dessus des recommandations du RCP du médicament. Une part importante de patients (27/51 personnes) ont un traitement de

Subutex® ou génériques à 8 et 16 mg et pour la méthadone, le dosage le plus répandu est 120 mg avec 8 patients.

Regardons maintenant les réponses à la question logique qui suivait, celle du traitement et du dosage actuel :

MSO	Hommes	Femmes	Total de personnes	Répartition selon les traitements	Dose moyenne calculée
Subutex®	26	14	40	47,06 %	7,94 mg
Suboxone®	1	1	2	2,35 %	19 mg
Méthadone sirops	10	0	10	11,77 %	72 mg
Méthadone gélules	25	8	33	38,82 %	93,15 mg

Tableau 17 : Quel est votre traitement et dosage actuel ?

On observe que ces mêmes personnes ayant répondu aux deux questions n'ont pas forcément eu le même traitement entre l'initiation et le traitement actuel. En effet, une personne a notamment commencé par le Subutex® à 24 mg pour aujourd'hui être sous méthadone sirop. On remarque que la méthadone représente 50,59% des traitements actuels, soit 1 usager sur deux ayant répondu est en TSO avec la méthadone.

Dans les données fournies, on remarque que 11 personnes ont un dosage encore supérieur aux recommandations de l'AMM pour les usagers de méthadone.

La question suivante donne les résultats suivants : 8,29 ans, représente la durée moyenne de traitement des usagers qui ont répondu (81 personnes). On remarque que 41 personnes ont un TSO depuis 6 ans ou plus, soit plus la moitié des patients (50,62%). La durée la plus répandue de traitement est 10 ans (12 personnes) puis 5 ans (11 personnes).

Par la suite, nous demandions aux patients s'ils souffraient d'effets indésirables dus aux MSO. Plusieurs réponses étaient acceptées et la figure 24 illustre toutes ces réponses. L'hypersudation est l'effet secondaire qui revient le plus après la fatigue et les insomnies.

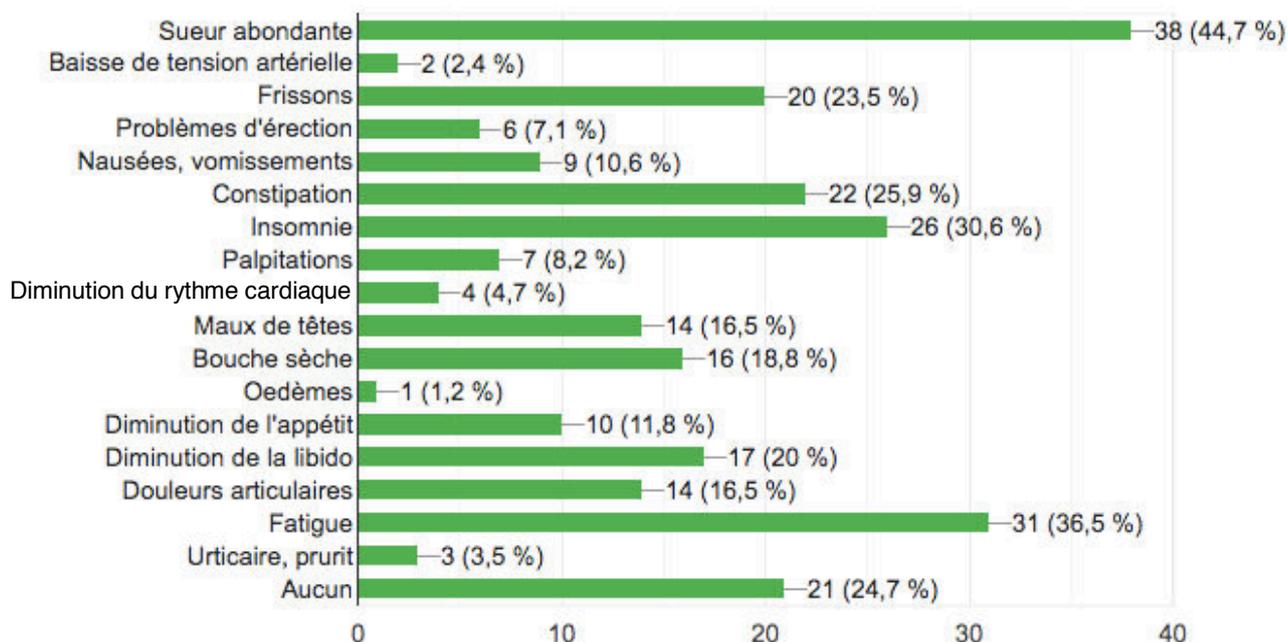


Figure 23 : Avez-vous eu des effets indésirables dus à votre traitement ?

Aussi, la question des traitements annexes prescrits avec les MSO a été posée et sur les 85 réponses, 55 disent ne rien avoir autre que le MSO : 19 personnes (22,4%) affirment avoir des anxiolytiques, 7 ont des hypnotiques, 8 ont également des antipsychotiques ; 4 sont en sevrage alcoolique et 3 en sevrage tabagique.

Concernant les dépannages, la grande majorité n'en ont pas eu besoin, ils sont 53 à le certifier (62,4%). Les autres résultats sont plus nuancés. Deux personnes ont avoué avoir eu recours au dépannage dans le but de revendre ces doses de MSO et six individus pour un prêt à une tierce personne.

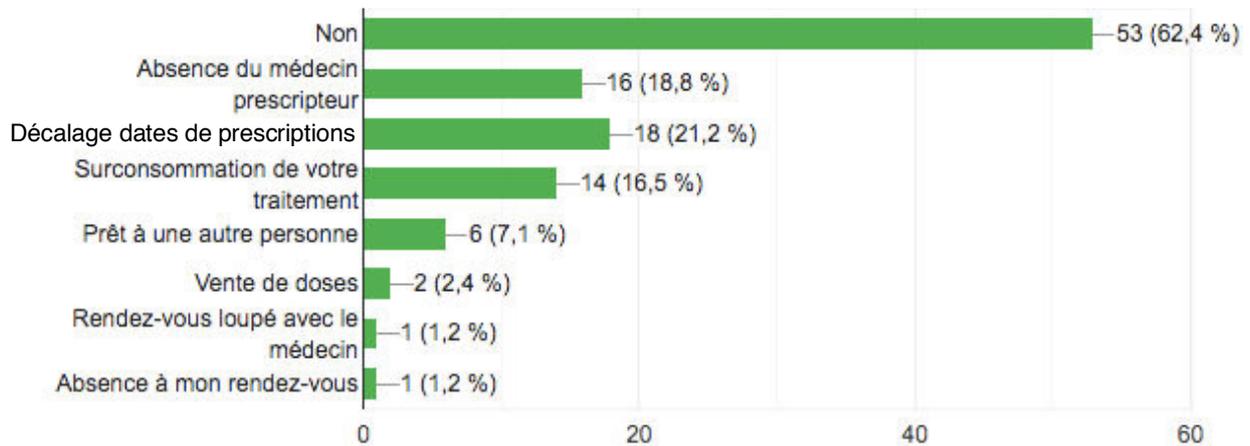


Figure 24 : Avez-vous déjà eu besoin d'un dépannage par le pharmacien durant l'année ?

A propos des consommations de SPA encore présentes malgré le TSO en cours, 51 personnes (60%) n'en consomment plus, mais 34 ont encore des consommations annexes de SPA. Certains avouent prendre encore de la cocaïne ou du crack en plus du TSO. Près d'un quart affirment fumer du cannabis et d'autres consommer du LSD, de la kétamine, du speed, voire des morphiniques dans le cadre festif du week-end.

84 patients ont répondu à la question sur les rechutes, 45 d'entre eux disent ne pas avoir rechuté. Pour les autres, « l'obstacle dans la vie » ressort en premier avec 19 personnes, la mauvaise nouvelle suit avec 14 voix et le sous-dosage du traitement représente 4 réponses. Les mauvaises fréquentations, les retrouvailles d'anciens compagnons de drogues n'aident pas, c'est ce qu'ont affirmé 4 personnes.

À la suite des rechutes, la question est de savoir s'ils achetaient des Stéribox® et ce que devenaient les seringues usagées. Ainsi, on compte une grande part de patients n'ayant pas utilisé de Stéribox®, tandis qu'une personne a révélé réutiliser son matériel d'injection. Certains jettent le tout aux ordures alors que d'autres disent utiliser des containers DASRI.

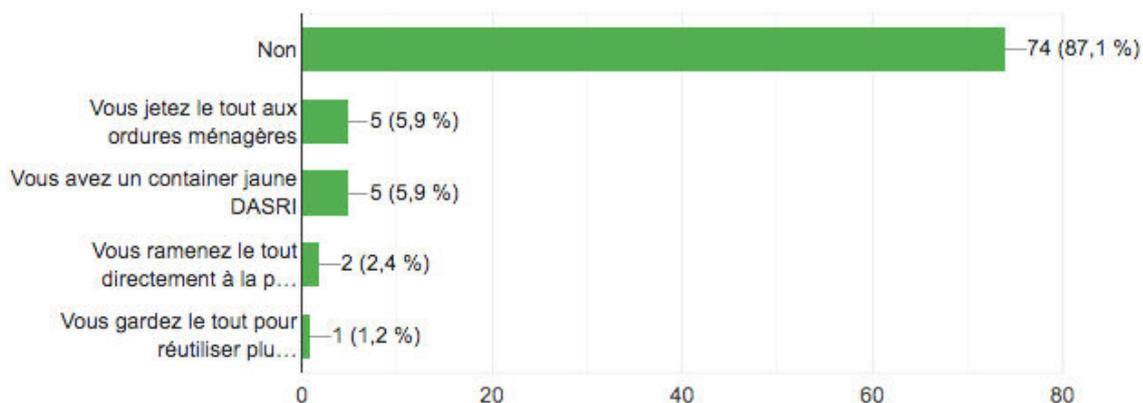


Figure 25 : Vous est-il arrivé d'acheter des Stéribox au cours des douze derniers mois ?

La **cinquième partie** faisait état de l'usage du traitement par les patients, cette partie s'attarde sur les possibles mésusages. À la question du surdosage, 50,6% affirmait n'avoir pas pris de dosage plus élevé que leur dosage habituel tandis que 49,4% disaient le contraire.

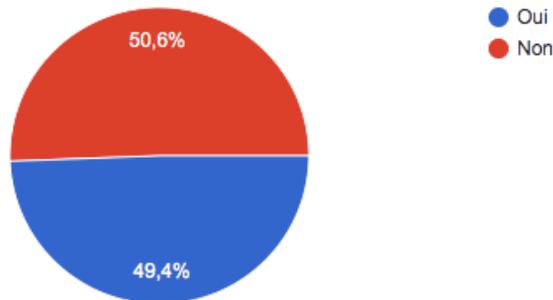


Figure 26 : Avez-vous déjà pris un dosage plus élevé de médicaments par rapport à votre dosage habituel ?

Lorsque l'on s'intéresse aux voies d'administration utilisées, on obtient les résultats du tableau suivants. Plusieurs réponses ont été cochées par certains patients, mêlant l'injection et le sniff même si la majorité (60,7%) affirmaient ne pas utiliser une autre voie d'administration pour prendre leur traitement.

Réponses possibles	Nombre de réponses
Non	51
Sniff	26
Injection	8
Inhalation	4

Tableau 18 : Avez-vous déjà pris votre traitement autrement que par voie orale ?

Le fractionnement volontaire sans que le médecin l'exige est confirmé par 42,4% soit 36 personnes alors que 57,6% ne fractionne pas les prises quotidiennes. De plus, lorsqu'on se demande s'il est commun de ne pas prendre volontairement son traitement journalier, on a obtenu un non à 65,9% face au oui de 34,1% des personnes (figure 27). À la question, avez-vous déjà pris plusieurs jours de traitement en une seule prise, témoin d'abus de médicament, on a presque un quart de personnes qui a confié l'avoir déjà fait (figure 28).

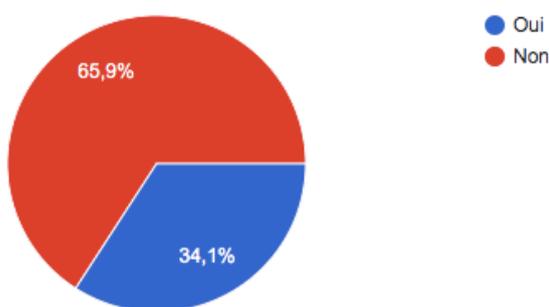


Figure 27 : Non prise du traitement journalier

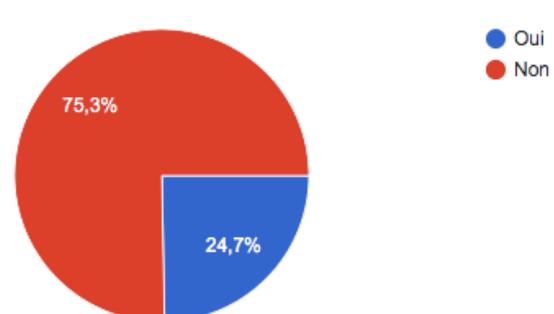


Figure 28 : Abus de médicament

Enfin, la question de la revente de leur traitement s'est posée et les résultats sont surprenants. En effet, sur les 85 personnes ayant répondu au questionnaire, 7 (8,2%) ont avoué revendre leur traitement. Parfois, certains patients ont laissé un commentaire à côté de la réponse sélectionnée en expliquant qu'il y en avait beaucoup qui revendait leur traitement. Ainsi, ce résultat est sûrement en deçà de la réalité de terrain. Pour finir cette partie, nous laissons la parole aux patients quant à la forme galénique qu'ils désireraient ou qui leur conviendrait le plus : 6 n'ont pas répondu, d'autres ont parlé de sprays buccaux, de patchs ou de « Subutex® injectable » ; 3 personnes ont insisté sur une forme galénique « non sniffable ».

Pour la **sixième partie**, il était question d'aborder la relation qu'entretiennent les patients avec les soignants : médecins, pharmaciens. 98,8% soit 83 personnes ont répondu avoir une bonne relation avec le médecin justifiant cela par : « l'écoute », « bienveillant », « compréhensif », « sympa » par exemple. De plus, 82 personnes soit 97,6% des patients ont également une bonne relation avec le pharmacien en affirmant leur réponse par « discret », « attentif », « sans jugement ». Parmi les deux réponses négatives concernant le pharmacien, les patients ont exprimé le fait de se sentir jugés comme toxicomanes.

La question du suivi du traitement par la même pharmacie depuis le début de leur TSO a été posée. Dans 61,9% des cas c'est la même pharmacie qui délivre le traitement, pour les autres (38,1%), ce n'est pas la même car certains ont déménagé, voire changé de région. Pour un autre patient, le changement de pharmacie s'est effectué après s'être senti jugé et non soutenu dans la démarche de sevrage.

Par ailleurs, nous voulions savoir si un entretien d'initiation avec le pharmacien en début de traitement ainsi que le fait d'avoir un référent attribué par pharmacie serait quelque chose de positif selon eux. Dans certaines pharmacies, c'est déjà le cas et ces personnes ont donc confirmé cette réponse par un « oui ».

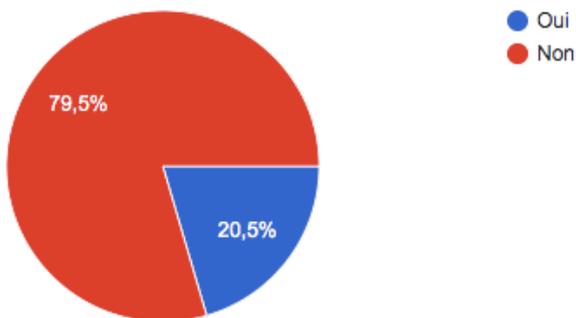


Figure 29 : Avis entretien d'initiation de traitement

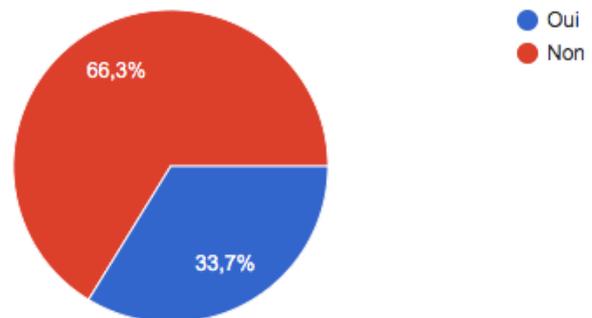


Figure 30 : Avis référent attribué par pharmacie

Pour conclure cette partie, nous voulions connaître la fréquence des agressions verbales ou physiques à l'encontre des pharmaciens dispensant les traitements. Un net non à 98,8% nous confirme que ce fait reste exceptionnel même si un patient avoue avoir agressé verbalement un pharmacien qui lui refusait la délivrance de son traitement.

Enfin dans la **septième et ultime partie** du questionnaire destiné aux patients, nous nous intéressions à l'ordonnance ainsi qu'à l'avis général sur la prise en charge et les éventuels changements à opérer. La première interrogation concernait la provenance de l'ordonnance, majoritairement d'un seul médecin pour 66 personnes sur les 84 ayant répondu ; 23 émanaient d'un établissement spécialisé en addictologie et 5 provenaient de plusieurs médecins, reflet d'un nomadisme médical local. Ensuite, nous voulions savoir si l'ordonnance est encore un bon support : 88,2% des personnes ont affirmé que oui, les autres ont ajouté qu'elle pouvait se perdre et qu'elle était falsifiable.

Par ailleurs, lorsqu'on leur demande si on leur a déjà refusé la délivrance de leur traitement, 67 personnes n'ont pas eu de soucis de dispensation. Quant aux autres, certains ont eu des refus dus à un chevauchement d'ordonnances, à un problème de mauvaise pharmacie notée sur l'ordonnance ou d'avance refusée. Les problèmes les plus rencontrés avec les ordonnances restaient les erreurs de dates, un mauvais dosage ou la prescription d'une mauvaise molécule.

La question suivante visait à savoir si parmi les patients certains ont déjà falsifiés des ordonnances et si oui, pour quelles raisons. Pour 77 personnes cette hypothèse est fautive, 3 n'ont pas répondu tandis que 5 personnes ont déclaré l'avoir déjà fait. Les différentes raisons évoquées sont :

- Pour avoir un plus grand dosage
- Pour en revendre une partie (3 personnes l'ont affirmé)
- Pour pallier à un rendez-vous avec le médecin manqué
- Pour avoir plus de boîtes de Diazépam®

Une question simple : « prévoyez-vous d'arrêter ces traitements à terme ? » On pourrait penser que la réponse est évidente, visiblement non comme le montre la figure 31. Une majorité a confirmé ce souhait en espérant « un retour à une vie normale » afin « d'en finir avec cette addiction ». D'autres ont ajouté qu'ils veulent « s'en sortir ».

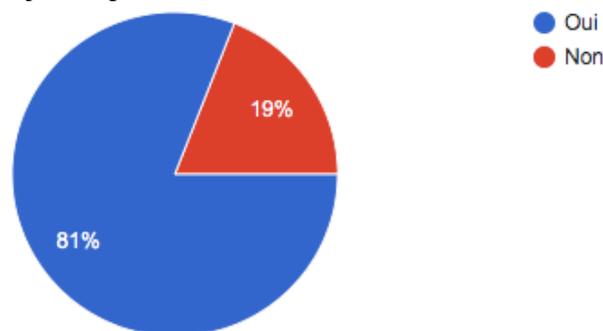


Figure 31 : Prévoyez-vous d'arrêter ces traitements à terme ?

Si l'on considère les différentes aides dont peuvent bénéficier les patients en TSO, les centres médico-sociaux peuvent aider à la réinsertion, offrir une aide psychologique par exemple. C'est le cas de 31 personnes qui ont bénéficié d'une aide psychologique, 12 ont eu une aide sociale et 12 autres ont dit avoir été aidés dans la reprise d'un emploi. 41 personnes ont affirmé n'avoir pas été aidés autrement que médicalement. Ainsi, la question qui s'en suit est celle de savoir comment la prise en charge est perçue par les patients : La figure 32 confirme que la prise en charge générale est plutôt bonne avec 45 personnes l'affirmant.

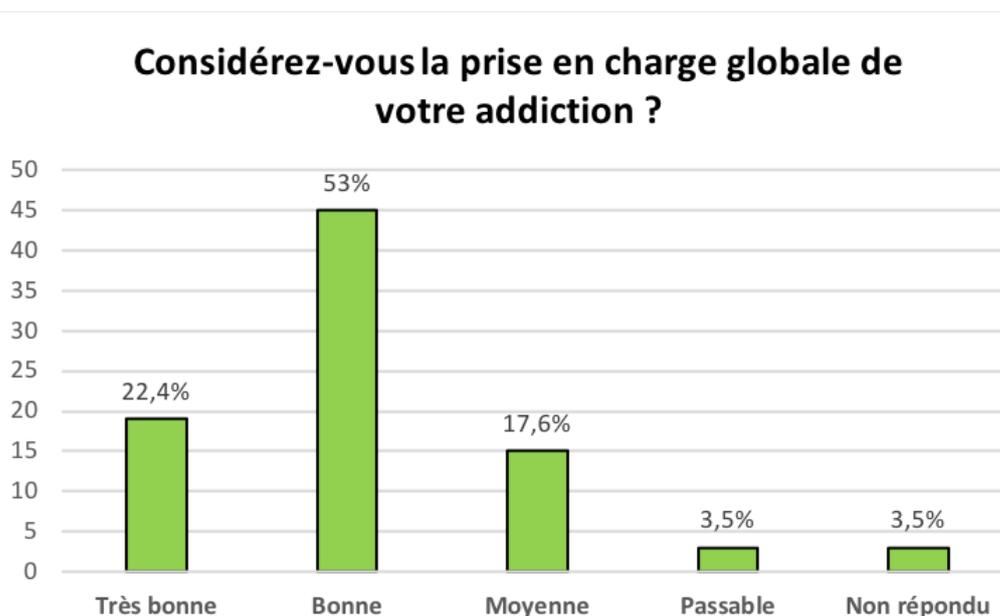


Figure 32 : Évaluation de la prise en charge

D'autre part, les patients ne sont pas désireux d'un livret explicatif sur les TSO et ils jugeraient utile de faire de la prévention en pharmacie sur les risques liés aux différents mésusages. Les figures 33 et 34 sont assez claires sur ces sujets.

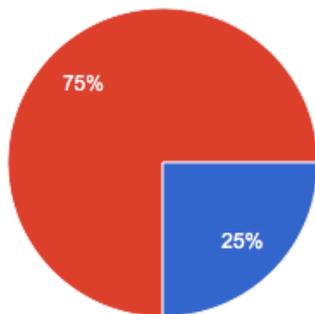


Figure 33 : Aimeriez-vous disposer d'un livret explicatif de votre traitement ?

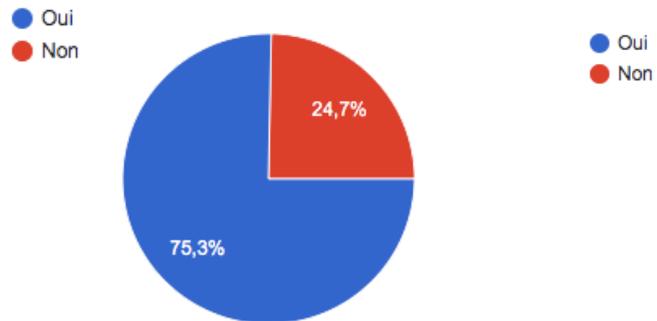


Figure 34 : Pensez-vous utile de faire de la prévention sur les risques dus aux abus et à la mauvaise utilisation de ces traitements en pharmacie ?

Les patients veulent plus de prévention en pharmacie sans qu'elle passe par la simple distribution d'un livret explicatif. D'autres aimeraient accéder à des informations en cas d'oubli de prise de leur traitement ou comment gérer le manque sans rechuter pour autant. Quand on demande ce qu'il manque pour que la substitution soit plus efficace, ils sont 42,4% à demander plus de préventions en règle générale. 31,8% des patients veulent une prise en charge plus ciblée de leurs problèmes.

Enfin et pour conclure cette enquête, la parole était laissée aux patients avec une question ouverte. « Que changeriez-vous à cette prise en charge ? » ; 47 personnes ont répondu « rien », 18 n'ont pas répondu, les autres ont laissé diverses remarques. Voici les propositions qui ont été faites :

- « Des dosages plus précis, des comprimés sécables et une meilleure communication entre médecin et pharmacien, voire que le pharmacien prescrive ces traitements »,
- « Des contrôles plus stricts », « des contrôles de dépistages systématiques »,
- « Plus de suivi », « un suivi plus rigoureux menant à l'arrêt »,
- « Délivrance obligatoire hebdomadaire pour éviter les surdosages »,
- « Une prise en charge plus ciblée pour l'arrêt car seule la diminution est possible »,
- « Toxicité ne rime pas avec violence et délinquance », « changer le regard des gens »,
- « Beaucoup plus de discrétion avec les traitements », « plus de compréhension sans jugements sur le passé »,
- « Plus de dialogues entre les différents soignants »,
- « Une meilleure prise en compte des familles et de l'entourage »,
- « Certains médecins doivent être plus à l'écoute du patient »,
- « La mise en place de réunions, de témoignages et d'explications pour l'arrêt de la substitution », « plus de prévention sur les risques d'abus et d'overdose »,
- « Une délivrance tous les 2 mois, une fois stabilisée depuis longtemps ».

L'avis des patients est très important pour mieux comprendre leurs situations et leurs besoins. D'autres patients ont répondu à ce questionnaire et ont préféré un entretien personnalisé pour mieux s'expliquer, cela a permis de mieux comprendre les enjeux qui se cachent derrière le mésusage des MSO par les patients.

## **3.2. Entretiens avec des patients en TSO**

Certains patients ont laissé leurs numéros de téléphone sur les questionnaires remplis afin de réaliser un entretien téléphonique. D'autres ont préféré avoir un entretien en face à face directement afin de donner plus d'informations et de détails concernant la substitution, la prise en charge et les usages avec les MSO.

### **3.2.1. Méthode**

Dans cet entretien, il est question de revoir le traitement du patient afin de mieux situer la personne. Aussi, le patient a été interrogé sur ses consommations illicites, sur sa pharmacodépendance actuelle puis sur son traitement de substitution. Les thèmes de l'ordonnance en tant qu'outil, de la relation avec les différents soignants et les perspectives d'évolution quant aux mésusages ont également été abordés. L'idée étant de mieux comprendre ce qui a poussé ces patients à mésuser ces médicaments, qui sont prescrits à l'origine pour les aider dans le sevrage des opiacés.

### **3.2.2. Résultats**

Trois personnes ont été vues, deux lors d'un entretien et une par téléphone. Leurs réactions vont dans le sens des résultats déjà exprimés lors de l'enquête dans les officines.

L'une d'entre elles attire notre attention quant à sa consommation illicite et en particulier, celle d'un médicament : la méthadone. Ce patient de 28 ans, qu'on nommera « E. » a accepté de s'exprimer par téléphone sur les débuts de son addiction aux SPA le menant à la consommation de méthadone en gélules provenant du marché noir. Le sujet des différents mésusages que sont l'usage détourné, l'abus et le surdosage ont été détaillés avec ce patient. Tout d'abord, l'addiction a commencé par le cannabis puis la cocaïne par voie nasale. Ensuite, il a commencé à fumer la cocaïne, qu'il considère comme voie d'administration encore plus addictive. Face au syndrome de manque, des connaissances du monde de la drogue lui ont parlé de la méthadone pour pallier. Il a donc essayé, d'autant plus que la méthadone de rue est moins chère que l'héroïne. Par la suite, une consommation non maîtrisée du MSO en gélules par voie nasale occasionnant de multiples surdosages non mortels. A ce moment-là, la représentation du médicament était plus celle d'une drogue par analogie des effets avec les autres opioïdes. Pour s'approvisionner en méthadone, il explique que ce n'est pas très compliqué, il allait voir les personnes les plus précaires et marginales. A Royan, selon lui, aucun produit n'est difficile à trouver. Cependant, la consommation de SPA est coûteuse, surtout lorsque la trajectoire d'usage est celle de la toxicomanie effrénée. Par la suite, l'éloignement de sa famille face à ses consommations, les échecs successifs dans le monde du travail, les relations avec des gens sans intérêts et la pharmacodépendance acquise lui ont fait comprendre qu'il ne pourrait pas continuer ainsi indéfiniment. Il en parle comme d'un électrochoc lors de sa perte de repères. C'est alors qu'il s'est rapproché de son médecin traitant qui pour faire face à l'addiction, l'a incité à prendre un TSO. Ce changement de représentation de la méthadone en tant que drogue de rue à médicament de substitution a eu pour conséquence la modification des doses absorbées et de la voie d'administration utilisée. En effet, l'acceptation d'un protocole permet de cadrer les dosages et posologies des usagers avec un accompagnement et une surveillance accrue. Il le dit encore aujourd'hui : le changement de ses fréquentations, le soutien des soignants, celui de sa famille et de ses amis ainsi que l'encadrement médical lui ont permis de se sortir de cette démarche de *craving*.

Lorsqu'on aborde le sujet des mésusages, il confirme qu'au moins la moitié des patients sont revendeurs ou pratiquent le troc ou se dépannent entre eux. Dans la rue, un comprimé de Subutex® 8 mg équivaut à une gélule de méthadone 40 ou 60 mg et vaut entre 10 et 20€, par rapport à l'héroïne qui coûte entre 30 et 40€ le gramme. C'est moins cher, très accessible et cela permet de pallier au manque. Il insiste même sur le fait qu'une minorité de patients ne sont en réalité, pas dépendant aux opiacés mais arrivent à obtenir des prescriptions de MSO facilement, afin de revendre l'intégralité de leur traitement. En effet, lorsqu'on pose la question de la difficulté d'obtention d'une ordonnance, la réponse est qu'il est facile d'avoir une prescription de BHD par rapport à la méthadone. Certains médecins n'ont aucun scrupule à prescrire des TSO sans remettre en question la pharmacodépendance des patients. Enfin, selon lui, il reste des points à améliorer quant à l'accès aux TSO, il est trop facile pour lui d'obtenir du Subutex® dans le monde médical par rapport à la méthadone pour laquelle tout est cadré et réglementé. La place du pharmacien est importante dans la détection des comportements suspects et surtout dans le lien de confiance et de proximité qui se crée avec le patient en TSO. L'idée de la création d'un binôme référent par patient dans une pharmacie est une bonne chose selon lui, cela permettrait d'augmenter la confiance et les échanges entre patients et pharmaciens. Il affirme ensuite que la mise en place d'un Dossier Médical Partagé (DMP) serait une des solutions pour faire face au *Doctor shopping* et au nomadisme pharmaceutique. Même si aujourd'hui, le mésusage semble être derrière lui, il reconnaît que le retour à des moments de détente et de plaisirs ne se fait qu'après une sorte de deuil de sa vie de consommateur, et cela peut prendre du temps. Il va bientôt passer à la méthadone sous forme de gélules et encore aujourd'hui, il redoute le fait d'être à nouveau confronté à cette gélule, celle qui l'avait fait chavirer bien auparavant.

Une patiente, « L. » 27 ans, a également été rencontrée. Son parcours est différent du précédent, son addiction a d'abord commencé par le cannabis, puis son compagnon de l'époque lui a fait découvrir l'héroïne en occasion festive, le week-end. Il y a eu quatre ans de consommation non contrôlée d'héroïne par inhalation et elle s'est mise à fumer du crack associé à un alcoolisme chronique. Elle n'a jamais pratiqué l'administration de SPA ou de médicament par voie intraveineuse, c'est une barrière psychologique qu'elle ne franchira pas. Par ailleurs, elle a également fait part de son ressenti quant aux traitements de substitution et des effets du syndrome de manque qui sont plus forts qu'avec n'importe quelle autre drogue. Enfin, le thème du mésusage des MSO a été abordé et elle explique qu'elle n'en fait pas sauf quelques surdosages sporadiques. Elle considère la BHD comme un médicament de substitution et non comme une drogue ou un bien de revente. En effet, concernant les chiffres de l'enquête patient sur la revente des MSO au marché noir, elle affirme qu'il y a bien plus qu'un patient sur dix qui vend son traitement ou qui a minima fait du troc. Elle atteste que certains patients n'utilisent pas leurs TSO à des fins curatives mais bien à des fins lucratives ou de « défonce » (comme n'importe quelle autre drogue). Son témoignage permet de confirmer la présence d'un marché noir bien réel et alimenté par les patients eux-mêmes.

Enfin, « T. » est le dernier patient interviewé, il a 30 ans et est actuellement en traitement par la méthadone sous forme de gélules. Pour lui, le mésusage fait partie du passé, il le certifie. En effet, auparavant accroc à l'héroïne, une précarité sociale s'est installée majoritairement due à sa conduite addictive et aux effets que cela implique. Il a commencé à se désocialiser sans devenir marginal pour autant et cela a eu pour conséquences à l'époque : une perte d'emploi, un échec amoureux et le rejet de sa famille. Par la suite, la perte de revenus rendit la consommation de drogue compliquée et était donc devenu concomitante à la revente de celle-ci. Et c'est à ce moment qu'il a été en contact avec les MSO dans le monde de la drogue du fait de son faible prix par rapport à l'héroïne. Pour s'en sortir, il a choisi d'entamer un traitement

de substitution à la méthadone en allant dans un CSAPA. Malheureusement, T. explique qu'à ce moment-là, il était toujours dans une grande précarité et a donc commencé à revendre une partie de son traitement. Rien n'était fixe et cela dépendait entièrement de son ressenti et de ses besoins journaliers. Lorsqu'il avait trop de flacons pour tenir une journée, ceux-ci lui apportaient un revenu pour « rester à flot » et ne pas finir dans la rue. Il confirme ce que L. et E. ont souligné, plus d'un patient en TSO sur dix revend ou fait du troc avec son traitement. Les revenus générés sont non négligeables pour certains comme il semble le dire.

Face aux résultats des questionnaires et entretiens de patients, il est important de comprendre les problématiques et les besoins des pharmaciens. Ainsi, une enquête a également été effectuée auprès des pharmaciens de la CARA.

### **3.3. Enquête auprès des pharmaciens**

Lors de la récupération des boîtes scellées contenant les questionnaires complétés, certains pharmaciens ont accepté de répondre aux questions concernant les TSO. Les mêmes thèmes sont abordés mais avec le point de vue et l'avis des pharmaciens d'officines exerçant dans la CARA.

#### **3.3.1. Méthode : entretien avec questionnaire**

À l'aide d'un questionnaire disponible en annexe 5, l'étude a été effectuée au comptoir ou dans un local avec un entretien d'environ 30 minutes avec chaque pharmacien. Certains ont préféré le remplir et le remettre directement dans la boîte scellée. Plusieurs pharmaciens ont pu être interrogés au sein d'une même pharmacie. Nous allons nous intéresser aux résultats de cette enquête.

#### **3.3.2. Résultats**

La pharmacie ayant refusé de participer à l'enquête de manière générale n'a pas été sollicitée pour cette enquête. Au total, ce sont vingt-et-un pharmaciens qui ont accepté de répondre aux 57 questions de ce questionnaire.

La **première partie** du questionnaire portait sur les généralités autour de la dispensation des MSO. Tous les pharmaciens interrogés ont répondu ne pas avoir de réticence particulière à délivrer ces médicaments sauf un qui l'a justifié par le fait que ces patients sont difficiles à gérer et peu observants. On leur a demandé par la suite ce qu'ils pensaient des SCMR ou « salle de shoot », une majorité précise que c'est une bonne chose en termes de réduction des risques. En revanche, 5 sont contre le justifiant par le côté permissif, comme-ci ça devenait presque « acceptable ». Ensuite, les effets secondaires les plus rapportés avec les MSO ont été la constipation, l'insomnie et le goût désagréable du Subutex®. D'autres ont ajouté l'hypersudation, les migraines, les douleurs abdominales et les nausées parfois accompagnées de vomissements. Cependant, on remarque qu'ils sont 10 pharmaciens à déclarer « aucun ». Quand on se penche sur la connaissance qu'ont les pharmaciens de l'alcool et de son interaction avec les MSO, les réponses sont partagées. Un peu moins de la moitié n'a pas donné d'éléments de réponses, beaucoup connaissaient les effets déprimeurs même si au final six ont évoqué les effets sur le métabolisme hépatique.

De manière générale, les pharmaciens sont un peu moins de la moitié à se dire satisfaits des résultats obtenus avec les TSO en mettant en avant le bénéfice social des traitements. L'autre moitié exprimant le fait que certains patients ne sont pas dans une démarche réelle de soin, alimentant un trafic sans pour autant pouvoir le prouver. D'autres ont insisté sur le fait qu'avec la méthadone, les patients sont plus cadrés et donc plus stables. Ensuite, certains ont dit que les temps de traitement étaient trop longs et la non dégressivité rapide des doses était perçue presque comme un échec thérapeutique.

Quand on demandait la réelle différence entre l'Orobupré® et le Subutex®, deux tiers des pharmaciens ne la connaissaient pas. Le restant l'expliquant par une différence de galénique sans rentrer pour autant dans les détails. Enfin, près de 9 pharmaciens sur 10 trouvaient que la formation à la faculté n'était pas suffisante. Certains ont déclaré même être demandeur de formations supplémentaires sur le sujet pour être plus informé et mieux réagir.

La **deuxième partie** concernait plus sur le patient lui-même et l'acte de délivrance. On demandait à chaque pharmacien de détailler quels sont les MSO des patients actuellement en cours de traitement. D'après les réponses rapportées, un tiers est traité par méthadone et les deux tiers par la BHD dont 4 fois plus par le Subutex®. On apprend qu'au cours des douze derniers mois, seulement trois personnes n'ont plus eu de délivrance de ces médicaments. Ce sont surtout des abandons multiples plutôt que des arrêts validés médicalement.

À partir des réponses, les anxiolytiques sont la classe de médicaments le plus souvent associés aux MSO sur les prescriptions, puis viennent les hypnotiques, les antidépresseurs et les neuroleptiques. Des laxatifs et des médicaments de sevrage alcoolique sont également délivrés. L'avis des pharmaciens était aussi sollicité sur les avances de traitement ainsi que les dépannages occasionnels, un tiers n'en pratique pas. Quatre pharmaciens trouvent cela trop fréquent et trop facile pour au final, toujours en obtenir. Nous demandions ensuite si les agressions verbales ou physiques sont monnaie courante dans la dispensation de cette classe médicamenteuse ; la majorité s'est déjà fait malmener au comptoir une ou deux fois mais aucune agression physique n'est rapportée.

Par la suite, on leur demandait s'ils avaient une relation de confiance avec leurs patients respectifs. Six pharmaciens ont avoué que non et cinq ont annoncé que ce n'est pas le cas avec tous les patients. Les autres, soit près de la moitié, ont affirmé la proximité qu'ils ont avec ces patients. Au sein d'une même pharmacie, l'avis de deux pharmaciens confrontés nous montre que la réponse n'est pas la même sur cette question du tissage d'un lien avec le patient. Aussi, la délivrance est effectuée par le pharmacien et/ou les préparateurs dans la grande majorité des officines, dont certains avec contrôle avant délivrance. Pour 4 autres pharmacies, seul le pharmacien est en contact et dispense les MSO.

Enfin, il était intéressant de savoir si les UDVI déposaient les seringues usagées dans des pharmacies quand on sait que plus de 27 000 Stéribox® sont délivrées par les officines en Charente-Maritime.(39) Malheureusement, aucun patient ou UDVI ne ramène ses seringues. Ajoutons que lorsqu'on demandait aux pharmaciens s'ils proposaient un container DASRI pour les seringues usagées, seulement cinq le faisaient. Les autres se justifiaient tout simplement car leurs patients sont stables et n'utilisaient pas cette voie d'administration. Pour d'autres, c'est un sujet délicat à aborder, cela sous-entend le mésusage du MSO et il y a une certaine retenue à aborder ces pratiques. Pour d'autres, c'est impensable. Le médicament est indiqué uniquement par voie orale donc à quoi bon proposer un container de collecte. Pour finir cette partie, il était demandé si un patient avait fréquemment de la Fucidine® ou équivalent générique de prescrits. Pour 3 pharmaciens, un patient en substitution a en effet eu un antibiotique local régulièrement. Certains n'ont pas compris la finalité derrière cette question.

Par ailleurs, la **troisième partie** traitait de la relation médecin-pharmacien et de celle avec les patients. Neuf pharmaciens sur dix ont une bonne relation avec les prescripteurs, seul un a déploré le fait de n'avoir aucune interaction avec le médecin. Notons justement que tous les pharmaciens interrogés communiquent avec le médecin dès qu'ils perçoivent quelque chose d'anormal chez le patient ou sur l'ordonnance. En revanche, plus de la moitié des pharmaciens n'appellent pas le médecin si l'un de leurs patients achètent une Stéribox®, pour certains évoquant des raisons de confidentialité et de respect. Toutefois, lorsque l'on sonde les pharmaciens si les médecins les avertissent d'un changement de posologie ou de traitement, plus de la moitié regrette que non. Pour d'autres, en partie seulement, et plus souvent avec la méthadone qu'avec les traitements de BHD. Pour plus de la moitié, les ordonnances de TSO proviennent de médecins généralistes. En revanche, on note que près d'un tiers des pharmaciens interrogés rencontrent les médecins prescripteurs en réunion à propos des patients en TSO. Le plus souvent de manière semestrielle.

Ainsi, quand on demandait ce qu'ils pensaient d'une réunion interprofessionnelle trimestrielle, la majorité a déclaré qu'il serait prêt à y assister.

Enfin, la parole était laissée aux pharmaciens afin d'identifier ce qui pose potentiellement problème dans la relation patient-pharmacien. Le problème de la confiance revient le plus, d'autres parlent d'un manque de communication menant des amalgames et qu'il faudrait plus de compréhension des deux côtés. Pour quelques-uns, il n'y a pas de problèmes particuliers avec leurs patients car les bases ont été posées dès le début de leur traitement.

Dans la **quatrième partie**, il était question de mésusage des TSO du point de vue du pharmacien en tant qu'acteur et professionnel de santé de proximité. Parmi les médicaments qui revenaient le plus quand on parlait d'usage détourné avec les pharmaciens, on retrouve les TSO bien entendu mais aussi le zolpidem, l'alprazolam et le bromazépam. Ensuite, près d'un quart d'entre eux ont eu connaissance de la prise fractionnée volontairement par le patient. Résultat identique avec la question de la connaissance du surdosage ou d'épisodes de surdosages chez leurs patients. Notons que, près d'un tiers ont eu connaissance de la revente de MSO en échangeant avec leurs patients. Également, lorsqu'on leur demandait s'ils avaient eu connaissance d'une voie d'administration différente de la voie orale, treize pharmaciens ont déclaré que oui. L'injection restant d'ailleurs la réponse la plus citée, devant la voie nasale. Enfin, face à cette réalité d'usage détourné, seul quatre pharmaciens font de la prévention lors de la délivrance de MSO. Certains ont évoqué le fait de ne pas le faire car leurs patients sont stables, selon eux, d'autres sont découragés de le faire ou manquent de temps. Parmi tous les interrogés, deux disposaient de livrets explicatifs sur les addictions et les SPA.

Par ailleurs, la grande majorité des pharmaciens pensent que l'ordonnance est un bon support malgré le fait que certains voient ce moyen relativement falsifiable. En effet, plus d'un pharmacien sur trois a déjà été confronté à une ordonnance suspecte. Tous d'ailleurs ont certifié contacter le médecin prescripteur dans tous les cas et pour la plupart, ils le signalaient aussi aux autorités (ARS, CEIP ou à l'Ordre des pharmaciens). À noter qu'aucun pharmacien ne faisait partie du réseau sentinelle de l'enquête OSIAP.

Pour la **dernière et cinquième partie**, nous cherchions à savoir quelle était l'opinion des pharmaciens sur les évolutions potentielles de l'acte de dispensation, en général, quand il s'agit des TSO. La première requête était de savoir s'ils étaient prêts à s'entretenir avec le patient dès la première délivrance de MSO ou chronologiquement différé de l'entretien déjà effectué avec le médecin. Trois pharmaciens sont contres ces entretiens, les autres sont partagés entre le faire directement lors de la première délivrance ou le différer d'un mois afin de ne pas surcharger le patient d'informations.

Quatre personnes sur cinq consultées aimeraient bien avoir un livret explicatif plus spécifique à la dispensation des MSO à remettre au patient lors de la primo-prescription ou lors d'un entretien différé.

Certaines pharmacies le faisaient déjà, cinq pharmaciens ne préfèrent pas créer un binôme référent au sein d'une même pharmacie. Cela dit, la création de protocoles de délivrance, de primo-entretien, de suivi est contestée par un quart des répondants.

Également, quatre pharmaciens ont estimé que la rémunération est en accord avec le temps passé pour tout l'acte de dispensation. Les autres étaient plutôt favorables à l'élaboration d'un honoraire plus spécifique aux MSO, aux médicaments stupéfiants et les assimilés plus généralement. Réponse comparable quand on parle de la mise en place du DMP pour les patients ayant des MSO. Aussi, la valorisation des interventions pharmaceutiques (IP) lors d'un refus de délivrance était plutôt bien perçue tout comme la création d'une base de données nationales permettant la création d'une liste de médicaments à risque de mésusages et d'abus. La majorité confirmant la volonté d'une liste éditée tous les six mois, par exemple.

Déjà présentes au Québec(160), la mise à disposition de fiches thématiques pour le repérage et la conduite à tenir face aux patients dans le cadre d'un mésusage était plutôt bien vu par les deux tiers des pharmaciens. A part deux, tous étaient favorables à ce que le Suboxone® soit plus prescrit afin de limiter le mésusage du médicament. Aussi, certains avançaient l'idée de nouvelles voies d'administration comme les dispositifs transdermiques, le spray nasal ou en injection. Cependant, trois pharmaciens seulement pensent connaître les « bonnes pratiques d'injection » quand on leur demande.

Enfin, l'avant dernière question proposait aux différents pharmaciens de s'exprimer sur les différents points à développer ou améliorer pour la prise en charge générale. Plusieurs choses sont à retenir comme la proposition de la mise en place d'un carnet de liaison ou de suivi du patient pour avoir connaissance de ses divers rendez-vous, par exemple. Un autre professionnel demandait plus de communication entre les acteurs de santé en général et surtout de la part des médecins dès lors d'un changement de posologie par exemple. D'autres réclamaient la mise en place d'une aide psychologique plus importante et plus régulière pour ces patients. Une aide à la communication et à la psychologie pour les pharmaciens seraient une bonne chose selon certains. Le manque de prévention a été rappelé par l'un des pharmaciens. Pour finir, tous pensaient qu'il ne manquait aucune question à ce questionnaire.

Parallèlement aux différentes réponses de ce questionnaire, il a pu être possible de rencontrer une personne ayant une vision différente de celle des soignants. En effet, nous allons voir le point de vue de M. Pascal Richard.

### **3.4. Rencontre avec l'un des représentants du Réseau Addiction Poitou-Charentes (RAP)**

M. Pascal RICHARD, délégué de santé publique au Réseau Addictions Poitou-Charentes (RAP), a été rencontré durant les différentes enquêtes. Il affirme que la prise en charge de ces patients est plus complexe qu'on ne le pense. Cela ne se résume pas au fait de donner un comprimé à un patient pour sevrer cette personne et se diriger vers une diminution

des doses puis un arrêt de la consommation d'opioïdes. Pour lui, l'addiction est souvent une conséquence d'une fragilité de l'individu. Cette fragilité peut venir d'une enfance difficile, d'une fragilité dans la personnalité, d'une fragilité psychiatrique où l'être incompris se tourne vers les drogues pour oublier, performer ou s'intégrer dans un groupe d'individu où souvent il ne sera pas jugé. Ainsi, il est important de bien comprendre les trajectoires d'usages et les représentations actuelles du patient à propos de ces pratiques.

L'idée est donc d'identifier ces fragilités et de travailler dessus par une approche pluridisciplinaire : à la fois médicamenteuse mais pas seulement, elle serait inefficace si la personne n'était pas encadrée. Il faut une aide pharmacologique associée à une prise en charge médico-sociale (psychologique et de réinsertion par exemple). Il faut identifier si la personne est dans une démarche de sevrage et pour quelle raison afin de vraiment comprendre ses motivations et donc travailler dessus.

Ainsi, pour mieux identifier la démarche du patient au comptoir, M. Richard recommande de poser une question simple : « Pensez-vous encore au produit ? ». De cette interrogation, on va pouvoir mieux comprendre le parcours du patient et donc adapter au mieux la prise en charge. En effet, si le patient répond affirmativement à cette question, on peut se demander pourquoi, s'il consomme encore cette SPA ou non en plus du TSO et si oui, comment. Par exemple, on peut engager une conversation qui peut aboutir à délivrer un container de collecte des déchets à risque infectieux si la personne utilisait la voie intraveineuse auparavant. On peut ensuite se demander quels arguments seront aversifs pour changer ce comportement déviant.

Selon lui, les professionnels de santé devraient plus s'intéresser à la raison qui les ont poussés à consommer des SPA et à la posologie du traitement. En effet, il faut trouver la bonne posologie qui permet d'éliminer cette envie irrépressible et irrésistible de consommer (aussi appelée « *craving* »). En effet, si le « *craving* » est contrôlé par le MSO, le patient n'aura plus envie de consommer d'autres SPA à côté. Une fois cette étape passée, le sens de la substitution peut changer pour le patient, le médicament pourra être alors vu comme un partenaire thérapeutique dans le retour à l'équilibre d'une vie « normale ». Ce changement de représentation dans la tête du patient se répercute sur ses comportements et le mode d'administration du MSO, diminuant ainsi son mésusage.

Il peut être parfois difficile de retrouver une vie sociale normale après avoir « tiré » sur le système dopaminergique autant de temps, il faut se réhabituer afin de conserver la démarche de substitution et l'arrêt des consommations à risques. Ces propos rejoignent ceux de M. E. concernant les moments de détente et de plaisir.

Suite aux résultats obtenus, il convient de confronter l'avis des patients à celui des pharmaciens notamment sur les principaux effets secondaires ressentis et rapportés au comptoir, par exemple. Ainsi, dans cette prochaine partie, nous interpréterons les résultats des différentes enquêtes et nous en dégagerons donc des perspectives d'évolution.

## **4. DISCUSSIONS ET PERSPECTIVES**

L'étude menée était composée de deux enquêtes : l'un avec les patients et l'autre avec les pharmaciens. Parmi les questions posées, certaines ont été posées aux deux protagonistes. Nous allons donc pouvoir comparer les avis. Nous avons également abordé des sujets plus complexes comme des questions propres à l'évolution du rôle de pharmacien et comment les patients percevraient ces changements.

Nous allons pouvoir comparer et confronter les réponses des enquêtes aux données bibliographiques et épidémiologiques. Cependant, il faut noter que la fiabilité des résultats peut être remise en cause. La méthode déclarative employée pour récolter les résultats ne peut être vérifiée du fait de l'anonymat des questionnaires. D'autre part, un quart de la population ayant un TSO dans la CARA a répondu à ce questionnaire. Plus de participants auraient affirmés encore plus les résultats présentés.

Le profil type du patient ayant un TSO, d'après les résultats de l'étude, est un homme qui a entre 36 et 50 ans. Titulaire d'un baccalauréat professionnel (ou équivalence : CAP, BEP), il vit chez lui et n'a pas de comorbidité particulière. C'est un ex-consommateur d'héroïne, fournie par un revendeur en général et qui se servait de cette SPA depuis environ 9 ans comme d'un échappatoire pour oublier ses problèmes. La prise en charge médicale vient d'une décision personnelle, il prend du Subutex® et des anxiolytiques depuis 8 ans. Il déclare avoir déjà été en surdosage mais n'en abuse pas, il le prend par voie orale. Il ne fractionne et ne revend pas son traitement.

### **Population en TSO et les MSO**

Lorsqu'on s'intéresse au sexe des patients de l'étude menée, nous avons 62 hommes, soit 72,9%. En 2019, dans le tableau de bord de l'OFDT, on apprend que près des trois quarts des bénéficiaires d'un remboursement de MSO sont des hommes. Nos données sont donc en adéquation avec les statistiques globales des usagers présentées par l'OFDT et des enquêtes : l'OPEMA (28% de femmes en 2018) et l'enquête UTOPIA (77% d'hommes en 2015). On peut affirmer que la population ayant un MSO est majoritairement masculine. (19,38,48)

Aussi, quand on se focalise sur la répartition des âges des patients, on obtient : le groupe « 36-50 ans » représente 54,12% des sujets, les « 15-35 ans » représentant 22,35% et les plus de 50 ans : 23,53%. Ces résultats sont également en adéquation avec les chiffres de l'OFDT où en 2017, l'âge moyen des bénéficiaires d'un MSO était de 40,6 ans. (38) L'étude OPEMA relate un âge moyen à 41,3 ± 12,2 ans. (19) La même année, les personnes de moins de 35 ans représentent un peu moins du tiers des bénéficiaires de MSO en ville d'après l'OFDT, ici elle ne comprend que 22,35% des participants.(38) Pour être plus précis dans l'estimation de la moyenne d'âge dans l'étude, il aurait fallu demander l'âge des patients directement afin de comparer de moyenne à moyenne. Le choix de tranches d'âges plutôt que l'âge réel des patients s'est fait dans un souci de confidentialité et de rapidité dans la saisie des réponses. La population en TSO vieillit, c'est ce qu'affirme l'OFDT en 2019.(38) D'une part, par l'instauration de TSO à un âge plus élevé et d'autre part, on peut supposer que l'accès au médecin prescripteur de TSO se fait plus tardivement, étant donné que les MSO sont déjà présent dans la rue. Notons qu'en 2016, la moyenne d'âge de la CARA est de 49 ans ; 42,4% de la population avait 60 ans et plus.(161) Ces données peuvent avoir une incidence sur l'âge des patients en TSO résidents ici. Enfin, on peut penser qu'il s'agit tout simplement de la poursuite de leurs traitements au long cours. L'OFDT estime que 41% des patients ont toujours

un MSO prescrit 6 ans après l'initiation d'un traitement. Dans notre étude, 44 patients ont un MSO depuis 6 ans et plus, soit 54,32%. Étant donné que nous n'avons pas la moyenne d'âge des patients questionnés, nous ne pouvons pas savoir si cette différence de durée de traitement est liée à l'âge.(38)

D'autre part, dans l'enquête OPEMA de 2015(19), on apprend que 16% des sujets inclus ont une scolarité de niveau primaire et un niveau secondaire dans 67% des cas. Dans notre étude, on observe que le niveau primaire représente 16,5% des sujets, le niveau secondaire 70,6% et 11,9% ont un diplôme d'étude supérieur. Ainsi, les niveaux d'études des populations inclus dans les différentes études se rejoignent et on peut en déduire que les deux tiers des patients rencontrés ont un niveau type secondaire. Également, dans cette même enquête OPEMA, 87% disent avoir un logement stable. Quand on regarde au sein des CSAPA, d'après les données RECAP de 2017 (143), seulement 57% ont un logement durable indépendant. Dans notre étude, ce chiffre s'élève à 89,4% en considérant la réponse « Chez vous » comme lieu de résidence stable. Ainsi, selon le lieu de collecte des données, les résultats peuvent varier en fonction du degré de précarité. En effet, les CSAPA regroupent peut-être un nombre supérieur de patients en situation de plus grande précarité que ceux inclus dans l'étude OPEMA, qui concernent les patients ayant vu un médecin généraliste. On peut également supposer que l'accès au logement sociaux est meilleur dans la CARA par rapport à d'autres communautés d'agglomération. On a 2,5% de logements sociaux dans la CARA en 2012 alors que ce taux s'élève à 6,9% en moyenne en France en 2008.(162,163) Il n'y a alors pas de lien avec l'accès au logement, les patients en TSO de la CARA ont une meilleure situation que le reste des patients en TSO en France.

À propos de comorbidités, 52% des sujets ont une comorbidité psychiatrique (dont 61% de troubles anxieux et dépressifs) selon l'OPEMA.(19) Nous avons abordé ce thème dans les questionnaires mais pas de manière suffisamment précise pour bien identifier les troubles psychiatriques. On compte dans notre étude 16 patients avec des troubles dépressifs sur 19 personnes déclarant avoir des troubles psychiatriques divers, soit 22,4%. Chiffre bien en deçà malgré que les troubles dépressifs soient la première comorbidité observée dans le groupe d'étude. Enfin, on remarque qu'aucun patient n'a parlé d'insomnie chronique. L'OFDT confirme la tendance en estimant que les patients ayant un MSO, ont eu des remboursements d'antidépresseurs 3,6 fois plus souvent que la population générale, à âge et sexe contrôlés. (38) Lorsqu'on compare avec les traitements annexes coprescrits pour les patients de notre étude : 22,4% ont des anxiolytiques, 8,2% ont des hypnotiques, 9,4% ont des antipsychotiques et 3,5% ont des antidépresseurs. D'après le RECAP de 2017 (143), 66,3% des personnes ont des anxiolytiques, 37,8% ont des antidépresseurs de prescrits et des hypnotiques et neuroleptiques dans plus de 30% des cas. Ainsi, on remarque d'une part que nos chiffres sont en dessous des statistiques des autres études et d'autre part, que les statistiques renforcent l'idée que les patients dépendants aux opiacés sont fragiles sur le plan psychiatrique. Ainsi, on peut penser que certains patients n'ont rien notifié soit parce qu'aucun diagnostic n'a été posé, soit par omission volontaire ou involontaire de leur part. Il faudrait alors parcourir et confronter les historiques de traitements délivrés par patient avec les réponses de l'étude.

Par ailleurs, une question a été mal interprétée lorsqu'on aborde le sujet des débuts de l'addiction. En effet, certains patients sont polyconsommateurs de SPA et de fait, il devient difficile d'identifier une seule substance en cause. De plus, le marché de rue offre beaucoup de spécialités à base d'opioïdes comme nous a confirmé M. E. : codéine, sels de morphine, BHD, méthadone et fentanyl par exemple. Néanmoins, l'héroïne reste citée par 60% des patients comme SPA responsable de leur addiction. L'OPEMA (19) confirme cette donnée en affichant

l'héroïne dans 68% des cas d'addiction aux SPA. En moyenne, nos patients ont consommé des SPA durant 9,65 ans en moyenne avec des extrêmes allant d'un an à plus de vingt ans. Lorsqu'on se penche sur les raisons de ces consommations, on observe qu'elles sont dans plus de deux tiers cas liées aux sensations procurées ou afin d'oublier les problèmes. On peut donc rapprocher ces consommations à de l'automédication psychique (Organigramme 1) aux vues des différents troubles psychiatriques évoqués ou à de l'usage type toxicomanie afin de ressentir les effets positifs des SPA. Aussi, si l'on considère le nombre de patients ayant cochés tabac comme étant des fumeurs avant d'entrer dans un protocole de traitement TSO, alors ils sont 71,8%. L'OPEMA (19) annonce quant à elle, 81% des sujets inclus sont consommateurs de tabac alors que le RECAP (143) affiche que 62,4% fume du tabac. L'alcool a été citée de nombreuses fois dans notre enquête mais sans connaître la fréquence et la quantité ingérée, il est alors difficile de parler de dépendance. Ainsi, on remarque dont que la population interrogée est dans l'addiction depuis plusieurs années, en partie due à l'héroïne tout en y associant des polyconsommations comme la cocaïne, le tabac et l'alcool. Il est donc d'une importance cruciale de savoir quels SPA ont été consommées et pour quelles raisons, afin de pouvoir optimiser la prise en charge autrement que par la prise en charge médicamenteuse de l'addiction à l'héroïne seule.

Enfin, arrêtons-nous sur les raisons qui ont poussé les patients à entrer dans une démarche de soin. Le RECAP (143) estime que 63% des patients qui ont franchi la porte d'un CSAPA viennent de leurs propres initiatives ou de celle des proches. Dans notre étude, on compte 70,6% de patients ayant pris personnellement la décision d'entamer un TSO. Si on ajoute la proportion de patient traités à l'initiative de la famille, des proches et/ou des amis, on obtient en tout 91,8% de patients concernés. Cette différence est due au nombre de patients commençant un TSO par décision personnelle chez le médecin généraliste et donc ne figurant pas dans les statistiques RECAP. En revanche, il convient de dire que la majorité des patients prenne conscience des problèmes sanitaires et sociaux engendrés par l'addiction aux opiacés, et de fait, viennent d'eux-mêmes consulter. Les injonctions judiciaires de traitement ne représentent que 7,9% des patients en CSAPA (53) alors qu'ici, c'est presque le double avec 12,9%.

Aussi, l'OFDT (38) révèle que la BHD a été les MSO les plus remboursé avec 61% des bénéficiaires et 38% des bénéficiaires ont reçu de la méthadone (dont 57% sous forme gélules et 30% en sirops). Enfin, le Suboxone® n'a été dispensé que pour 5% des patients en TSO. Si l'on compare avec les résultats de notre étude, on a : 47,1% des patients ont de la BHD, 50,5% de la méthadone (70% en gélules et 30% sous forme sirop) et 2,4% avec le Suboxone®. D'après l'OPEMA (19), 42% des sujets vus pour un motif lié à un abus ou une dépendance aux MSO ont eu de la méthadone (55% en gélules et 45% en sirops), 53% sous BHD et 4% reçoivent du Suboxone®. On observe ainsi qu'une plus grande part de personnes traitées par la méthadone gélules par rapport aux nombres de personnes ayant du Subutex® ou équivalents. Cela est peut-être dû à la stabilité des patients en traitement ayant initié le traitement par méthadone sirop et qui sont stables depuis longtemps, justifiant la forme galénique en gélules. On peut aussi supposer que des patients ont initié avec un nouveau protocole à base de méthadone pour cause de mésusage avéré avec la BHD par exemple, et ce, plus localement qu'ailleurs. Le tableau de bord des TSO de l'OFDT confirme cette tendance.(38) En effet, en 2017 la part de méthadone gélules représente 56,8% alors que la forme sirops n'est délivré qu'à 30,7%. En 2011, c'était la situation inverse, la forme sirop était majoritairement dispensée. L'OFDT atteste que les initiations de traitement sont presque trois fois plus fréquentes avec la méthadone qu'avec la BHD en CSAPA. Ainsi, il faudrait savoir qui a initié le TSO pour chaque patient pour vérifier s'il y a une corrélation avec la répartition de TSO délivrés au sein de la CARA.

De plus, dans nos deux enquêtes, nous avons demandé s'ils souhaiteraient une nouvelle forme galénique parmi le panel de formes galéniques déjà présents. En effet, les patients ont exprimé la volonté d'une forme galénique privative que certains ont retranscrits par « non-sniffable ». D'autres évoquent des sprays buccaux ou des dispositifs transdermiques pour le côté confidentiel et la facilité de prise. Dans le groupe des pharmaciens, même constat. Il s'agit de mieux coller aux usages des patients et pour certains, l'injection reste le mode d'administration principal. Ainsi, dans une démarche de réduction des risques de nouvelles formes galéniques vont apparaître. C'est en tout cas ce que l'ANSM annonce en juin 2018 dans un communiqué sur l'évolution de la prise en charge médicamenteuse des troubles liés aux opioïdes. (164) On y apprend pour la BHD l'arrivée sur le marché de l'Orobupré® depuis fin 2018. L'accord d'AMM pour une solution injectable sous-cutanée de BHD à libération prolongée a été notifié le 20 septembre 2018 (165), c'est le Buvidal® (CAM2038).(166,167) D'autres dossiers sont en examen d'AMM pour la même forme galénique : Indivior®, Sublocade®. Ce serait des solutions administrées par voie sous-cutanée de façon hebdomadaire ou mensuelle. La commission des stupéfiants et des psychotropes de l'ANSM a en effet donné un avis favorable à la mise à disposition de BHD injectable d'action rapide.(164) Cette décision a un double objectif : celle de la RdRD lié à l'injection de comprimé de BHD et celle de substitution aux opioïdes. Cette forme galénique vise surtout les usagers injecteurs de BHD ou d'autres opioïdes et/ou dépendant à l'injection. Pour autant, aucun dossier d'AMM n'a été déposé pour une forme injectable à action rapide de BHD pour le moment. On peut le voir comme une approche « d'entrée dans le soins » et de « réduction des risques ». (168) Aussi, il est question d'un implant de BHD : Probuphine®. Actuellement évalué au niveau européen, il s'agirait de 4 implants sous-cutanés ne délivrant pas plus de 8 mg de BHD pendant 6 mois.(164,169) Concernant les médicaments à base de BHD et de naloxone, un nouveau médicament, pas encore commercialisé mais disposant de son AMM, devrait faire son apparition. Il s'agit de Zubsolv® (170,171) avec plusieurs dosages différents offrant un confort dans la diminution des posologies journalières. On rappelle que le taux de pénétration du Suboxone® reste faible et leur efficacité en termes de réduction des risques reste discutée. (172)

Ces évolutions dans la forme galénique de MSO ne peuvent que renforcer l'adhésion aux traitements de la part des patients, où le médicament répond plus spécifiquement aux besoins et aux usages de chacun. On peut aussi s'attendre à ce que ces MSO s'adressent à plus d'usagers ou à une autre classe d'usagers de SPA, augmentant ainsi l'incidence de la prise en charge de l'addiction aux opiacés. Plus largement, la diversification des formes galéniques permet de mieux répondre aux mésusages des MSO déjà existants et cela réduit les risques de surdosages et de complications infectieuses.

### **La relation entre les patients et les professionnels de santé**

Nous avons pu avoir une idée des interactions qui existent entre les différents protagonistes par le biais de nos questions. Que ce soit entre le pharmacien et le médecin, le médecin et le patient et le patient avec son pharmacien. Bien qu'il y ait plus de 97% des patients qui sont satisfaits de leurs relations avec le médecin et le pharmacien, une chose ressort : c'est le manque de communication. En effet, il y a une différence entre les effets secondaires constatés par les pharmaciens et ceux décrits par les patients : sueurs abondantes, fatigues, insomnies, diminution de la libido, xérostomie et constipations notamment. Ils sont seulement 24,7% des patients interrogés à n'avoir aucun effet secondaire au traitement. Quand on regarde la réponse des pharmaciens sur ce sujet, ils sont presque un sur deux à n'avoir pas eu

connaissance de ces effets secondaires. Cela se confirme quand on regarde les réponses des voies d'administration utilisées pour le TSO. Les patients ont déjà ou continuent à prendre leur traitement autrement que par voie orale pour 34 personnes. Alors qu'à peine plus de la moitié des pharmaciens a déclaré être au courant de certaines pratiques.

Aussi, lorsqu'on demande aux pharmaciens s'ils proposaient un container de collecte DASRI pour les seringues usagées, seulement cinq (24%) le faisaient. Les autres ne le faisaient pas car pour certains, il est impensable de proposer un container de collecte de seringue pour des patients se substituant avec un médicament pris par voie orale. Pour autant, 5 patients ont avoué jeter le tout aux ordures ménagères. D'autres soulignent que ces sujets sont délicats à aborder pour les pharmaciens. Ils sont d'autant plus difficiles à évoquer lorsque le pharmacien n'a pas connaissance des pratiques d'usages de son patient. Le partage d'expériences et les échanges passent aussi par le tissage d'un lien de confiance avec le patient. Malheureusement, ce n'est pas le cas avec tous les pharmaciens, la moitié des praticiens interrogés n'ont pas confiance ou du moins partiellement dans leurs patients. Ce problème de confiance peut mener à un manque de communication dû à des généralisations sur cette population : « menteurs », « charmeurs », « profite du système ». Côté patient, certains ont avoué s'être sentis jugés par le corps médical comme « délinquant », « toxicomane ». C'est un problème qui nuit surtout à ceux qui respectent les protocoles de soin.

Enfin, même s'il n'y a que 25% de taux de réponses, ce questionnaire a été très bien accueilli par les patients et les pharmaciens. Quelques pharmaciens ont pu grâce aux questionnaires entamer une vraie discussion et échanger à propos des pratiques liés au TSO. Aussi, de nombreux patients ont ajouté des notes annexes aux questions afin de donner plus de détails. D'autres ont même laissé leurs numéros de téléphone afin que l'on puisse rentrer en contact avec eux pour s'expliquer ou s'étendre sur certaines problématiques. On en déduit qu'il y a une volonté d'être écouté et de dialogues chez certains patients. Ainsi, on peut penser que la communication est un outil pour changer et faire évoluer les représentations de chacun afin de lier une relation de confiance solide et de fait, d'améliorer la prise en charge de chacun des patients.

Bien qu'entre les professionnels de santé les relations soient bonnes, il apparaît quand même un manque de communication. En effet, les pharmaciens communiquent facilement avec les médecins dès qu'ils perçoivent quelque chose d'anormal chez le patient. En revanche, plus de la moitié des pharmaciens regrettent que le prescripteur ne les appelle pas pour un changement de posologie ou une initiation de traitement par exemple. Les pharmaciens ont souvent des interactions avec les médecins pour les patients ayant des prescriptions émanant de l'antenne locale du CSAPA Synergie 17. Or, pour les ordonnances de médecins généralistes, souvent la communication entre les soignants n'a pas lieu.

Face à ce problème encore d'actualité, des recommandations ordinales de pratiques en matière de prescription et de dispensation des médicaments de substitution aux opiacés ont été signées en octobre 2017 et insistent sur la communication ; « La concertation, le dialogue, entre médecins et pharmaciens doivent être systématiques :

- Pour chaque patient lors de la première ordonnance ;
- À chaque fois que le patient n'est pas connu ;
- À chaque fois qu'il y a modification des doses ou chevauchement ;
- Devant toute difficulté ;
- Et aussi souvent que nécessaire au cours du suivi. » (173)

Ainsi, pour augmenter la communication entre tous les acteurs de soins, on demandait aux pharmaciens leurs avis quant à une réunion interprofessionnelle locale. Peu d'entre eux le faisaient déjà mais plus de la moitié des pharmaciens sont favorables. En effet, cela permettrait d'aborder le cas de patients dont la prise en charge nécessite une attention particulière et un échange d'informations concernant le patient et ses pratiques. Cela permettrait de réellement fonctionner en réseau et en partenariat avec un addictologue ou une structure spécialisée en addictologie, sur lesquels ils peuvent s'appuyer en cas de difficulté. (173)

Enfin, une solution simple est envisageable et mériterait d'être testée localement, celle de la mise en place d'un carnet de liaison propre à chaque patient. C'est un pharmacien qui a avancé cette idée. Un carnet comprenant les documents importants attestant des différents droits à la santé, les rendez-vous effectués et ceux à venir notamment, pour permettre un meilleur suivi. Un problème d'adhésion peut restreindre la distribution de carnets de suivi, certains patients peuvent y voir une sorte de dépendance sociale (au sens de privation de liberté), un « flicage » de ce qu'ils font. On peut également imaginer un format numérique type plateforme ou application sécurisée, où médecins et pharmaciens échangeraient à propos d'un patient en particulier, par le biais de « fiches patients » individualisées. On y retrouverait les différents rendez-vous avec les soignants et on pourrait échanger de manière efficace et confidentielle sur un changement de posologie, un chevauchement ou un changement dans le moral et la motivation du patient par exemple.

L'un des liens physiques entre le médecin prescripteur et le pharmacien reste l'ordonnance où les prescriptions sont rédigées. Durant notre étude, nous nous sommes posés la question si l'ordonnance était encore un bon support. Tandis que les patients ont répondu majoritairement oui à 88,2%, certains ont avancé l'idée que c'était facilement falsifiable. Les pharmaciens sont du même avis. Cinq patients, soit 6,1%, l'ont déjà fait pour différentes raisons dont une en particulier : en revendre une partie. Du côté des pharmaciens, ce sont plus d'un tiers d'entre eux qui ont déjà été confronté à une ordonnance suspecte. L'ANSM surveille ces pratiques grâce au dispositif OSIAP. L'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateurs d'Abus Possible) de 2017 a collecté 1295 ordonnances suspectes et on apprend que 66% des ordonnances suspectes étaient falsifiées, c'est à dire photocopiées ou fabriquées sur ordinateur ou scannées. D'autres provenaient d'un ordonnancier volé, cela correspond à 6% des ordonnances suspectes rapportées. La répartition des sexes était aussi renseignée pour 90% des ordonnances suspectes et il s'agit plus souvent d'un homme (53%) que d'une femme (37%). (21) Ce phénomène tend à s'amplifier avec le temps ; en 2012, l'OSIAP indiquait que 32,6% des ordonnances suspectes recueillies étaient falsifiées. D'après nos chiffres, ce phénomène reste marginal.(110) Cependant, on peut se poser la question si certains patients ont choisi de ne pas répondre ou ont choisi d'omettre le fait de falsifier des ordonnances de manière volontaire par peur d'être identifié, dénoncé ou jugé.

Aussi, lorsqu'on compare la conformité des ordonnances rédigées par les médecins, l'enquête ASOS nous apprend qu'ils utilisent des ordonnances sécurisées dans 97% des cas. Les posologies sont rédigées en toutes lettres et le carré de sécurité est rempli dans 92% des cas et un espace étroit entre la dernière ligne et la signature est signalé dans 70% des ordonnances suspectées. (17) On comprend aisément que ces petits écarts aux règles de prescription ne facilitent pas le travail de reconnaissance de faux ou de modification des ordonnances, par les pharmaciens.

De plus, admettons qu'un patient n'ait pas de carte vitale et qu'il vient pour la première fois dans une pharmacie avec une ordonnance de MSO. Le pharmacien en charge de l'ordonnance ne peut vérifier l'historique médicamenteux du patient. Il ne peut pas confronter les posologies par rapport à d'anciennes ordonnances et de fait, ne peut se fier qu'aux critères

de forme garantissant l'authenticité des ordonnances sécurisées : pré-impression de couleur bleue permettant l'identification du prescripteur, la présence d'un filigrane spécifique, le numéro d'identification du lot d'ordonnances et le double carré portant le nombre de spécialités prescrites. (151) Une solution simple pour diminuer le nombre de falsification d'ordonnances serait de faire passer les ordonnances de MSO par courriel, du prescripteur à la pharmacie désignée grâce à une messagerie sécurisée. Cela éviterait toute modification, photocopie ou vol de carnet d'ordonnance puisque dématérialisées, elles seraient directement transmises. Dans le même principe, on pourrait utiliser la carte vitale comme vecteur d'ordonnances. Cela renforcerait le suivi par l'obtention d'un historique partagé des délivrances, limiterait la production d'ordonnances suspectes et permettrait de renforcer le contrôle des remboursements par la Sécurité sociale.

### **La politique de réduction des risques et des dommages en pharmacie**

Tout d'abord, l'une des plus anciennes mesures de la politique de RdRD est la délivrance de seringues stériles. (53) Le pharmacien participe aux actions de prévention et de soin liées à l'usage de SPA.(174) En effet, cela va de la dispensation de MSO aux différentes actions de prévention comme la distribution de seringues stériles, de container de collecte de déchets DASRI ou de TROD pour le VIH ou le VHC. Dans nos études, 74 patients ont déclaré ne pas avoir utilisé de Stéribox® au cours des douze derniers mois. Parmi les autres 5 jettent le tout aux ordures une fois utilisé, un a avoué réutiliser son matériel d'injection. Ces réponses ne devraient pas être présentes normalement si la prévention était plus assidue. En effet, seul cinq pharmaciens sur vingt-et-un proposent les containers de collectes DASRI lors de la délivrance d'un kit Stéribox®. Malgré cet effort, aucun des pharmaciens interrogés ne récupère de containers ou de seringues usagées. Ce constat dénote une nouvelle fois du problème d'échange entre patient et soignant, ce qui amène à un défaut de prévention faites sur les risques liés à l'injection notamment. Il n'y a pas non plus de prévention faite sur les risques d'interactions et d'overdoses. La transmission des informations sur le patient par le médecin au pharmacien serait également intéressante, à savoir s'il est injecteur ou non par exemple, afin de mieux se préparer, de mieux orienter sa communication et la prévention.

Par ailleurs, dans la majorité des cas, les pharmaciens ne délivrent pas de messages de prévention au comptoir dans la majorité des cas, seul quatre pharmaciens le font lors de la délivrance d'un TSO. Pourtant, 75% des patients pensent qu'il serait intéressant de faire de la prévention sur les risques d'abus et de mésusage de ces traitements. Lorsqu'on propose un livret explicatif de leur traitement, trois patients sur quatre n'en veulent pas. Près de la moitié (42,4%) des patients sont demandeurs de plus d'informations en terme prévention mais sans passer par la distribution de livret explicatif, quelques-uns l'ont même écrit expressément. La carence sur la prévention proviendrait d'un manque de temps d'une part et d'un manque de connaissances sur les TSO et leurs mésusages d'autre part. À cela s'ajoute un problème de communication, où les patients se sentent parfois jugés. Certains pharmaciens ne sont pas enclins à faire de la prévention en pharmacie. En effet, ils ne se disent pas satisfaits des résultats obtenus par les TSO. Il y a un manque de motivation, un découragement qui peut être un frein à la mise en place d'entretiens de prévention. Par ailleurs, la plupart des pharmaciens trouvent que la rémunération n'est pas en accord avec le temps passé pour l'acte de dispensation. En effet, ils seraient d'accords pour la mise en place d'un honoraire de dispensation plus spécifique aux stupéfiants et assimilés stupéfiants. Cet honoraire pourrait potentiellement remotiver certains soignants dans la mise en place d'action pour cette population de patients. On peut aussi imaginer facilement la mise en place d'entretiens de prévention ou d'entretiens

pharmaceutiques dans lesquels il serait possible de faire de la prévention sur le mésusage et les risques associés aux MSO. Ces entretiens permettraient d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient.

Nous avons aussi abordé le thème de la rechute, ils sont 53,6% à ne pas avoir consommé de nouveau la SPA responsable du TSO, l'autre moitié a avoué avoir replongé quelques fois. La raison qui revient le plus est celle de « l'obstacle dans la vie », suivie de la notification d'une « mauvaise nouvelle ». On peut donc dire que ces patients ont un risque de rechute non négligeable. L'environnement social autour du patient joue un rôle très important dans l'initiation ou la poursuite d'un traitement et dans l'observance de celui-ci.(175) L'entretien avec M. E. nous a permis de mieux comprendre l'impact qu'avait eu son entourage autour de lui. Il nous a raconté que c'était par des connaissances dans le milieu de la drogue qu'il avait pu avoir sa première gélule de méthadone. Pour une autre, c'est son compagnon de l'époque qui lui a fait découvrir le Subutex® à l'occasion d'une soirée anniversaire. Les fréquentations et l'entourage ont donc un rôle essentiel dans la primoconsommation. D'autres ont précisé dans le questionnaire patient, qu'à la suite d'une rupture, du décès d'un proche, de retrouvailles avec d'anciens amis usagers de drogues, ils ont rechuté. M. E. a pris la mesure de ses fréquentations, de l'impact négatif que cela avait sur lui et a décidé de changer de région. Le choix d'un départ à zéro ailleurs est une solution parmi tant d'autres. Il ne faut pas oublier que certains bénéficient d'une aide psychologique que tous n'ont pas. Ils sont 31 patients à avoir bénéficié d'une aide psychologique. Notons que lors d'une initiation de traitement avec la BHD par un médecin généraliste, peu consultent un psychologue car ce n'est pas pris en charge. En revanche, dans les centres spécialisés type CSAPA, cet accompagnement psychologique fait partie des missions qui lui sont conférées et il dispose de spécialistes sur place. De plus, nombreux sont ceux qui ont avancé l'idée d'un accompagnement plus strict, de plus de suivi, plus d'aide pour se diriger vers l'arrêt des MSO. Ces demandes expriment le besoin d'un soutien et d'un accompagnement. Ce soutien est pour partie psychologique et permettrait d'anticiper certaine situation difficile et à risque de rechute par exemple. Il serait intéressant que tous les bénéficiaires de TSO aient au moins un rendez-vous obligatoire avec un psychologue et que ces plusieurs consultations soient prises en charge si elles devenaient nécessaires. Tous n'en ont pas besoin mais cela devrait être possible si un patient exprime cette volonté, même dans une situation de grande précarité.

### **Mésusage et perspectives**

Parlons maintenant d'usage détourné et plus particulièrement d'approvisionnement en MSO. L'enquête OPPIDUM de 2018 nous renseigne sur les obtentions illégales de médicament, les sujets inclus dans cette enquête sont 14% à avoir obtenu de la BHD de façon illégale. On apprend également que 12,2% des sujets ont obtenu illégalement la méthadone (toutes les formes) sous protocole et hors protocole. En 10 ans, ces chiffres ont doublé, signe d'une évolution de l'usage détourné des MSO. (20)

Lorsqu'un patient nécessite à nouveau d'un TSO alors qu'une ordonnance couvre déjà la période en question, on parle de chevauchement. Celui-ci peut être justifié médicalement et certains médecins le confirment en écrivant sur l'ordonnance « chevauchement autorisé ». La Commission des stupéfiants et psychotropes de l'ANSM a donné quelques chiffres sur 2016 pour mieux comprendre ce phénomène. Et dans 22,5% des cas notifiés, l'obtention de MSO hors prescription par chevauchement d'ordonnances était de 14,4%.(152) Dans notre étude, certains patients font écho de cette situation ayant occasionné des refus de délivrance. Ainsi,

pour faire face, il est coutume de demander une avance de traitement ou un « dépannage » de doses en attendant d'avoir une nouvelle ordonnance. Nous avons posé la question aux patients s'ils avaient eu besoin de dépannages et si oui, pour quelles raisons. On remarque qu'une majorité n'a pas besoin d'avances. Pour ceux le nécessitant, ils ont indiqué que c'était pour leur utilisation personnelle. On s'aperçoit aussi que certains profitent de la clémence et de la confiance de certains pharmaciens, ils considèrent ces avances ou dépannages comme une manière de se fournir en MSO pour un prêt à une autre personne ou pour tout simplement revendre les doses. Or, ce pharmacien ne peut pas voir s'il y a déjà eu une délivrance d'une même ordonnance précédemment dans une autre pharmacie. En 2020, chaque assuré se verra doté automatiquement d'un Dossier Médical Partagé (DMP) sauf s'il s'y oppose formellement. (176) Grâce au DMP, l'historique des délivrances sera accessible par le biais de la carte vitale et permettra de ne pas multiplier les chevauchements d'ordonnances ou du moins ne se fera pas sans que le pharmacien et le médecin prescripteur soient au courant de la situation.

Par ailleurs, nous avons vu que certains patients falsifient les ordonnances pour s'approvisionner en MSO. Ce phénomène pourrait être réglé en dématérialisant l'ordonnance d'une part. D'autre part, l'Ordre des pharmaciens fait des propositions pour renforcer le rôle du pharmacien dans son rapport : « Développer la prévention ». (160) Dans la proposition 3 visant à détecter et prévenir les usages détournés de médicament, l'Ordre propose une valorisation du refus de dispensation notifié par une Intervention Pharmaceutique (IP), afin de créer une base de données nationale et anonyme alimentée par ces IP. Ainsi, lorsqu'un pharmacien est confronté à une ordonnance suspecte, celui-ci pourra rédiger une IP valorisée par un honoraire propre. Nous avons posé la question aux pharmaciens et la grande majorité estime que ce serait en effet une bonne chose en effet.

L'Ordre propose également la mise en place d'une liste trimestrielle des médicaments suspectés de mésusage ou d'usage détourné qui pourrait être mise à disposition des pharmaciens à partir des notifications spontanées faites aux CEIP par l'ensemble des professionnels de santé. Cette mesure vise à optimiser l'analyse pharmaceutique et la vigilance des pharmaciens face à certaines prescriptions médicales suspectes. En effet, lorsque nous avons posé la question de leurs connaissances sur les médicaments les plus détournés, il y a une méconnaissance des spécialités détournées. Là aussi, les pharmaciens confirment que ce serait une bonne mesure mais ils préféreraient que cette liste soit éditée tous les six mois.

Une autre manière d'obtenir plus de MSO est de multiplier les consultations médicales et les délivrances en pharmacie. Le tableau de bord de l'OFDT nous rappelle qu'en 2017, 23% des patients en TSO ont eu recours à au moins 3 prescripteurs différents et dans 9% au moins 3 pharmacies différentes sont impliquées. (38) Dans notre étude, 5 patients ont avoué avoir des ordonnances provenant de plusieurs médecins différents. Côté dispensation de MSO, aucun n'a vraiment dit se fournir dans diverses pharmacies. Ici aussi, le DMP serait une solution efficace pour se rendre compte des activités de soins du patient. Sans historique médical partagé, il devient difficile de surveiller si un patient se procure des médicaments dans plusieurs pharmacies différentes pour le même traitement, on appelle cela le nomadisme pharmaceutique. Il existe la même chose avec la multiplicité des rendez-vous chez les médecins prescripteurs : le « Doctor Shopping ». M. E. nous a confirmé après explications que cette mesure serait positive pour limiter ce phénomène. Cependant, pour alimenter le DMP, il faut que le patient présente sa carte vitale. Ce n'est pas toujours le cas certes mais les réunions interprofessionnelles de santé d'une même zone géographique, comme la CARA, permettraient d'échanger sur les patients et donc d'éventuellement s'apercevoir d'un nomadisme médical.

De plus, il est possible d'avoir des MSO par le biais d'internet, plus précisément du *darknet*. À l'échelle de la pharmacie et de la CARA, aucune action n'est réellement envisageable. Seuls les échanges avec le patient peuvent potentiellement nous mettre sur cette piste.

Dans l'optique d'avoir toujours plus de doses de MSO destinés à des fins récréatives ou frauduleuses, un patient peut mentir sur sa conduite addictive. M. E. a évoqué le cas d'un couple non dépendant aux opiacés résidant dans la CARA pour lesquels la prescription était renouvelée chaque mois pour du Subutex®. Ils n'en consomment pas, ils le revendent seulement. Il y aussi le fait que le médecin prescripteur, ne remet pas forcément en cause la prescription d'un confrère et renouvelle les traitements avec une vigilance moindre. (144) Dans le rapport TREND de 2004, on apprend que les usagers échangent entre eux des informations importantes pour l'obtention d'une prescription. Il travaille le « rôle » en sachant quel type de consommation il faut dire avoir eu, combien de grammes de substances consommés ainsi que quelques symptômes rendant compte de la dépendance. D'autres expliquent que certains médecins sont dans une logique de prescription pour acheter une paix sociale, limiter les réactions d'agressivité ou manœuvres d'intimidation face à un refus de prescrire. (144)

Maintenant, admettons qu'un patient décide de mentir sur la posologie lui permettant de subvenir à ses besoins et demande qu'on lui augmente la posologie. Il est difficile de remettre en question l'avis du patient tant l'expérience de l'addiction reste subjective et individuelle. Il peut décider de fractionner volontairement cette nouvelle posologie et accumuler des doses à visée non substitutive. D'après notre étude, 42,4% des patients de la CARA ont déjà fractionné leur prise quotidienne et 34,1% ont déjà volontairement omis de prendre leur traitement. On peut alors se demander pour quelle finalité : volonté de diminuer la posologie plus rapidement ou à visée récréative.

Par ailleurs, si l'on regarde les doses d'entretien affichées dans les RCP de chaque médicament, la Dose Quotidienne Moyenne (DQM) de méthadone est de 100 mg/jour. (96,97) Pour la BHD, la posologie maximale à ne pas dépasser est de 24 mg/jour depuis 2018, auparavant cette limite était de 16mg/jour. (164) Elle concerne 12% des bénéficiaires pour la méthadone et 19% des bénéficiaires pour la BHD en 2017 d'après le tableau de bord de l'OFDT. On peut y lire également que 2% des bénéficiaires de BHD ont eu des délivrances de DQM supérieures à 32 mg, ça peut être un indicateur de mésusage possible. (38) Si l'on regarde les résultats de notre étude parmi ceux qui ont répondu, aucun patient n'a 32 mg en DQM de BHD. Seul un patient à 24 mg de Subutex® par jour et 14,3% des patients traités avec la méthadone ont une DQM supérieure à 100 mg (8,2% ont une DQM égale à 100 mg). Nos chiffres divergent de ceux cités, la part de ceux ayant un plus grand dosage que les DQM n'ont peut-être pas désiré répondre au questionnaire. Il aurait fallu confronter les ordonnanciers de chaque pharmacie pour avoir une réelle tendance dans la CARA.

Comment savoir si ce dosage est trop élevé et relève plus du mésusage que de la substitution. Il est très difficile pour le pharmacien au comptoir de répondre clairement à cette question. C'est pourquoi la communication, sous toutes ses formes, entre professionnels de santé et y compris avec le patient, encourage à mieux évaluer le bon dosage de chaque patient. M. Pascal Richard nous en avait fait part dans un entretien, il faut chercher la posologie qui annihile la sensation de *craving*, même si cela implique de dépasser pour quelques temps les recommandations des RCP des médicaments.

Une autre pratique s'inscrit dans le mésusage, celle de changer la voie d'administration du traitement de substitution. Dans notre étude, 30% des patients ont utilisé la voie nasale, surtout pour la BHD et en début de traitement. L'injection ne représente que 9,4% et l'inhalation 4,7% des voies d'administration citées. L'enquête OPEMA de 2015 plus ciblée sur les MSO nous informe que concernant la BHD ; 8% des sujets utilisent la voie nasale et 4% se l'administrent par voie intraveineuse.(19) L'enquête OPPIDUM de 2018 donne d'autres chiffres : 10 % des sujets ont consommé des SPA par voie intraveineuse, dont 39% sont des médicaments et la BHD représente 13,5% des injections.(20) L'OFDT nous révèle les données de consommation habituelle de BHD chez les usagers des CSAPA de 2008 à 2017. La voie intraveineuse est de moins en moins citée et correspond à 25% des modes de consommations en 2017. Tout comme la voie nasale mentionnée à 25% mais dont la tendance reste stable.(38) La question posée dans notre étude n'était ici pas assez précise, il n'était pas demandé expressément si c'était la voie d'administration actuellement utilisée. On note cependant que ces pratiques sont non négligeables et doivent interpeller quant à la politique de réduction des risques et des dommages. En effet, ces voies d'administration impliquent des conséquences sanitaires sur ces patients comme nous l'avons vu précédemment. La mise en place de nouvelles formes galéniques répond à la décision de réduction des risques et des dommages.

Nous avons également demandé aux pharmaciens s'ils pensaient qu'il faille plus de prescriptions de Suboxone® (BHD/naloxone) pour les patients à risques ou ayant un usage hors-réglementations avéré afin de limiter le mésusage des MSO. Neuf pharmaciens sur dix sont favorables pour cette forme de BHD dite « *abuse-deterrent* » ou « dissuasive d'abus » en français, souvent décrite comme punitive et non-inscrite dans une logique de réduction des risques en cas de détournement.(172) En Malaisie, la formulation du Suboxone® a remplacé la BHD seule en 2006. Dans cette étude, tous les patients inclus étaient des usagers injecteurs de BHD seule. Sur 41 personnes étudiées, 18 sujets (44%) ont augmenté leur quantité quotidienne d'injection, tandis que 22 (54%) n'ont pas changé de dose ; un seul sujet a réduit la quantité d'injection.(177) On voit bien que l'antagoniste ne modifie pas pour autant la voie d'administration utilisée. Selon d'autres témoignages sur les forums d'usagers, beaucoup de patients contraints à prendre un traitement au Suboxone®, ont préféré reprendre leur traitement de BHD seule ou passer à la méthadone directement. Les formes dites non-détournables peuvent être contre-productives en termes de prise de risques par le patient. En septembre 2017, une étude italienne menée sur 2 461 patients suivis dans 27 services spécialisés montre une fréquence d'injection supérieure avec l'association comparée à la BHD seule, malgré une préférence moindre pour l'injection de l'association.(172) Une autre étude menée en Australie cette fois, auprès de 3455 patients conclue que l'ajout d'un antagoniste ne renforce pas le profil de sécurité de la BHD. Les résultats nous renseignent sur une surmortalité après l'arrêt du traitement plus d'une fois et demi supérieure dans le groupe buprénorphine + naloxone. L'une des explications avancées par les auteurs est que cette surmortalité pourrait être liée à la naloxone elle-même. L'exposition prolongée à de faibles doses de naloxone rendrait le patient plus sensible au risque d'overdose en cas de nouvelle consommation d'opiacés après l'arrêt du traitement. Il apparaît alors que le Suboxone® ne soit pas une réponse efficace quant aux mésusages de la voie d'administration. (178)

On remarque également que les pharmaciens ne connaissaient pas tous précisément la différence entre Subutex® et Suboxone®. On a aussi observé qu'ils étaient moins de la moitié à connaître tous les effets liés à l'usage d'alcool concomitant avec les MSO. Également, ils jugeaient la formation à la faculté comme insuffisante et sont demandeurs de formations supplémentaires. En effet, certains pharmaciens ne connaissent pas du tout ou très mal les modalités concrètes qui se cachent derrière le mésusage des MSO. On pourrait alors imaginer un Diplôme Universitaire (DU) en Addiction où les TSO et leurs mésusages seraient enseignés.

Cette formation ne serait pas une condition à la délivrance de TSO mais un complément pour une meilleure prise en charge de ces patients. Cet apport de connaissance aurait pour conséquence de favoriser les échanges avec les patients, de les conseiller sur leurs consommations et/ou conduites à risques. On peut très bien imaginer combiner des cours en psychologie de l'addiction et en communication pour améliorer les échanges avec le patient. Ces cours pourraient être accessibles dans diverses filières ; comme des étudiants en pharmacie, étudiants en psychologie, internes en médecine générale, en psychiatrie et d'autres professionnels liés au TSO. La formation commune engagerait les relations entre les différents métiers dès la formation. La communication entre eux serait ainsi plus logique et naturelle, comprenant mieux le rôle et les réalités de chacun.

La revente de médicament fait partie des différents usages détournés des MSO. Certains patients sont dans une précarité telle que le MSO devient un bien ayant une valeur marchande. Le phénomène est connu des pharmaciens mais n'est jamais réellement quantifié. Près d'un tiers ont eu connaissance de la revente du TSO par un de leurs patients. Du côté des patients, 7,2% des questionnés ont avoué revendre des MSO. Cette question a été également posée aux patients vus en entretien, ils le confirment tous ; nos chiffres sont en deçà de la réalité. M. E. nous a même estimé ce chiffre à 4 patients sur 10 pour la CARA. Les patients ne font pas que revendre leurs traitements, ils pratiquent le troc ou les dépannages d'autres usagers ou patients en traitement. En effet, 6 patients ont notifié avoir bénéficié d'un dépannage de traitement par leur pharmacien pour en faire le prêt à une personne tierce.(144) On peut ainsi partir du fait que s'il y a des données de reventes qui confirment le « fuitage pharmaceutique », c'est qu'il y a une réelle demande dans le monde de la rue. Au comptoir de l'officine, nous ne pouvons pas directement agir sur ce commerce. Néanmoins, si plus de personnes dépendantes aux opiacés sont prises en charges, on peut penser que la demande dans la rue va s'estomper. On peut alors se poser la question de l'accessibilité des soins dans la prise en charge des TSO. Il est vrai que pour la méthadone par exemple, elle n'est prescrite que dans des lieux spécialisés. Pour améliorer l'offre de soin, la Commission des Stupéfiants et des Psychotropes de l'ANSM a donné un avis favorable à la primoprescription de méthadone en ville par des médecins libéraux agréés en 2014.(179) Pour le moment, ce n'est pas encore possible mais ce thème a été repris lors de la journée d'échange de la CSP du 21 juin 2018.(164) Là encore, ils préconisent une formation spécifique.

Aux usages détournés, l'abus et le surdosage s'ajoutent les possibles mésusages des MSO. Rappelons que parmi les questionnaires complétés, la moitié des patients a déjà pris un dosage plus élevé que leur dosage habituel et un quart des patients nous ont confié avoir déjà pris plusieurs jours de traitement en une seule prise. Ici les raisons de ces abus n'étaient pas demandées. On peut alors se poser la question suivante : s'agissait-il d'un traitement sous-dosé ou d'une consommation à visée non substitutive. Néanmoins, ces pratiques existent bien, même au sein de la CARA. Quand on regarde les statistiques de décès par overdose, on apprend que ces MSO sont souvent pris conjointement avec d'autres SPA, licites comme illicites. Les TSO sont responsables de 432 décès en 2017 et on apprend dans l'enquête DRAMES que la méthadone a notamment une incidence de décès 8 fois supérieure à la BHD.(18) Nous avons également vu que les pharmaciens ne faisaient pas tous de la prévention au comptoir concernant les TSO. C'est sur ce point qu'il faut insister, il est nécessaire de faire de la prévention quant aux risques d'interactions et sur les deux périodes à risques d'overdoses pour le patient. Ces deux périodes à risques sont à l'initiation des TSO et au cours du mois qui suit l'arrêt en cas de reprise intempestive d'opioïdes, elles sont dues à la perte de tolérance pharmacodynamique du

patient pour les opiacés. Les patients doivent également être informés des autres facteurs de risques d'overdose : la consommation de méthadone par des sujets naïfs, la consommation associée d'autres déprimeurs respiratoires, la consommation des TSO par voie intraveineuse. (157) La prévention au comptoir passe aussi par la dispensation de l'antidote des opioïdes : la naloxone. Depuis peu, il est possible d'obtenir des kits de naloxone prêt à l'emploi en pharmacie, Prenoxad® est une spécialité aujourd'hui disponible. (140) Là aussi, le pharmacien aura un rôle important à jouer dans la réduction des risques d'overdose, il pourra recommander aux patients à risques l'utilisation de l'antidote en cas de surdosage mortel. Cela fait partie du devoir d'éducation thérapeutique du patient face aux potentiels risques de décès par overdose d'opioïdes. Il en est de même sur l'information à délivrer quant à la baisse de vigilance et aux risques de somnolence associés, surtout lorsque le patient conduit ou travaille avec des machines nécessitant une attention soutenue.

Parmi les quelques pistes avancées pour améliorer la prise en charge en pharmacie des patients en TSO, nous avons voulu savoir si ceux-ci étaient favorables à un « entretien de première délivrance ». Cet entretien aurait pour but de poser les bases du traitement, d'expliquer certaines notions comme le délai de carence par exemple. Plus généralement, ce serait un entretien thérapeutique qui faciliterait les interactions et les échanges avec le patient d'une part et où il serait possible de faire de la prévention dès le début du TSO d'autre part. Les patients ne semblent pas tous d'accord, 20,5% d'entre eux désirent s'entretenir en début de traitement. Les pharmaciens sont plus demandeurs mais s'interrogent sur le moment le plus approprié pour le faire : dès la première délivrance ou après un mois de traitement. Ainsi, on peut en déduire que ce dispositif n'intéresse pas tous les patients mais il doit être proposé au cas où un patient serait demandeur. En effet, ces entretiens ne peuvent que renforcer la proximité et le lien de confiance entre les soignants et le patient. De plus, un livret explicatif concis des TSO pourrait être remis lors de ces entretiens. Neufs pharmaciens sur dix sont favorables à cette idée. Nous les avons également sondés sur le fait d'avoir un référent ou un binôme référent dans une pharmacie en charge des traitements d'un patient. L'idée est de personnaliser un peu plus la dispensation et d'être plus vigilants quant aux moindres signes d'alertes du patient. Un tiers des patients préfère avoir un référent attitré et les trois quarts des pharmaciens sont de cet avis. Ici aussi, il ne faut pas l'imposer mais le proposer quoi qu'il arrive. Il y a une volonté d'être écouté chez ces patients, et le pharmacien se doit de respecter ce devoir déontologique. Le pharmacien est un conseiller de la santé et cela suppose : écoute, dévouement, compétence, objectivité et probité.

Ces problèmes de mésusages ne se cantonnent pas qu'aux MSO, les médicaments psychotropes et les analgésiques sont concernés notamment. Parmi les antalgiques surveillés de près, on retrouve les sels de morphine, le fentanyl et le tramadol. (180) En effet, l'OFDT nous montre que les sulfates de morphine sont utilisés dans le cadre d'un TSO dans 4% des cas alors que son utilisation hors-protocole concernait 17% des consommations au cours des 30 derniers jours, par les usagers interrogés dans les CAARUD en 2015. (38) Cette différence notable s'explique par la présence des sels de morphine dans le marché de rue. La voie d'administration utilisée est celle de l'injection dans plus de 50% des cas. (180)

Concernant l'oxycodone, dès 2008 les autorités ont pu identifier la pratique du « *Doctor shopping* » dans le sud de la France. (181)

On retrouve ce détournement de la voie d'administration avec le fentanyl transdermique également. Il n'est pas injecté mais pris par voie orale d'après ce que rapporte l'ANSM. Ils expliquent également que pour ce médicament, il y a deux profils de consommation : ceux qui recherchent les effets antalgiques (73,8%) et ceux qui recherchent les effets psychiques positifs (26,2%). (180)

Pour le tramadol, on observe une augmentation régulière de la consommation depuis 2010 d'après l'enquête OPPIDUM.(20) Même constat pour la proportion de fausses ordonnances rapportées avec du tramadol.(21) On apprend également que 1,5% des décès enregistrés dans l'enquête DRAMES étaient liés à un abus de tramadol, contre 4,7% pour la morphine.(18) Le tramadol est la molécule la plus impliquée dans les décès directs avec 46% d'après l'enquête DTA (Décès Toxiques par Antalgiques). (182)

Au vu des dernières statistiques citées, la part de patients pris en charge pour une addiction aux opiacés due à la consommation d'antalgiques licites devrait encore augmenter dans les années à venir. Ces patients présentant une dépendance aux opiacés n'ont pas le même profil que ceux présenté précédemment. Certains patients algiques risquent d'avoir besoin d'un MSO due à la primoconsommation d'opioïdes prescrits par le médecin. Le pharmacien devra rester vigilant face à l'augmentation de la consommation et aux risques de mésusages de ces médicaments antalgiques.

## **5. CONCLUSION**

En 2017, l'OFDT estime que 500 000 personnes ont expérimenté l'héroïne. On dénombre en France aujourd'hui près de 180 000 personnes bénéficiant d'une prescription de MSO pour faire face à cette addiction. (53)

La prise en charge des toxicomanes est apparue comme une nécessité dès la fin des années 80 en France.(22) L'augmentation inquiétante du nombre de décès par overdose d'héroïne ont poussé les autorités sanitaires à réagir en adoptant une politique de réduction des risques et des dommages. Le Programme d'Échange de Seringue (PES) est l'une des premières actions mise en œuvre.(52) Plus tard, à partir de 1995, la mise sur le marché de MSO comme la BHD et la méthadone ont permis la prise en charge de ces personnes dépendantes à l'héroïne. La BHD est délivrée en ville à hauteur de 61% et la méthadone concernait 38% des patients en 2017.(38) Cette prise en charge de la dépendance aux opiacés a permis de faire baisser drastiquement le nombre comorbidités, d'overdoses dues à l'héroïne et les conséquences sociales engendrées.

Cependant, depuis 2014 le nombre de décès liés à la méthadone dépasse le nombre de décès liés à l'héroïne.(157) Cela fait état du mauvais usage du médicament, résumé sous le terme de mésusage, de la part de certains patients ou usagers de SPA. En effet, nous avons pu voir comment le MSO est passé de la sphère médicale à visée substitutive au monde de la drogue de par les usages détournés.(6) Même localement dans la CARA, nous avons observé que le mésusage existe bel et bien. La logique substitutive des usagers, en dehors du seul prisme de la dépendance explique le mésusage comme des « marges de manœuvres » dans un contexte de contrainte, celle de l'addiction. Le pharmacien aura donc un exercice complexe à réaliser, celui de faire preuve de discernement face à des patients ambivalents quant à la dépendance et à la volonté de s'en sortir. (147)

Notre étude était composée de deux enquêtes et d'entretiens personnels. Par le biais d'un questionnaire, nous avons tenté de cerner la manière dont le patient donne du sens à l'expérience de la substitution, en particulier celle hors protocole et en dehors de tout cadre de prescription. Il y a eu 85 patients qui ont accepté de répondre à nos questions. Nous avons pu cerner le profil des patients en TSO dans la CARA et identifier les pratiques de mésusages. Nous avons pu constater que les patients sont majoritairement masculins, âgés d'environ 40 ans, dépendants aux opiacés à cause de l'héroïne et souvent atteints de troubles psychiatriques. Certaines réponses démontrent clairement le mésusage des MSO avec : la revente de doses, l'injection ou le sniff de BHD, le prêt de méthadone à un proche entre autres. Ces faits nous interpellent quant au suivi de ces patients et la signification qu'ont les médicaments pour eux : traitement ou drogue.

D'un autre côté, nous avons sollicité l'avis des pharmaciens sur le sujet de la substitution en pharmacie d'officine pour mieux comprendre quels étaient leurs problèmes et leurs attentes. À partir des 21 questionnaires récoltés, nous avons pu constater des lacunes dans la prise en charge des patients dépendants aux opiacés. Il y a un manque de connaissance sur ces sujets malgré la volonté de formation affichée. À cela, s'ajoute les soucis de communication avec le patient lui-même ainsi qu'avec les médecins. Toute suspicion de mésusage ou de nomadisme doit faire l'objet d'un renforcement du lien entre le médecin prescripteur et le pharmacien dispensateur.(173) Or, aujourd'hui ce n'est pas encore le cas partout. L'ouverture du DMP automatique dès 2020 permettra aux pharmaciens d'avoir une meilleure visibilité sur l'historique médical du patient et pourra ainsi veiller au suivi du traitement.(176) De par son

rôle de proximité, le pharmacien devra être vigilant au bon usage des MSO et des médicaments en règle générale. Cela passe aussi par l'information et la prévention des risques associés à ces traitements. La dématérialisation de l'ordonnance grâce à la technologie du numérique pourrait aider d'avantage les pharmaciens dans le contrôle de l'authenticité des prescriptions. D'autres solutions applicables localement mériteraient d'être testées, comme le carnet de liaison ou la correspondance des ordonnances via les messageries sécurisées déjà existantes.

## **6. BIBLIOGRAPHIE**

1. La seconde mort de l'alchimiste Paracelse. Le Monde.fr [En ligne]. 11 avril 2013 [cité le 23 novembre 2019]. Disponible: [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/04/11/la-seconde-mort-de-l-alchimiste-paracelse\\_3158427\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/04/11/la-seconde-mort-de-l-alchimiste-paracelse_3158427_1650684.html)
2. OFDT. [En ligne]. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/heroine-et-autres-opiaces/>
3. OEDT. Rapport européen sur les drogues [En ligne]. 2019 [cité le p. 52. Disponible: [http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724\\_TDAT19001FRN\\_PDF.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/11364/20191724_TDAT19001FRN_PDF.pdf)
4. [En ligne]. Évolution du nombre de décès par surdose - OFDT [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/evolution-du-nombre-de-deces-par-surdose/>
5. Les Echos. Les Echos [En ligne]. 14 septembre 2011. Quand le remède est un poison [cité le 23 novembre 2019]. Disponible: <https://www.lesechos.fr/2011/09/quand-le-remede-est-un-poison-399329>
6. Lovell AM, Aubisson S. « Fuitage pharmaceutique », usages détournés et reconfigurations d'un médicament de substitution aux opiacés. *Drogue Santé Société*. 2009;7(1):297-355. DOI: 10.7202/019625ar
7. MILDECA. [En ligne]. Qu'est-ce qu'une addiction ? [cité le 22 mars 2019]. Disponible: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
8. Figaro Santé [En ligne]. Opium - L'opium : qu'est ce que c'est ? [cité le 23 novembre 2019]. Disponible: <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/tabac-alcool-drogues/opium/lopium-quest-ce-que-cest>
9. Nguyen A. Pharmacologie des opioïdes. [En ligne]. 2018.
10. OMS. WHO [En ligne]. OMS | Syndrome de dépendance [cité le 13 juillet 2019]. Disponible: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/)
11. Victorri-Vigneau C. Interêt de l'approche galénique. [En ligne]. [cité le 23 mars 2019].
12. convention\_1961\_fr.pdf. [En ligne]. [cité le 23 novembre 2019].
13. [En ligne]. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM [cité le 23 novembre 2019]. Disponible: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)

14. [En ligne]. L'OFDT - OFDT [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/ofdt/>
15. [En ligne]. Organisation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité le 23 novembre 2019]. Disponible: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Organisation/(offset)/2)
16. [En ligne]. Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité le 23 novembre 2019]. Disponible: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5)
17. ANSM. Enquête ASOS 18. 2019 [cité le 23 octobre 2019].
18. ANSM. [En ligne]. 2 avril 2019. Enquête DRAMES 2017 [cité le 27 novembre 2019]. Disponible: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/6d3b20150fdf3c980805abf5a27e2f02.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/6d3b20150fdf3c980805abf5a27e2f02.pdf)
19. ANSM. [En ligne]. 16 janvier 2017. Enquête OPEMA 2015 [cité le 16 août 2019]. Disponible: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/35a014582bde6b6180a222dd1cbc3571.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/35a014582bde6b6180a222dd1cbc3571.pdf)
20. ANSM. OPPIDUM 2018. 2018 [cité le 23 octobre 2019].
21. ANSM. [En ligne]. 31 novembre 2018. Enquête OSIAP 2017 [cité le 21 mai 2019]. Disponible: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/e459f0507162fff36d5d52c4910a406f.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/e459f0507162fff36d5d52c4910a406f.pdf)
22. RESPADD. Guide de l'addictologie en pharmacie d'officine [En ligne]. [cité le 29 mars 2019]. Disponible: <https://intervenir-addictions.fr/wp-content/uploads/2015/01/Guide-addictologie.pdf>
23. Jouanjus E, Gibaja V, Kahn J-P, Haramburu F, Daveluy A. Comment identifier un signal en addictovigilance ? Therapies. 2015;70(2):113-22. DOI: 10.2515/therapie/2015009
24. Rapport d'activité 2017 - OFDT. [En ligne]. [cité le 25 novembre 2019].
25. [En ligne]. Observation des phénomènes émergents TREND/ SINTES - Objet de l'observation - OFDT [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/trend/>
26. [En ligne]. Enquêtes et dispositifs dans le champ des drogues et des addictions - OFDT [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/enquetes-et-dispositifs/>

27. [En ligne]. Tableau de bord des indicateurs relatifs au tabac et au tabagisme en France - OFDT [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/tableau-de-bord-tabac/>
28. [En ligne]. Tableau de bord annuel des traitements de substitution aux opiacés - OFDT [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/tableau-de-bord-annuel-des-traitements-de-substitution-aux-opiacés/>
29. C2R. Épidémiologie. [En ligne]. [cité le 25 novembre 2019].
30. [En ligne]. Convention Unique sur les Stupéfiants - 1961 [cité le 26 mai 2019]. Disponible: <https://www.incb.org/incb/fr/narcotic-drugs/index.html>
31. Narcotic Drugs — Estimated World Requirements for 2019 — Statistics for 2017. :494.
32. OMS. WHO [En ligne]. OMS | Informations sur l'overdose d'opioïdes [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: [https://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/fr/)
33. OEDT. [En ligne]. 2019. EMCDDA [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <http://www.emcdda.europa.eu/about-FR>
34. OEDT. France Country Drug Report 2019 [En ligne]. [cité le 5 août 2019]. Disponible: [http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/france\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/france_en)
35. EMCDDA. [En ligne]. Statistical Bulletin 2019 | www.emcdda.europa.eu [cité le 29 mars 2019]. Disponible: [http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2019\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/data/stats2019_en)
36. [En ligne]. France Country Drug Report 2019 | www.emcdda.europa.eu [cité le 5 août 2019]. Disponible: [http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/france\\_en](http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2019/france_en)
37. AMELI. [En ligne]. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie en 2018, tous régimes. [cité le 28 mars 2019]. Disponible: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-mensuel-2018.php>
38. Brisacier A-C. Tableau de bord « Traitements de substitution aux opioïdes » Mise à jour 2019. :19.
39. [En ligne]. ODICER - Drogues en régions – Cartographies, évolutions statistiques (OFDT) [cité le 21 juillet 2019]. Disponible: <https://odicer.ofdt.fr/mobile.php#ficindic>
40. Le Quotidien du pharmacien. La substitution aux opiacés. Le Quotidien du Pharmacien. 2019;(3517):9.
41. Salle de presse | Inserm [En ligne]. 5 juillet 2010. Réduction des risques chez les usagers de drogues – Une Expertise collective de l'Inserm [cité le 31 mai 2019]. Disponible: <https://presse.inserm.fr/reduction-des-risques-chez-les-usagers-de-drogues-une-expertise-collective-de-linserm/14767/>

42. Légifrance. Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique - Article 12. [En ligne].
43. [En ligne]. Salles de consommation à moindre risque [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.drogues.gouv.fr/strategie-gouvernementale/reduction-risques/salle-de-consommation-moindre-risque>
44. Ordre National des Pharmaciens. [En ligne]. Meddispar - Méthadone AP-HP [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <http://www.meddispar.fr/METHADONE-AP-HP-10-B-7>
45. Santé sur le net [En ligne]. 27 janvier 2018. Substitution aux opiacés : un nouveau consensus européen [cité le 30 mai 2019]. Disponible: <https://www.sante-sur-le-net.com/substitution-aux-opiaces/>
46. ANSM. Lettre aux professionnels de santé pour la mise sur le marché de la méthadone gélules. [En ligne]. 2018 [cité le 26 septembre 2019].
47. ANSM. [En ligne]. 26 juin 2019. SUBUTEX et génériques - ANSM [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychoactifs/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/SUBUTEX-et-generiques>
48. Pariente A, Maumus-Robert S. E. UTOPIA - Utilisation des TSO en Fr juin 2018.
49. Décret n° 2005-347 du 14 avril 2005 approuvant le référentiel national des actions de réduction des risques en direction des usagers de drogue et complétant le code de la santé publique. [En ligne]. 2005-347 14 avril 2005.
50. Emmanuelli J. Contribution à l'évaluation de la politique de réduction des risques SIAMOIS [En ligne]. INVS. 1999 [cité le 29 mars 2019]. Disponible: [http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=5869](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5869)
51. Ehrenberg A. Comment vivre avec les drogues ? Questions de recherche et enjeux politiques. Communications. 1996;62(1):5-26. DOI: 10.3406/comm.1996.1932
52. Décret n°87-328 du 13 mai 1987 portant suspension des dispositions du décret n° 72-200 du 13 mars 1972 réglementant le commerce et l'importation des seringues et des aiguilles destinées aux injections parentérales en vue de lutter contre l'extension de la toxicomanie | Légifrance. [En ligne]. 13 mai 1987.
53. Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Drogues et addictions, données essentielles. Paris: OFDT, Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2019.
54. LOI n° 2016-41 du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. 2016-41 26 janvier 2016.
55. Dheur M, Mégia F, Martel F, Lemonnier M, Parneix S, Delaforge V, et al. Dheur et al. - Contributions à la mise en place d'un programme d'échange de seringues en pharmacie.pdf.

:32.

56. Légifrance. Code de la santé publique - Article R4235-2. [En ligne]. Code de la santé publique.

57. Légifrance. Code de la santé publique - Article R4235-6. [En ligne]. Code de la santé publique.

58. Code de la santé publique - Article R4235-61. Code de la santé publique.

59. Vers qui orienter ? [En ligne]. intervenir-addictions.fr, le portail des acteurs de santé [cité le 25 novembre 2019].

60. ANMDA. [En ligne]. Présentation de l'Association Nationale des Maisons des Adolescents | ANMDA [cité le 23 septembre 2019]. Disponible: <https://anmda.fr/presentation-lassociation-nationale-maisons-adolescents>

61. [En ligne]. Maison Des Adolescents 17 | Association La Rochelle [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <http://maisondesadolescents17.fr/>

62. Admin S, Admin S. Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne]. 25 novembre 2019. Points Accueil et Ecoute Jeunes (PAEJ) [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://solidarites-sante.gouv.fr/affaires-sociales/familles-enfance/protection-de-l-enfance-10740/lieux-d-accueil-et-d-ecoute-des-jeunes-10743/article/points-accueil-et-ecoute-jeunes-paej>

63. [En ligne]. Prévenir et accompagner : les Consultations Jeunes Consommateurs [cité le 24 septembre 2019]. Disponible: <https://www.drogues.gouv.fr/actualites/dossiers/prevenir-accompagner-consultations-jeunes-consommateurs>

64. CJC. Consultations Jeunes Consommateurs : le guide est en ligne! [En ligne]. Fédération Addiction 2012 [cité le 25 novembre 2019].

65. Décret n° 2005-1606 du 19 décembre 2005 relatif aux missions des centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues et modifiant le code de la santé publique (dispositions réglementaires). [En ligne]. 2005-1606 19 décembre 2005.

66. PJ5\_circulaire\_DGS\_2janvier2006\_caarud.pdf [cité le 23 octobre 2019].

67. HAS. LA RÉDUCTION DES RISQUES ET DES DOMMAGES DANS LES CENTRES D'ACCUEIL ET D'ACCOMPAGNEMENT À LA RÉDUCTION DES RISQUES POUR USAGERS DE DROGUES (CAARUD). [En ligne]. [cité le 25 septembre 2019].

68. Fédération Addiction. Agir en réduction des risques en CSAPA et en CAARUD - Rapport d'enquête [En ligne]. 2015 [cité le 25 novembre 2019]. Disponible: <https://www.federationaddiction.fr/app/uploads/2016/01/Agir-en-reduction-des-risques-1.pdf>

69. Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports. CIRCULAIRE N°DGS/MC2/2008/79 du 28 février 2008. [En ligne].

70. Légifrance. Code de la santé publique - Article D3411-1. [En ligne]. Code de la santé publique.
71. Ministère du travail et des affaires sociales, DGS D générale de la santé, GIRARD JF, Ministère du travail et des affaires sociales. Note d'information DGS/685 du 27 juin 1996 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes. 1996.
72. OMS. WHO [En ligne]. OMS | Syndrome de sevrage [cité le 6 mai 2019]. Disponible: [https://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/withdrawal/fr/](https://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/)
73. EMCDDA. Année d'introduction des TSO en Europe.
74. Benslimane M, Robinet S, Olivet F. MSO, overdoses et réduction des risques Quoi de neuf (automne 2018) du côté de big pharma ? :10.
75. Denis B, Jacques C, Lamy D, Trabert C. Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine-naloxone. Le Flyer [En ligne]. 2010 [cité le 4 avril 2019];(40). Disponible: <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitution-mso/97-addictions-penser-ensemble-les-prises-en-charge/genetique/496-places-respectives-de-la-methadone-de-la-buprenorphine-et-de-lassociation-buprenorphine-naloxone.html>
76. Dematteis M, Auriacombe M, D'Agnone O, Somaini L, Szerman N, Littlewood R, et al. Recommendations for buprenorphine and methadone therapy in opioid use disorder: a European consensus. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(18):1987-99. DOI: 10.1080/14656566.2017.1409722
77. Buprénorphine. Dans: Wikipédia [En ligne]. 15 octobre 2019 [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bupr%C3%A9norphine&oldid=163568095>
78. Feroni I, Lovell AM. Les dispositifs de régulation publique d'un médicament sensible : le cas du Subutex®, traitement de substitution aux opiacés. Rev Francaise Aff Soc. 2007;(3):153-70.
79. ASUDJournal. Historique. [En ligne]. ASUD [cité le 26 novembre 2019].
80. ANSM. [En ligne]. juillet 2019. RCP - SUBUTEX® 8 mg - Base de données publique des médicaments [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68945058&typedoc=R>
81. ANSM. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage. :27.
82. CRAT. CRAT [En ligne]. 3 mai 2019. Subutex CRAT - grossesse [cité le 3 mai 2019]. Disponible: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=Subutex>
83. ASUDJournal. Princeps et générique. [En ligne]. ASUD [cité le 26 novembre 2019].

84. Différence entre subutex et générique : excipients. Le Quotidien du Pharmacien. N°3007. 16 mai 2013:2.
85. ANSM. Compte-rendu CNSP - 04/04/2016. :14.
86. ANSM. [En ligne]. 6 novembre 2017. RCP - OROBUPRE 2 mg [cité le 9 mai 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0310520.htm>
87. Robinet S, Benslimane M, Lançon PC, Lopez DR, de BERNARDIS DE. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland ! :11.
88. Vidal. VIDAL [En ligne]. OROBUPRÉ 2 mg et 8 mg lyophilisat oral : nouvelle spécialité de buprénorphine [cité le 7 mai 2019]. Disponible: [https://www.vidal.fr/actualites/22931/orobupre\\_2\\_mg\\_et\\_8\\_mg\\_lyophilisat\\_oral\\_nouvelle\\_spezialite\\_de\\_buprenorphine/](https://www.vidal.fr/actualites/22931/orobupre_2_mg_et_8_mg_lyophilisat_oral_nouvelle_spezialite_de_buprenorphine/)
89. BARA J, MASSERON P, VOSGIEN V, JEHANNE C, MERLIN P, Robinet S. Orobupré saison 2. Drugs Ther Perspect. 2017;33(6):241-8. DOI: 10.1007/s40267-017-0408-8
90. ANSM. [En ligne]. RCP Suboxone® 2mg/0,5mg [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180531141239/anx\\_141239\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180531141239/anx_141239_fr.pdf)
91. Naloxone. Dans: Wikipédia [En ligne]. 17 octobre 2019 [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Naloxone&oldid=163614684>
92. ASUDJournal. Historique Suboxone. [En ligne]. ASUD [cité le 14 avril 2019].
93. Méthadone. Dans: Wikipédia [En ligne]. 15 octobre 2019 [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9thadone&oldid=163568366>
94. ANSM. ANSM [En ligne]. Dolosal®, Péthidine [cité le 3 avril 2019]. Disponible: [https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/\(cis\)/61342940](https://www.ansm.sante.fr/searchengine/detail/(cis)/61342940)
95. ASUDJournal. Histoire de la Méthadone. [En ligne]. ASUD 2013 [cité le 26 novembre 2019].
96. ANSM. [En ligne]. RCP Méthadone AP-HP 10 mg, gélule [cité le 3 avril 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60998856&typedoc=R>
97. ANSM. [En ligne]. RCP Méthadone AP-HP 1,33 mg/ml, sirop [cité le 3 avril 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R>
98. Pons D, Fremaux D, Duvauchelle B, Loas G, Compagnon M. Initialisation hospitalière d'un traitement substitutif par méthadone, recommandations de prescription. Presse Médicale.

2004;33(13):858-61. DOI: 10.1016/S0755-4982(04)98772-6

99. CRAT. [En ligne]. Méthadone - Le CRAT [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <http://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=m%C3%A9thadone>

100. Ordre National des Pharmaciens. [En ligne]. Meddispar - Orobu<sup>®</sup> [cité le 9 mai 2019]. Disponible: <http://www.meddispar.fr/Medicaments/OROBUPRE-2-B-7>

101. Ordre National des Pharmaciens. [En ligne]. Meddispar - Suboxone<sup>®</sup> [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-8-B-28/\(type\)/name/\(value\)/Suboxone/\(cip\)/3400937761611#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-8-B-28/(type)/name/(value)/Suboxone/(cip)/3400937761611#nav-buttons)

102. Ordre National des Pharmaciens. [En ligne]. Meddispar - Subutex<sup>®</sup> [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-8-B-7/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400933943998](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-8-B-7/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400933943998)

103. Légifrance. Arrêté du 7 novembre 2013 portant approbation de l'avenant n° 7 à l'accord national relatif à la fixation d'objectifs de délivrance de spécialités génériques. [En ligne]. NOR, JORF n°0265 15 novembre 2013.

104. Courné M, Fabreguettes M, Lucas M, Messina M, Arditti M, Junod M, et al. Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes - Sulfate/Chlorhydrate de morphine. 2009;19.

105. ANSM. [En ligne]. RCP - Skénan<sup>®</sup> LP 30 mg [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69666321&typedoc=R&ref=R0216279.htm>

106. ANSM. [En ligne]. RCP - Euphon [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0276063.htm>

107. ANSM. [En ligne]. RCP - Klipal 600/50mg [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0299497.htm>

108. Légifrance. Arrêté du 12 juillet 2017 portant modification des exonérations à la réglementation des substances vénéneuses. [En ligne].

109. PasseportSanté. <https://www.passeportsante.net/> [En ligne]. 26 avril 2017. La drogue-crocodile : qu'est-ce que c'est ? [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/Fiche.aspx?doc=drogue-crocodile>

110. Ordre National des Pharmaciens. Abus, usage «récréatif», addiction, dopage... La lutte contre le mésusage du médicament. 2015.

111. AddictAide. [En ligne]. 5 février 2018. Effets de la N-Acétylcystéine et d'un entraînement de la mémoire de travail sur la consommation et le craving pour la cocaïne - Addict Aide - Le village des addictions [cité le 22 juillet 2019]. Disponible: <https://www.addictaide.fr/effets-de-la-n-acetylcysteine-et-dun-entrainement-de-la-memoire-de-travail-sur-la-consommation-et-le-craving-pour-la-cocaine/>

112. DMG Paris Diderot. [En ligne]. 15 septembre 2009. Addictions à la cocaïne: de nouvelles pistes thérapeutiques [cité le 22 juillet 2019]. Disponible: [http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero\\_etudiant=&numero\\_resume=66](http://www.bichat-larib.com/revue.presse/revue.presse.resume.affichage.php?numero_etudiant=&numero_resume=66)
113. ANSM. RCP - Modiodal®. [En ligne]. [cité le 27 août 2019].
114. ANSM. [En ligne]. RCP - Ritaline LP 20 mg [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0263585.htm>
115. Erb A. Des Neuroleptiques aux Antipsychotiques. 2018;197.
116. OFDT. [En ligne]. 02/19. Médicaments psychotropes - Synthèse des connaissances - OFDT [cité le 12 septembre 2019]. Disponible: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/dez/medicaments-psychotropes/>
117. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 1998;280(2):147-51. DOI: 10.1001/jama.280.2.147
118. Jamison RN, Kauffman J, Katz NP. Characteristics of methadone maintenance patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(1):53-62.
119. Karasz A, Zallman L, Berg K, Gourevitch M, Selwyn P, Arnstein J. The experience of chronic severe pain in patients undergoing methadone maintenance treatment. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(5):517-25. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.025
120. Pereira Le Corre J. Toxicomanie - Héroïne TSO Antalgie et Algie du toxicomanes. Paris Diderot - Paris 7; 2013.
121. Alford DP, Compton P, Samet JH. Acute Pain Management for Patients Receiving Maintenance Methadone or Buprenorphine Therapy. *Ann Intern Med*. 2006;144(2):127-34.
122. Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain: *Pain*. 2005;113(3):340-6. DOI: 10.1016/j.pain.2004.11.011
123. Authier N, Courty P. Douleur et addiction aux opiacés. *Courr Addict*. 2007;9:49-52.
124. O'Brien CP, Volkow N, Li T-K. Dr. O'Brien Replies. *Am J Psychiatry*. 2006;163(11):2016-7. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.2016a
125. Mialou M, Kauffmann J, Richard B, Llorca PM, Courty P, Authier N. Stratégies antalgiques et médicaments de substitution aux opiacés. Dans: 2010. p. 24-6.
126. Poulain P, Aknine X. Prise en charge de la douleur pour des patients recevant un MSO. [En ligne]. Le flyer 2015 [cité le 23 mai 2019].
127. Allo docteurs [En ligne]. 4 novembre 2014. Sortir de l'alcoolisme grâce aux médicaments [cité le 22 juillet 2019]. Disponible: <https://www.allodocteurs.fr/maladies/drogues-et-addictions/alcool-alcoolisme/sortir-de-l->

alcoolisme-grace-aux-medicaments\_14767.html

128. ANSM. [En ligne]. RCP - Aotal® [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213509.htm>

129. ANSM. [En ligne]. RCP - Selincro® [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181120142711/anx\\_142711\\_fr.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181120142711/anx_142711_fr.pdf)

130. ANSM. [En ligne]. RCP - REVIA 50 mg, comprimé pelliculé sécable - Base de données publique des médicaments [cité le 10 septembre 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64701035&typedoc=R>

131. ANSM. [En ligne]. RCP - ESPERAL 500 mg - Base de données publique des médicaments [cité le 10 septembre 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61500746&typedoc=R>

132. Le Figaro Santé. Le Figaro Santé [En ligne]. 16 juin 2019. Addiction à l'alcool: la fin du mirage Baclofène [cité le 10 septembre 2019]. Disponible: <http://sante.lefigaro.fr/article/addiction-a-l-alcool-la-fin-du-mirage-baclofene/>

133. Vidal. [En ligne]. ALCOVER 24,5 g/140 ml sol buv [ATUn] - Fiche abrégée [cité le 26 novembre 2019]. Disponible: <https://www.vidal.fr/Medicament/alcover-104095.htm>

134. Vidal. EurekaSanté [En ligne]. Les médicaments du sevrage tabagique - EurekaSanté par VIDAL [cité le 22 juillet 2019]. Disponible: <https://eukasante.vidal.fr/maladies/psychisme/arreter-fumer-cigarette-tabac.html>

135. [En ligne]. Spray nasal de naloxone (Nalscue) : entrée en vigueur de l'AMM le 8 janvier 2018 - Communications - Ordre National des Pharmaciens [cité le 27 mai 2019]. Disponible: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Spray-nasal-de-naloxone-Nalscue-entree-en-vigueur-de-l-AMM-le-8-janvier-2018>

136. ANSM. [En ligne]. RCP NALSCUE 0,9 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose - [cité le 27 mai 2019]. Disponible: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60855566&typedoc=R>

137. Demarti C. Le Quotidien du Pharmacien [En ligne]. 19 avril 2019. Overdose : une triste fin pour Nalscue [cité le 1 juin 2019]. Disponible: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/04/19/overdose-une-triste-fin-pour-nalscue\\_277901](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/04/19/overdose-une-triste-fin-pour-nalscue_277901)

138. EMA. [En ligne]. NYXOID - résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Nyxoid. [cité le 27 mai 2019]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nyxoid-epar-summary-public\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nyxoid-epar-summary-public_fr.pdf)

139. HAS. [En ligne]. 27 décembre 2017. Haute Autorité de Santé - PRENOXAD (naloxone), antidote injectable [cité le 27 mai 2019]. Disponible: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2891870/fr/prenoxad-naloxone-antidote](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2891870/fr/prenoxad-naloxone-antidote)

140. Le Quotidien du pharmacien. Le Quotidien du Pharmacien [En ligne]. 3 juin 2019. Prenoxad arrive dans les officines [cité le 5 juin 2019]. Disponible: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/06/03/prenoxad-arrive-dans-les-officines\\_278604](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/06/03/prenoxad-arrive-dans-les-officines_278604)
141. Le Quotidien du pharmacien. Le Quotidien du Pharmacien [En ligne]. 2 avril 2019. Prenoxad, premier kit de naloxone bientôt en pharmacie [cité le 3 avril 2019]. Disponible: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/04/02/prenoxad-premier-kit-de-naloxone-bientot-en-pharmacie\\_277572](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/04/02/prenoxad-premier-kit-de-naloxone-bientot-en-pharmacie_277572)
142. Légifrance. CSP - Article R5121-152. [En ligne]. Code de la santé publique, R5121-152 28 octobre 2013.
143. OFDT. Bilan RECAP 2017. [En ligne]. 2018 [cité le 20 octobre 2019].
144. Reynaud-Maurupt C, Verchère C, Observatoire français des drogues et des toxicomanies. Les nouveaux usages de l'héroïne Rapport de recherche, France 2002. Paris: OFDT; 2003.
145. Légifrance. CSP - Article R5132-97. [En ligne]. Code de la santé publique 29 juillet 2004.
146. Becker HS. Outsiders: études de sociologie de la déviance. Métailié. 2013.
147. Otero M, Michaud A-AD, Paumier R. L'institution éventrée: De la socialisation à l'individuation. PUQ; 2017.
148. INSERM. Pharmacodépendances et mésusages chez les usagers de drogues. [En ligne]. [cité le 20 septembre 2019].
149. Le Breton D. Conduites à risque: des jeux de mort au jeu de vivre. Paris: Presses universitaires de France; 2002. (Quadriga).
150. L'Express. L'Express [En ligne]. Cocaïne, shit et armes en deux clics: quand Bernard Debré découvre le darknet - L'Express [cité le 21 octobre 2019]. Disponible: [https://www.lexpress.fr/actualite/societe/cocaine-cannabis-armes-bernard-debre-fait-son-petit-marche-sur-le-darknet\\_1806882.html](https://www.lexpress.fr/actualite/societe/cocaine-cannabis-armes-bernard-debre-fait-son-petit-marche-sur-le-darknet_1806882.html)
151. Cahier thématique 7 - La lutte contre le mésusage du médicament.pdf.
152. Commission des Stupéfiants et Psychotropes. BHD - Suivi d'addictovigilance. [En ligne]. 2018 [cité le 20 septembre 2019].
153. Lazès-Charmetant A, Delile J-M. TREND Bordeaux 2017. 2018.
154. Légifrance. CSP - Article L3421-1. [En ligne]. Code de la santé publique.
155. Légifrance. Code pénal - Article 222-37. [En ligne]. Code pénal.

156. ANSM. Soumission Chimique - Résultats Enquête 2017. [En ligne]. 2019 [cité le 25 septembre 2019].
157. Frauger E, Spadari M, Pochard L, Fouilhé Sam-Laï N, Jouanjus E, Mallaret M, et al. Soyons plus que jamais vigilants avec la méthadone : apport des données d'addictovigilance. *Therapies*. 2018;73(6):571. DOI: 10.1016/j.therap.2018.09.010
158. Santi P, Herzberg N. L'addiction aux opiacés, première cause de mort par overdose en France. *Le Monde.fr* [En ligne]. 15 octobre 2018 [cité le 18 novembre 2019]. Disponible: [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/10/15/mort-par-overdoses-d-opioides-la-france-aussi\\_5369749\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2018/10/15/mort-par-overdoses-d-opioides-la-france-aussi_5369749_1650684.html)
159. CARA. [En ligne]. Population et densité - Communauté d'Agglomération Royan Atlantique [cité le 27 novembre 2019]. Disponible: <https://www.agglo-royan.fr/population-densite>
160. Ordre des Pharmaciens. Développer la Prévention en France - 15 propositions pour renforcer le rôle des pharmaciens. 2018.
161. CARA. [En ligne]. mars 2016. Bilan-socio-eco-2016-Royan-Atlantique.pdf [cité le 13 novembre 2019]. Disponible: <https://www.cera.club/wp-content/uploads/2016/05/Bilan-socio-eco-2016-Royan-Atlantique.pdf>
162. Données et études statistiques pour le changement climatique, l'énergie, l'environnement, le logement, et les transports [En ligne]. Compte du logement 2018 - Rapport de la Commission des comptes du logement [cité le 23 novembre 2019]. Disponible: <https://www.statistiques.developpement-durable.gouv.fr/compte-du-logement-2018-rapport-de-la-commission-des-comptes-du-logement>
163. CARA. [En ligne]. La Communauté d'Agglomération Royan Atlantique CARA - Collectif pour l'Habitat Social en Pays Royannais [cité le 27 novembre 2019]. Disponible: <http://collectifhabitatroyan.fr/spip.php?rubrique5>
164. ANSM. Quelles sont les évolutions attendues dans la prise en charge médicamenteuse des troubles liés à l'usage des opioïdes ? Juin 2018. [En ligne]. 2018 [cité le 26 février 2019].
165. ANSM. Compte-rendu CNSP - 11/10/18. 2018.
166. EMA. [En ligne]. RCP - Buvidal® [cité le 27 novembre 2019]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/buvidal-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/buvidal-epar-medicine-overview_fr.pdf)
167. EMA. [En ligne]. 2018. Présentation Buvidal® EMA [cité le 27 novembre 2019]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/buvidal-epar-medicine-overview\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/buvidal-epar-medicine-overview_fr.pdf)
168. Robinet S, Serrie A, Astruc N. Opioïdes et risques addictifs. Quelle est la situation en France ? Que faire pour limiter les risques ? *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 2019;20(2):45-50. DOI: 10.1016/j.douler.2019.02.004

169. myHealthbox. myHealthbox [En ligne]. Probuphine- Buprenorphine Hydrochloride Implant [cité le 2 novembre 2019]. Disponible: <https://myhealthbox.eu/en/probuphine-buprenorphine-hydrochloride-implant/3799639>
170. HAS. Commission de la Transparence - ZUBSOLV® - avis HAS. [En ligne]. 2018 [cité le 1 juin 2019].
171. ANSM. [En ligne]. 2018. RCP - Zubsolv® [cité le 1 juin 2019]. Disponible: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zubsolv-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zubsolv-epar-product-information_fr.pdf)
172. Lançon PC, de BERNARDIS DE, Jaury P, Robinet S. Buprénorphine, avec ou sans naloxone ? [En ligne]. 2018 [cité le 18 novembre 2019].
173. Ordre National des Pharmaciens. Recommandations ordinales : prescription et dispensation des médicaments de substitution aux opiacés. [En ligne]. 2017 [cité le 20 novembre 2019].
174. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A. [En ligne]. Code de la santé publique.
175. LICHTENSTEIN V, FAUVELOT S. Arrêt de traitement de substitution en CSAPA - Étude de 18 dossiers. [En ligne]. ASUD 2015 [cité le 23 mai 2019].
176. Le Quotidien du pharmacien. Le Quotidien du Pharmacien [En ligne]. 17 septembre 2019. En 2020, le DMP devient automatique [cité le 3 novembre 2019]. Disponible: [https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/09/17/en-2020-le-dmp-devient-automatique\\_279768](https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite-pharmaceutique/article/2019/09/17/en-2020-le-dmp-devient-automatique_279768)
177. Bruce RD, Govindasamy S, Sylla L, Kamarulzaman A, Altice FL. Lack of Reduction in Buprenorphine Injection After Introduction of Co-Formulated Buprenorphine/Naloxone to the Malaysian Market. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35(2):68-72. DOI: 10.1080/00952990802585406
178. Kelty E, Cumming C, Troeung L, Hulse G. Buprenorphine alone or with naloxone: Which is safer? *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2018;32(3):344-52. DOI: 10.1177/0269881118756015
179. ANSM. [En ligne]. 29 mai 2004. Compte-rendu CNSP - 20/03/2014 [cité le 27 novembre 2019]. Disponible: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/125636cafe5929ba7f654eb148fc5c07.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/125636cafe5929ba7f654eb148fc5c07.pdf)
180. ANSM. Compte-rendu CNSP - 11/05/2017. 2017.
181. Ponté C, Lepelley M, Boucherie Q, Mallaret M, Lapeyre Mestre M, Pradel V, et al. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. *Drug Alcohol Depend*. 2018;187:88-94. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.036

182. ANSM. Enquête DTA 2017. 2019.

183. ANSM. [En ligne]. Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [cité le 21 mai 2019]. Disponible: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/5](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/5)

## **7. ANNEXES**

*Annexe 1 : Les outils de l'addictovigilance (183)*

<b><u>Outils</u></b>	<b><u>Professionnels de santé et substances concernés</u></b>	<b><u>Objectifs</u></b>	<b><u>Date de mise en place</u></b>	<b><u>Période de récupération des données</u></b>	<b><u>Date de dernière publication</u></b>
<b>ASOS -</b> Antalgiques stupéfiants et ordonnances sécurisées	Pharmaciens d'officine  Les médicaments	Décrire la population traitée par antalgiques stupéfiants, les modalités d'utilisation et évaluer le respect des règles de prescription	2001	Juin	29/11/18 – résultats de l'enquête de 2017
<b>DRAMES -</b> Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances	Toxicologues, médecins légistes  Les substances médicamenteuses et médicaments	Recueillir les cas de décès liés à l'usage abusif de substances psychoactives, identifier les substances impliquées (médicament ou drogue illicite), évaluer leur dangerosité et estimer l'évolution du nombre de décès	2002	En continu	02/04/19 – résultats de l'enquête de 2017
<b>DTA – Décès Toxique par Antalgiques</b>	Toxicologues, médecins légistes  Les médicaments	Recueillir les cas de décès liés à l'usage de médicaments antalgiques, d'identifier les médicaments impliqués, d'évaluer leur dangerosité et d'estimer l'évolution du nombre de décès	2013	En continu	02/04/19 – résultats de l'enquête de 2017
<b>NOTS –</b> Notification spontanée	Tous les prof. de santé et les usagers  Les substances médicamenteuses et médicaments	Recueil des notifications spontanées de pharmacodépendances ou d'abus	1990	En continu	-
<b>OSIAP –</b> Ordonnances suspecte indicateurs d'abus possible	Pharmaciens d'officine  Les substances médicamenteuses	Identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie, classer les médicaments les plus détournés sur le plan	2001	Mai et Novembre	30/11/18 – résultats de l'enquête de 2017

	ses et médicaments	régional et national par rapport aux chiffres de vente			
<b>OPEMA</b> – Observation des pharmacodépandances en médecine ambulatoire	Médecins généralistes  Les substances médicamenteuses et médicaments	Améliorer les connaissances et le suivi des caractéristiques sociodémographiques des patients consommant des drogues illicites ou des médicaments détournés de leur usage thérapeutique et qui sont pris en charge en médecine ambulatoire	2008	Novembre	16/01/17 – résultats de l'enquête de 2015
<b>OPPIDUM</b> – Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse	CSAPA, CAARUD, ELSA, services d'urgence, milieu pénitentiaire, addictologie hospitalière  Les substances médicamenteuses et médicaments	Surveiller l'évolution de la consommation des psychotropes, alerter sur l'utilisation de nouveaux produits ou de nouvelles voies d'administration, et sur les associations de substances potentiellement dangereuses	1995	Octobre	19/07/18 – résultats de l'enquête de 2017
<b>Soumission Chimique</b>	Toxicologues analystes, médecins légistes, urgences, tous professionnels de santé	Disposer de données exhaustives sur les cas de soumission chimique en France  Donnée sur les substances médicamenteuses et médicaments	2003	En continu	13/03/19 – résultats de l'enquête de 2017

<b><u>Classe thérapeutique</u></b>	<b><u>Mécanisme d'action</u></b>	
<b>Antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques</b>	<p>Blocage de la recapture de la noradrénaline (Nad) et de la sérotonine (5HT) dans fente synaptique et d'autres monoamines.</p> <p>Liaison aux récepteurs H1, <math>\alpha</math>1, M1</p>	
<b>Inhibiteur de la monoamine-oxydase ou IMAO</b>	<b>IMAO sélectif (type a) et réversible</b>	Inhibition sélective et réversible de l'enzyme de type a responsable de l'inactivation des neurotransmetteurs de type amine (Nad, 5HT et dopamine)
	<b>IMAO non sélectif et irréversible</b>	Inhibition non sélective et irréversible de l'enzyme de type a et b responsable de l'inactivation des neurotransmetteurs de type amine (Nad, 5HT et dopamine)
<b>Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ou ISRS</b>	<p>Inhibition de la recapture de 5-HT ce qui provoque une augmentation du neurotransmetteur dans la fente synaptique.</p> <p>Action sur tous les récepteurs y compris 5-HT1a responsable de la baisse de pression artérielle.</p> <p>Désensibilisation des autorécepteurs 5HT1a pré-synaptiques</p> <p>Réinitialisation des potentiels d'action au niveau du neurone</p> <p>Libération de 5-HT à la terminaison de l'axone</p>	
<b>Antidépresseurs à action duale</b>	<b>Inhibiteur de la recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline ou IRSNa</b>	Inhibiteur spécifique des 2 recaptures des neurotransmetteurs : 5-HT et Nad mais absence d'action post-synaptique directes sur les récepteurs adrénergiques, muscariniques et histaminiques provoquant donc une diminution des effets anticholinergiques, adrénergiques et histaminique
	<b>Non inhibiteur de la recapture</b>	<p>Antagoniste <math>\alpha</math>2 présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. Les deux énantiomères de la mirtazapine semblent intervenir dans l'activité antidépressive, l'énantiomère S (+) en bloquant les récepteurs <math>\alpha</math>2 et 5-HT2 et l'énantiomère R (-) en bloquant les récepteurs 5-HT3.</p> <p>L'activité antagoniste de la mirtazapine sur les récepteurs H1 de l'histamine est associée à ses propriétés sédatives. La mirtazapine n'a pratiquement aucune activité anticholinergique et, aux doses thérapeutiques, n'a pratiquement pas d'effet sur le système cardiovasculaire.</p>
<b>Antidépresseurs atypiques</b>	<p>Antidépresseur pro-sérotoninergique qui va induire la recapture de 5-HT.</p> <p>Agonistes des récepteurs alpha 2 pré-synaptiques</p> <p>Effets anticholinergiques et cardiaques réduits</p> <p>Effets anticholinergiques H1, provoquant une sédation.</p>	

*Annexe 3 : Stratégie antalgique pour un patient sous TSO ayant des douleurs aiguës, AFSSAPS octobre 2011(81,125)*

Proposition de stratégie antalgique face à une douleur aiguë (durée < 3 mois) :

<b>EVA ≤ 3</b>	<b>Douleur légère</b>
<b>Stratégie 1</b>	Paracétamol (3-4 g/jour) ou AINS
<b>Stratégie 2</b>	Prévention de la douleur liée aux soins : MEOPA (N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> , 50/50) ou lidocaïne crème/patch
<b>EVA = 4 - 6</b>	<b>Douleur modérée</b>
<b>Stratégie 3</b>	1. Paracétamol 3-4 g/jour + AINS. 2. Néfopam (60 à 120 mg/j) +/- paracétamol et AINS.
<b>Stratégie 4</b>	Fractionner (3 à 4 prises / jour) voire augmenter la dose de buprénorphine (en association avec stratégies 1 ou 3)
<b>EVA ≥ 7</b>	<b>Douleur sévère</b>
<b>Stratégie 5</b>	<b>Arrêter temporairement la buprénorphine.</b> Titration morphine à libération immédiate (voie intraveineuse ou per os) Puis convertir en morphine LP (/12 h) si douleur non rapidement résolutive. Après résolution de l'épisode douloureux aigu, la remise en place du traitement par BHD devra être réalisée avec précaution, pour éviter le déclenchement d'un syndrome de sevrage précipité, en attendant l'apparition des signes de sevrage

D'après Mialou et al. 2010.

**QUESTIONNAIRE SUR LES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX  
OPIACÉS :  
PATIENT**

Dans le cadre de mon doctorat en pharmacie, je réalise une **thèse sur les traitements substitutifs aux différentes drogues**. J'ai choisi d'axer ma recherche sur les patients sous traitements substitutifs aux opiacés (TSO): **Méthadone, Subutex®, Buprénorphine, Orobupré® et Suboxone®**. Le but de ce questionnaire est de caractériser les patients sous traitement afin de mieux prévenir les mauvais usages et mieux définir les besoins de chacun.

**Toutes les réponses resteront anonymes et ne serviront que pour ma thèse.** En aucun cas, on ne pourra vous associer aux réponses. Restez **sincère** dans vos réponses afin de garantir des résultats réalistes qui permettront d'améliorer le bon usage de ces médicaments.

Une fois le questionnaire rempli, **vous le mettez vous-même dans une boîte scellée, et je serais le seul à pouvoir y accéder** lors de l'ouverture de celles-ci par moi-même.

Pour répondre, il suffit de cocher ou d'entourer la réponse correcte vous concernant.  
D'avance, merci.

Emmanuel DE SOUSA RIBEIRO  
Etudiant en 6<sup>ème</sup> année de Pharmacie à la faculté de Pharmacie de Poitiers

**Questionnaire**

**Partie I : Vous**

- |   |   |
|---|---|
| <p>1. <u>Vous êtes ?</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Un homme,</li><li><input type="radio"/> Une femme,</li><li><input type="radio"/> Autre.</li></ul>  | <p>2. <u>Vous avez entre ?</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> 15 et 35 ans,</li><li><input type="radio"/> 36 et 50 ans,</li><li><input type="radio"/> 51 et 65 ans ,</li><li><input type="radio"/> 66 ans et plus.</li></ul> |
| <p>3. <u>Votre niveau d'études :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Non-diplômé,</li><li><input type="radio"/> Le brevet des collèges,</li><li><input type="radio"/> Le baccalauréat professionnel,</li><li><input type="radio"/> Le baccalauréat général,</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> BTS/DUT,</li><li><input type="radio"/> Une licence,</li><li><input type="radio"/> Un master,</li><li><input type="radio"/> Un doctorat.</li></ul>   |
| <p>4. <u>Où vivez-vous ?</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Chez vous,</li><li><input type="radio"/> Chez un proche/famille,</li><li><input type="radio"/> Dans un hébergement,</li><li><input type="radio"/> Autres : .....</li></ul>                               |   |
| <p>5. <u>Avez-vous d'autres pathologies ?</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Asthme,</li><li><input type="radio"/> Diabète ,</li><li><input type="radio"/> Hypertension artérielle,</li></ul>  | <ul style="list-style-type: none"><li><input type="radio"/> Baisse tension artérielle lorsque vous vous levez,</li><li><input type="radio"/> Hypercholestérolémie (cholestérol),</li><li><input type="radio"/> Hypothyroïdie/Hyperthyroïdie,</li></ul>        |

- Hyperuricémie (crise de goutte),
- Troubles de l'érection,
- Troubles dépressifs,
- Troubles psychiatriques (schizophrénie, anxiété chronique),
- VIH/HIV (plus communément appelé « SIDA »),
- Hépatite B,
- Hépatite C,
- Autres : .....

## **Partie II : Les débuts concernant votre addiction**

### 1. Quelle a été la drogue principalement utilisée ?

- Alcool,
- Tabac,
- Cannabis/Shit (résine),
- Cocaïne,
- Héroïne,
- MDMA/Ecstasy,
- Crack,
- LSD,
- Champignons hallucinogènes,
- Codéine,
- Subutex/Buprénorphine,
- Méthadone,
- Suboxone,
- Morphiniques (Skénan®, Oxycontin®, Oxynorm® et autres)
- Autres : .....

### 2. Comment vous fournissiez-vous ?

- Famille,
- Amis/proche,
- Autres : .....
- Vendeurs (dealers),
- Réseau de consommateurs,

### 3. Comment consommiez-vous cette/ces drogue(s) ?

- Consommation isolée,
- Consommation en groupe,

### 4. Quels sont les raisons de ces consommations selon vous ?

- Par curiosité, découverte
- Pour oublier/échapper aux problèmes,
- Autres : .....
- Par intégration dans un groupe,
- Pour les sensations procurées,

## **Partie III : Juste avant de commencer votre traitement substitutif**

### 1. Quelle a été la substance que vous preniez principalement avant de prendre un traitement de substitution ?

- Alcool,
- Tabac,
- Cannabis/Shit (résine),
- Cocaïne,
- Héroïne,
- MDMA/Ecstasy,
- Crack,
- LSD,
- Champignons hallucinogènes,
- Codéine,
- Subutex/Buprénorphine,
- Méthadone,
- Morphiniques (Skénan®, Oxycontin®, Oxynorm® et autres),
- Suboxone,
- Autres : .....

### 2. Avez-vous consommé régulièrement plusieurs substances avant de commencer un traitement de substitution ?

- Non,
- Oui,
- Si oui, lesquelles ?
- Alcool,
- Tabac,

- Cannabis /Shit (résine),
- Cocaïne,
- Héroïne,
- MDMA/Ecstasy,
- Crack,
- LSD,
- Champignons hallucinogènes,
- Codéine,
- Subutex/Buprénorphine,
- Méthadone,
- Suboxone
- Morphiniques (Skénan®, Oxycontin®, Oxynorm® et autres),
- Autres :.....

3. Combien d'années de consommation de substances estimez-vous avoir eu avant de passer en traitement de substitution ?

- .....

#### **Partie IV : Le passage à la substitution**

1. Quels ont été les raisons de la mise en place d'un traitement de substitution pour vous ?

- Décision personnelle,
- Famille/proche/amis,
- Autres : .....
- Injonction judiciaire,
- Décision médicale,

2. Quel a été votre traitement d'initiation et votre dosage ?

- Méthadone **sirop** :.....mg ou Subutex® : .....mg ou Suboxone® : .....mg
- Méthadone **gélules** :.....mg

3. Quel est votre traitement et dosage actuel ?

- Méthadone **sirop** :.....mg ou Subutex® : .....mg ou Suboxone® : .....mg
- Méthadone **gélules** :.....mg

4. Depuis combien de temps êtes-vous sous traitement ?.....

5. Avez-vous eu des effets indésirables dus à votre traitement ?

- Sueur abondante,
- Baisse de tension artérielle,
- Frissons,
- Problèmes d'érection,
- Nausées/vomissements,
- Autres :.....
- Constipation,
- Insomnie,
- Palpitations,
- Diminution du rythme cardiaque,
- Maux de têtes,
- Bouche sèche,
- Œdèmes,
- Diminution de l'appétit,
- Diminution de libido,
- Douleurs articulaires,
- Fatigue,
- Urticaire, prurit,

6. Avez-vous des traitements annexes ?

- Anxiolytiques (Clorazépate/Tranxène®, Diazepam/Valium®, Alprazolam/Xanax®, Oxazepam/Seresta®, Lexomil®/Bromazepam),
- Antipsychotique (Tercian®/Cyamémazine, Zyprexa®/Olanzapine, Haldol®/Halopéridol),
- Hypnotiques (Zolpidem/Stilnox®, Zopiclone/Imovane®),
- Traitement de sevrage alcoolique (Acamprosate/Aotal®, Baclofène/Lioréal®, Nalméfène/Selincro®),
- Traitement de sevrage tabagique (Varénicline/Champix®, Bupropion/Zyban®),
- Autres :.....

7. Avez-vous déjà eu besoin d'un **dépannage** (délivrance de médicaments hors ordonnance ou en attendant l'ordonnance) par le pharmacien durant l'année ?

- Non,
- Oui, combien de fois : .....

8. Quelles ont été les raisons de ces dépannages de traitements ?

- Absence du médecin prescripteur,
- Décalage des dates dans les prescriptions,
- Autres : .....
- Surconsommation de votre traitement,
- Prêt à une autre personne,
- Vente de doses,

9. Consommez-vous encore des drogues ou médicaments en plus de votre traitement ?

- Non,
- Oui, quoi ? .....

10. Avez-vous eu des rechutes lors de votre traitement ?

- Non,
- Oui, combien de fois ? .....

11. Quelles ont été les raisons de cette/ces rechute(s) ?

- Sous-dosage de votre traitement,
- Mauvaise nouvelle,
- Autres : .....
- Obstacle dans votre vie,
- Perte de motivation durant le traitement,

12. Vous est-il arrivé d'acheter des **Stéribox®** au cours des douze derniers mois ?

- Non,
- Oui : combien de fois ? .....

13. Que faites-vous des Stéribox® ou seringues, une fois utilisés ?

- Vous jetez le tout aux ordures ménagères,
- Vous avez un container jaune DASRI,
- Vous ramenez le tout directement à la pharmacie,
- Vous gardez le tout pour les réutiliser plus tard,
- Autres: .....

## **Partie V : L'usage du traitement**

1. Avez-vous déjà pris un dosage plus élevé de médicament par rapport à votre dosage habituel ?

- Oui,
- Non,

2. Avez-vous déjà pris votre médicament autrement que par voie orale ?

- Non,
- Oui, comment ? (Exemple : injection au lieu de la prise par voie orale ou inhalation/fumer, sniff...) .....

3. Avez-vous déjà fractionné votre prise de médicament sans que le médecin l'exige ?

- Oui,
- Non,

4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement journalier volontairement ?
- Oui,
  - Non,
5. Avez-vous déjà pris plusieurs jours de traitement en une seule prise ?
- Oui,
  - Non,
6. Avez-vous déjà revendu votre traitement ?
- Oui,
  - Non,
7. Souhaiteriez-vous une autre forme galénique (sirop, injectable, spray...) pour votre traitement ?
- Non,
  - Oui, laquelle ?.....

### **Partie VI : La relation avec les soignants**

1. Avez-vous une bonne relation avec votre médecin ?
- Oui, en quoi :.....
  - Non, pourquoi :.....
2. Est-ce la même pharmacie qui vous délivre vos médicaments depuis le début du traitement de substitution ?
- Oui, pourquoi :.....
  - Non, pourquoi :.....
3. Avez-vous une bonne relation avec votre pharmacien ?
- Oui, en quoi ?.....
  - Non, pourquoi ?.....
4. Aimeriez-vous un entretien d'initiation de traitement avec le pharmacien ?
- Oui
  - Non
5. Aimeriez-vous avoir un référent attitré dans la pharmacie où vous prenez habituellement votre traitement ?
- Oui
  - Non
6. Avez-vous déjà agressé un pharmacien lors de la délivrance ou la non-délivrance de votre traitement ?
- Oui,
  - Non,

### **Partie VII : L'ordonnance**

1. Votre prescription provient ?
- D'un seul médecin,
  - De plusieurs médecins,

- D'un établissement de soin en addiction (ex : Synergie 17),
- De l'hôpital,

2. Pensez-vous que l'ordonnance est un bon support ?

- Oui,
- Non, pourquoi ?.....

3. Vous a-t-on déjà refusé la délivrance de votre traitement ?

- Non,
- Oui, Pourquoi ? .....

4. Avez-vous rencontré des problèmes avec les ordonnances ? Plusieurs réponses possibles

- Mauvais dosage,
- Mauvaise pharmacie,
- Mauvaise molécule prescrite,
- Autres : .....
- Oubli d'un traitement,
- Mauvaise date,

5. Avez-vous déjà falsifié une ordonnance ?

- Non,
- Oui, combien de fois ? .....

6. Si oui, pour quelle(s) raison(s) ? Plusieurs choix possibles

- Pour avoir un plus grand dosage,
- Pour en revendre une partie,
- Problèmes de durée de traitement,
- Problèmes de fractionnement non adapté,
- Autres : .....
- Problèmes de pharmacie notée sur l'ordonnance,
- Problèmes avec les rendez-vous de renouvellement de traitement,

7. Prévoyez-vous d'arrêter ces traitements à terme ?

- Oui, pourquoi ?.....
- Non, pourquoi ?.....

8. Avez-vous été aidé autrement qu'avec des médicaments ?

- Aide sociale (logement, aide financière),
- Aide psychologique,
- Autres : .....
- Aide à l'emploi, à la réinsertion dans une formation,
- Par la médecine alternative (homéopathie, acuponcture...),

9. Considérez-vous la prise en charge globale de votre addiction ?

- Passable,
- Moyenne,
- Bonne,
- Très bonne,

10. Que manque-t-il pour que la substitution soit plus efficace selon vous ?

- Plus de prévention,
- Plus de contrôle par les soignants,
- Une prise en charge plus ciblée sur vos problèmes,
- Plus de répression, des sanctions,
- Autres : .....

11. Aimeriez-vous disposer d'un livret explicatif de votre traitement (qu'est-ce que c'est, les différents effets secondaires, que faire en cas d'oubli de prise...etc) ?

- Non,
- Oui, qu'aimeriez-vous y trouver comme information dedans ?

.....

12. Pensez-vous utile de faire de la prévention sur les risques dus aux abus et à la mauvaise utilisation de ces traitements en pharmacie ?

- Oui,
- Non,

13. Que changeriez-vous à cette prise en charge ?

- .....
- .....

**Je vous remercie pour les réponses et le temps accordé**

**QUESTIONNAIRE SUR LES TRAITEMENTS SUBSTITUTIFS AUX  
OPIACÉS :  
PHARMACIEN**

Suite aux questionnaires sur les TSO délivrés aux patients, voici quelques questions sur le ressenti, le rôle et les problèmes éventuels rencontrés par les pharmaciens. Les réponses restent anonymes.

**PARTIE 1 : Les TSO en général**

1. Êtes-vous réticent quant à la délivrance de MSO en général ? Plus avec la Méthadone ou le Subutex® ?

Oui, pourquoi ? .....  
Non,

2. Connaissez-vous la différence entre Subutex/Orobupré/Suboxone ?

.....

3. Quels sont les principaux effets secondaires qui vous sont rapportés ?

.....  
.....

4. Connaissez-vous les effets de l'alcool sur les TSO ?

.....

5. Pensez-vous que la formation sur les TSO à la faculté ou autre est suffisante ? Oui / Non

6. Êtes-vous satisfait des résultats obtenus avec le TSO de manière générale ?

Oui, .....  
Non, pourquoi ? .....

**PARTIE 2 : Les patients et la délivrance**

1. Quelle est la répartition des patients ?

Méthadone sirop :

Suboxone :

Méthadone gélules :

Orobupré :

Subutex :

Buprénorphine (génériques) :

2. Sexe des patients ? Hommes :

Femmes :

3. Combien de vos patients n'ont plus eu délivrance de MSO au cours des 12 derniers mois ?

4. Quels sont les traitements les plus souvent associés au TSO selon vous ?

.....  
.....

5. Avez-vous une relation de confiance avec tous les patients ? Oui / Non

6. Diriez-vous que les dépannages/avances de traitement sont courants ? Qu'en pensez-vous ?

.....  
.....

7. Vous êtes-vous déjà fait agresser de manière physique ou verbale lors d'un refus ou de la délivrance de TSO ?

Oui, combien de fois au cours de votre carrière professionnelle ? .....  
Non,

8. Combien de personnes délivrent les TSO dans votre pharmacie ?.....

9. La rémunération est-elle en accord avec le temps passé pour la délivrance, le suivi et la préparation des doses ?

Oui

Non, dans ce cas : êtes-vous pour une rémunération à l'acte plus spécifique à la délivrance de TSO ?

Oui

Non, que proposez-vous ? .....

10. Avez-vous des retours de seringues usagées ? Oui / Non

11. Proposez-vous un container DASRI lors de la délivrance de TSO ?

Oui

Non, pourquoi ? .....

12. Avez-vous un patient avec un TSO à qui la Fucidine® ou équivalent générique est souvent prescrite ?

.....

### **PARTIE 3 : La relation avec les soignants**

1. Avez-vous une bonne relation de manière générale avec les médecins prescripteurs de TSO ?

Oui,

Non, pourquoi ? .....

2. Avez-vous plus d'ordonnance provenant d'un CSAPA ou de médecins généralistes ?

.....

3. Est-ce que les médecins prescripteurs vous appellent pour vous prévenir d'un changement dans le traitement d'un patient ? Oui / Non

4. Qu'est ce qui pose problème dans la relation patient/pharmacien selon vous ? Comment l'améliorer selon vous ?

.....  
.....

5. Organisez-vous une réunion entre professionnels de santé dans le cadre des TSO ?

Oui, à quelle fréquence ? .....

Non, que pensez-vous d'une réunion trimestrielle ? .....

Qui inviteriez-vous à cette réunion ? Médecin, Pharmacien, Infirmière, secrétaire de centre spécialisée, autre ? .....

6. Communiquez-vous avec le médecin dès que vous percevez quelque chose d'anormale ?  
Oui / Non

7. Appelez-vous le médecin si un de vos patients sous TSO vous demande une Stéribox® ?  
Oui,  
Non, pourquoi ? .....

#### **PARTIE 4 : L'usage détourné**

1. Connaissez-vous quels sont les médicaments les plus détournés ?  
.....

2. Avez-vous eu connaissance d'un fractionnement non prescrit de son TSO chez un patient ?  
Oui/Non

3. Avez-vous eu connaissance de cas de surdosage chez un de vos patients sous TSO ?  
Oui / Non

4. Avez-vous déjà eu connaissance de la revente de son traitement ou d'une partie par un patient ? Oui / Non

5. Avez-vous déjà eu connaissance de la prise du traitement par le patient par une autre voie d'administration que celle prescrite ?  
Oui, lesquelles ? .....

6. Avez-vous déjà refusé une délivrance de TSO ? Oui / Non

7. Avez-vous déjà été confronté à des ordonnances suspectes ?  
Non,  
Oui, de manière fréquente ? .....

8. Lorsque vous découvrez une ordonnance suspecte, que faites-vous ?  
.....

9. Faites-vous partie d'un réseau sentinelle de pharmacien, ex : OSIAP ? Oui / Non  
Si oui, cela vous prend-t-il beaucoup de temps ? .....

10. Pensez-vous que l'ordonnance est un bon support ? Oui / Non

11. Combien de Stéribox® ont été vendus en 2018 dans votre pharmacie ?  
.....

12. En comparaison avec les chiffres de 2018, sur la période du 1er trimestre 2019 (janvier à mars), avez-vous vendu plus de Stéribox® ?

.....

13. Faites-vous de la prévention concernant les risques de l'usage détourné de TSO ? TSO ou Stéribox®

Oui,

Non, pourquoi ? .....

14. Que faites-vous si un patient vous demande un hypnotique en plus de son traitement de substitution ?

.....

15. Avez-vous des flyers ou livrets d'information à distribuer actuellement concernant les drogues ? Oui / Non

16. Avez-vous des flyers ou livrets d'information à distribuer sur le traitement de substitution ?  
Oui / Non

## **PARTIE 5 : Perspectives**

1. Que pensez-vous d'un entretien de première délivrance pour les patients sous TSO ?

Non,

Oui, différé de celui du médecin primo-prescripteur ou non ? .....

2. Pensez-vous qu'il faudrait que le Suboxone® soit plus prescrit afin de limiter le mésusage ?

Oui

Non, pourquoi ? .....

3. Pensez-vous qu'une nouvelle voie d'administration serait la bienvenue dans le TSO ?

Oui, laquelle ? .....

Non,

4. Seriez-vous d'accord pour la création d'un référent ou d'un binôme au sein de la pharmacie permettant la délivrance et le suivi pour un patient sous TSO ? Oui / Non

5. Seriez-vous d'accord pour la création d'un protocole de la délivrance, d'un primo-entretien, de suivi ou lors des cas de chevauchements, d'avances ?

Oui

Non, pourquoi ? .....

6. Êtes-vous pour l'ouverture d'un Dossier Médical Partagé (DMP) obligatoire pour les patients sous TSO ?

Oui

Non, pourquoi ? .....

7. Que pensez-vous d'une valorisation des **interventions pharmaceutiques (IP)** lors du refus de délivrance ?

.....  
.....

8. Que pensez-vous de l'alimentation d'une **base de données nationales** et anonymes des IP ?  
Acquisition de statistiques sur un médicament par exemple

.....  
.....

9. Que pensez-vous d'une **liste de médicaments à risque de mésusage et d'abus** ?

.....

10. Êtes-vous pour les centres pour usagers actifs de drogue (CAARUD) ou salles de shoot ?

Oui

Non, pourquoi ? .....

11. Si l'on vous demande les « bonnes pratiques d'injection », les connaissez-vous ? Oui / Non

12. Que pensez-vous de la mise à disposition de livret explicatif des TSO lors de la primo-délivrance ou lors d'un entretien ?

.....

13. Que pensez-vous de la rédaction d'un protocole ou de fiche thématique pour le repérage et la conduite à tenir face aux patients dans le cadre d'un mésusage ?

.....  
.....

14. Que pensez-vous qu'il faudrait changer ou améliorer afin d'optimiser la prise en charge de ces patients en TSO ?

.....  
.....

15. Pensez-vous qu'il manque des questions sur un sujet non abordé dans ce questionnaire ?

.....  
.....



## SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

## **RESUME**

En 2017, l'OFDT estime que 500 000 personnes ont expérimenté l'héroïne. On dénombre en France aujourd'hui près de 180 000 personnes bénéficiant d'une prescription de MSO pour faire face à cette addiction. (53)

Par ailleurs, lorsque l'on regarde l'étymologie du mot médicament, il provient du grec ancien *pharmakon* qui signifie le remède, le poison et le bouc-émissaire (dans le sens de l'exutoire ici).(5) Ainsi, le médicament lui-même peut être mal interprété dans son usage, il peut être confondu avec la drogue tant les propriétés pharmacologiques sont proches. Ce phénomène s'observe dans la rue, là où normalement circulent les substances psychoactives illicites, on trouve aujourd'hui les MSO sur le marché noir parallèle ; c'est le « fuitage pharmaceutique ». (6) Ainsi, on retrouve aujourd'hui les MSO dans des conduites addictives et la recherche de « défonce » qui se traduit par l'abus de substances psychoactives, en témoignent également les voies d'administration employées : injection, sniff etc.

L'objectif de cette étude locale est de mieux identifier, mieux comprendre les pratiques de mésusages sur une aire géographique bien définie et de comparer les différentes réponses apportées par les différentes études avec les chiffres nationaux, régionaux et départementaux. Dans un deuxième temps, l'intérêt de cette étude est de savoir quelles actions sont réalisables et envisageables pour limiter le mésusage à l'échelle de l'officine. Au total, 85 questionnaires ont été complétés sur 336 patients estimés soit un taux de réponse de 25,3% et 21 pharmaciens ont accepté de répondre à notre enquête.

Mots clefs : traitement/substitution/opiacés/mésusage/CARA/pharmacien/patient/SPA/TSO