

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTÉ DE SANTÉ**  
**DÉPARTEMENT DES SCIENCES**  
**PHARMACEUTIQUES**

**ANNÉE : 2022**

**THÈSE 2022/TOU3/2093**

# **THÈSE**

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**CASANAVA Jérémy**  
Né le 11 novembre 1994 à Toulouse (31)

**Vécus et représentations des patients sous  
médicaments de substitution de la dépendance opioïde  
dans leur prise en charge à l'officine :  
une étude qualitative par entretiens semi-directifs**

Date de soutenance :  
Vendredi 04 novembre 2022

Directeur de thèse : Docteur PONTÉ Camille

## **JURY**

Président : Professeur ROUSSIN Anne  
1er assesseur : Docteur FERRERI Christelle  
2ème assesseur : Docteur BALESTER-MOURET Sylvain

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier  
au 1er octobre 2020

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANGAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GÉNISSE V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maitres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. FUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme GERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERAËVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
Mme LARGEAUD L.	Immunologie	M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
M. MOUMENI A.	Biochimie		
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique		
Mme SALABERT A.S	Biophysique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er octobre 2020)

## **REMERCIEMENTS :**

### **À mon maître de thèse, le Docteur Camille PONTÉ,**

Je te remercie sincèrement de m'avoir accompagné durant ces trois dernières années et de m'avoir toujours soutenu avec patience et bienveillance. Ce fut un réel honneur et plaisir de réaliser ce travail de thèse sous ta direction, en espérant que celui-ci soit digne de la profonde estime et reconnaissance que je te porte.

### **Au Professeur Anne ROUSSIN,**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et vous invite à trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect. Je tiens également à vous remercier pour les enseignements de qualité dont j'ai pu bénéficier, ainsi que pour toutes les notions essentielles que vous m'avez transmis durant ces années d'études et qui aujourd'hui me servent dans l'exercice de notre art.

### **Au Docteur Sylvain BALESTER-MOURET,**

Au regard de votre implication professionnelle et de votre expérience en tant que médecin addictologue, je tiens à vous transmettre toute l'estime que j'éprouve à votre égard. Votre bienveillance et vos conseils m'ont été précieux en bien des aspects lorsque nous nous rencontrons au sein du CAARUD. C'est pour toutes ces raisons que je tiens à vous remercier sincèrement d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

### **Au Docteur Christelle FERRERI,**

Cela fait maintenant longtemps que l'on se connaît et travaille ensemble, depuis mon premier stage officinal et tous ceux ayant suivi, je me rappelle ce temps où tu me faisais réviser les différents mécanismes pharmacologiques et les différentes interactions entre deux délivrances. Pour toute cette bienveillance et cet accompagnement, je tiens à te remercier chaleureusement et te témoigner ma gratitude d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

### **À la faculté de pharmacie de Toulouse,**

Je tiens à remercier tous les enseignants de la faculté de pharmacie de Toulouse et leur témoigner ma reconnaissance pour avoir su me transmettre des choses inestimables : le savoir inhérent à notre art et l'esprit critique scientifique.

### **Aux titulaires et équipes des officines où j'ai travaillé,**

Je vous remercie pour tout ce que j'ai pu construire et apprendre en travaillant avec vous, tant sur le plan humain que pharmaceutique.

### **Au CAARUD et tous ses membres,**

Je tiens à tous vous remercier (chef d'établissement, médecins, infirmiers, éducateurs spécialisés, etc.) de m'avoir accueilli pour la réalisation de cette étude. Votre accessibilité et votre partage sans conditions m'ont permis d'apprendre énormément à vos côtés.

### **À mon amour, Florine,**

Je tiens à te dire merci pour tout l'amour et le bonheur que tu m'apportes au quotidien. Sans toi, tout serait bien plus compliqué à imaginer. Merci aussi d'avoir fait preuve de patience et d'avoir été un soutien inconditionnel durant la rédaction de cette thèse jusqu'à aujourd'hui.

### **À mes parents,**

Merci pour votre soutien inconditionnel, votre amour intemporel et toutes les valeurs que vous m'avez transmis. Vous m'avez toujours donné le goût d'aider les gens et de prendre soin de ceux qui m'entourent, alors pour tout ça, merci infiniment.

### **À mon frère et à ma sœur,**

Pour tout ce qu'on a pu partager plus jeune et pour tout ce qu'il nous reste à partager ensemble, je vous remercie et tiens à vous rappeler l'amour que je vous porte. Vous êtes et serez toujours indispensable à mon bonheur.

### **À ma grand-mère,**

Maminou, merci d'avoir toujours été là pour moi et de m'avoir donné tout cet amour. Tes attentions seront toujours chères à mes yeux. J'espère que tu sais à quel point je t'estime et t'aime.

### **À mes grands-pères,**

Votre départ a été un bouleversement difficile à accepter mais je resterai toujours admiratif et fier en pensant à vous. Vous resterez toujours à mes yeux une source d'inspiration et de résilience.

**À ma belle-famille,** pour votre accueil, votre soutien et l'inspiration que vous m'apportez.

**À ma bichette et à Grandiou,** merci pour toutes ces années d'amitiés, de soirées, de rigolades, de voyages et j'en passe. Des amis comme vous c'est inestimable. Profitez bien de vos voyages à l'autre bout du monde, on se revoit très vite !

**À Marion,** merci pour cette amitié précieuse à mes yeux, tous ces moments partagés et ceux que l'on a organisé ensemble (Corpo, T-ROSE, VP évènementiel).

**À Vinc',** merci pour tous tes conseils et ton soutien. J'ai hâte de participer à des projets avec toi, sans oublier de continuer à partager de bons repas et de bons breuvages avec toi et Noémie.

**À Kiki ma binôme,** merci pour tous ces TP « top à la vachette », soirées et moments de complicité.

**À Marc, Adam, Bozz, Jb,** merci les gars pour toutes ces soirées, RP, et souvenirs.

**À Dodo, Thiio, Briçou,** merci d'être « la famille » depuis tout ce temps !

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS :**

**AAD** = Antiviraux à action directe

**ALD** = Affection de longue durée

**AMM** = Autorisation de mise sur le marché

**ANIT** = Association nationale des intervenants en toxicomanie

**ANSM** = Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ex AFSSAPS)

**ARS** = Agence régionale de santé

**ASUD** = Autosupport des usagers de drogues

**BHD** = Buprénorphine à haut dosage

**BZD** = Benzodiazépines

**C2S** = Complémentaire santé solidaire = anciennement CMU = Couverture maladie universelle

**CAARUD** = Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

**CeGIDD** = Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles

**CEIP-A** = Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance

**CIVD** = Coagulation intravasculaire disséminée

**CNOP** = Conseil national de l'ordre des pharmaciens

**CPTS** = Communauté professionnelle territoriale de santé

**CROP** = Conseil régional de l'ordre des pharmaciens

**CSAPA** = Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie

**CSP** = Commission stupéfiants et psychotropes

**CSST** = Centres de soins spécialisés aux toxicomanes

**DGS** = Direction générale de la santé

**DP** = Dossier patient

**DRAMES** = Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances

**EUROTOX** = Federation of european toxicologists and european societies of toxicology

**IMAO** = Inhibiteurs de la monoamine oxydase

**IRSNA** = Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

**ISRS** = Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

**IV** = Intraveineuse

**MILDECA** = Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives

**MNU** = Médicaments non utilisés

**MSO** = Médicament de substitution aux opiacés

**OFDT** = Observatoire français des drogues et des tendances addictives

**PBSA** = Programme buprénorphine à seuil adapté

**PES** = Programme d'échange de seringues

**PESP** = Programme d'échanges de seringues en pharmacie

**PMI** = Protection maternelle et infantile

**PMSA** = Programme méthadone à seuil adapté

**PMSI** = Programme de médicalisation des systèmes d'informations

**PPMV** = Primo-prescription de méthadone en ville

**RCP** = Résumé des caractéristiques du produit

**RCPG** = Récepteur couplé aux protéines G

**RdR** = Réduction des risques

**RdRD** = Réduction des risques et des dommages

**RESPADD** = Réseau de prévention des addictions

**SIDA** = Syndrome d'immunodéficience acquise

**SNC** = Système nerveux central

**SSNN** = Syndrome de sevrage du nouveau-né

**TREND** = Tendances récentes et nouvelles drogues

**TROD** = Test rapide d'orientation diagnostique

**TSO** = Traitement substitutif aux opiacés

**Vd** = Volume de distribution

**VHB** = Virus de l'hépatite B

**VHC** = Virus de l'hépatite C

**VIH** = Virus de l'immunodéficience humaine

# TABLE DES MATIERES

I.	Introduction	10
II.	Histoire des MSO et situation sanitaire actuelle en France	11
1.	Aspect historique et législatif	11
2.	Aspect réglementaire et MSO disponibles en France	21
3.	Aspect pharmacologique	29
4.	Aspect clinique	47
5.	Aspect épidémiologique	72
III.	Constats et observations sur la prise en charge actuelle des sujets sous MSO en France	75
1.	Présentation de l'idée de thèse	75
2.	Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des sujets sous MSO	76
3.	Constats de terrain liés à la pratique en officine	80
4.	Données de la littérature concernant les perceptions des patients prenant un MSO et leur rapport aux pharmaciens :	81
5.	Définition de l'objectif de la thèse	84
IV.	Méthode : l'enquête qualitative par entretiens semi-directifs	86
1.	Élaboration du guide d'entretien	86
2.	Critères d'inclusion/exclusion des sujets	88
3.	Lieux d'enquête et modalités des entretiens	88
4.	Information et recrutement des patients	90
5.	Traitement des données	91
V.	Résultats de l'enquête	92
1.	Description des populations	92
2.	Description des vécus des sujets quant à leur relation avec le pharmacien d'officine	99
3.	Perceptions des rôles du pharmacien d'officine	103
4.	Focus sur le vécu pendant les confinements liés au COVID	106
5.	Perceptions de l'intérêt d'un entretien pharmaceutique pour les sujets prenant un MSO et modalités possibles de mise en place	107
VI.	Discussion	109
1.	Forces et limites de cette étude	109
2.	Points clefs ressortant de cette étude	109
3.	Quelles idées d'améliorations applicables en pratique ?	114
VII.	Conclusion	116
VIII.	ANNEXES	118
IX.	Bibliographie	131

# I. Introduction

En France, le pharmacien d'officine a toujours été concerné par la délivrance, le suivi des patients prenant un MSO (= Médicament substitutif aux opiacés) mais également par la distribution et l'accès à du matériel stérile pour les usagers de drogues.

Bien qu'au commencement de la prise en charge des addictions aux opiacés, la majorité des professionnels de santé, y compris les pharmaciens d'officine, étaient réticents à l'idée de prendre en charge ces patients ; la naissance du domaine de l'addictologie, l'évolution des mentalités et des pratiques ainsi que la constitution d'une politique de santé publique basée sur le principe de la RdR (= Réduction des risques) ont permis de construire une réelle prise en charge pour ces patients.

De nos jours, environ 160 000 patients viennent récupérer leur MSO en pharmacie d'officine, soit la quasi-totalité des personnes prenant un MSO en France (environ 180 000 au total). Cette réalité fait du pharmacien d'officine un acteur principal dans la prise en charge de ces patients.

Cependant, bien que la majorité des pharmaciens s'implique, certains d'entre eux représentent encore un frein à la prise en charge pour ces sujets dépendants aux opiacés. Ce travail de thèse aura donc pour objectif principal de s'intéresser et de répondre à la question suivante : « *Quels sont les vécus et représentations des patients sous MSO vis-à-vis de leur prise en charge par le pharmacien d'officine ?* ».

Afin d'y parvenir et de mieux se situer dans le contexte inhérent à la prise en charge des patients dépendants aux opiacés, l'histoire des MSO, leurs caractéristiques (réglementaires, pharmacologiques et cliniques) ainsi que la situation sanitaire actuelle en France seront abordées dans un premier temps.

En effet, tous ces aspects abordés, permettront de mieux comprendre et maîtriser les MSO, de leur naissance à leur impact sur la population française, en passant par leurs modalités d'utilisation et le suivi nécessaire dont ils font l'objet mais également de mieux percevoir le rôle du pharmacien d'officine vis-à-vis de ces patients.

Dans un second temps, les constats et observations sur la prise en charge actuelle des sujets sous MSO seront explorés. Cette partie permettra d'aborder et de faire le point sur les pratiques actuelles et les ressentis des sujets prenant un MSO qui en découlent.

Dans un troisième temps, la méthode ayant permis de réaliser cette étude qualitative par entretiens semi-directifs sera détaillée afin de comprendre les contours et objectifs de cette étude.

Enfin, la dernière partie de cette thèse sera dédiée à la présentation des résultats obtenus à l'issue de la réalisation de cette étude qualitative ainsi qu'à la discussion émanant des données obtenues en les confrontant aux données disponibles dans la littérature.

Ce travail de thèse d'exercice s'achèvera ensuite par une proposition d'améliorations applicables dans la pratique du pharmacien d'officine.

## II. Histoire des MSO et situation sanitaire actuelle en France

### 1. Aspect historique et législatif

L'histoire des médicaments substitutifs aux opiacés en France a été complexe et tardive. Celle-ci n'a débutée qu'à partir de 1993. Pour mieux comprendre cette autorisation tardive, il est important d'aborder le contexte présent en France dans les années 60-70 vis-à-vis de la prise en charge des usagers de drogues que l'on nommait « toxicomanes », « junkies », « hippies », « défoncés », ou « camés ».

En effet, dans les années 70, à la suite de mai 1968, le choc des générations, le développement de festivals où les substances sont consommées (Woodstock etc.), l'État ainsi qu'une partie plus âgée de la société s'inquiètent de la marginalité et de ces consommateurs de drogues.

C'est dans ce contexte qu'est adoptée le 31 décembre 1970 la loi relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite des substances vénéneuses.

« Cette loi donne au procureur de la république un pouvoir supplémentaire : celui d'enjoindre les personnes ayant fait usage illicite de stupéfiants à suivre une cure de désintoxication ou à se placer sous surveillance médicale » (Art. L628 – CSP). (1)

La loi réprime donc la consommation et le trafic de stupéfiants mais permet d'accorder une prise en charge anonyme et gratuite ainsi qu'une annulation des charges retenues pour ceux acceptant les soins. Cela aboutit à un statut ambigu pour l'usager de drogue : il est à la fois un délinquant et un patient. (2)

La question de la prise en charge des usagers de drogues va donc se poser, notamment avec l'abandon de l'utilisation de la psychiatrie. (3) (4)

En 1971, les ministères de la santé et de la justice élaborent une liste d'établissements de santé agréés pour organiser des cures de désintoxication. L'ensemble des acteurs de santé du secteur traditionnel éprouve une répugnance à traiter ces usagers perçus pour la majorité comme des perturbateurs de la société. La création de structures spécialisées comme le centre Marmottan (1971 – Paris), dirigé par le Dr. OLIEVENSTEIN, fera figure de modèle pour le développement de ces structures dans la prise en charge des toxicomanes.

« Le dispositif de soins spécialisés articulé avec la justice se constitue à la frontière d'autres dispositifs existants (médecine, psychiatrie) et revendique sa spécificité. Il repose, comme le souligne le sociologue Henri Bergeron, « sur une éthique de l'intervention et de la relation qui puise abondamment sa source dans les références antipsychiatriques, contre-asilaires et post-soixante-huitardes. C'est une éthique qui clame son ardente volonté de protéger les toxicomanes contre une société qui leur en veut et les opprime » (Bergeron, 1999). Il s'organise autour du psychiatre Claude Olievenstein qui tente de définir théoriquement et cliniquement ce nouvel espace thérapeutique ». (1)

« La toxicomanie n'est pas perçue seulement comme un fait pathologique : il s'agit d'éviter de s'enliser dans une pathologisation psychiatrique de la toxicomanie. Cette dernière est définie comme la rencontre d'un individu avec un produit dans un moment socioculturel donné ». (1)

« Le but du suivi n'est pas forcément l'abstinence, mais l'apprentissage de la réduction des risques et de la « démocratie psychique ». (5)

Cependant, hormis le centre Marmottan cherchant à développer de nouvelles pratiques, l'ensemble des établissements de santé continuent à faire de l'abstinence et du sevrage les objectifs souhaités à court-terme.

Un relais vers le secteur associatif, jugé plus innovateur et plus ouvert, va donc s'opérer : via des subventions de l'État pour financer les projets de centres d'accueil et de postcure ou de centres à visée préventive. « Cela restera un des traits marquants du dispositif français de lutte contre la toxicomanie ». (2)

Le 14 mars 1972, un décret est adopté sur la restriction de la vente de seringue en pharmacie sur présentation d'une pièce d'identité ou d'une ordonnance. Ce décret limite l'accès à du matériel d'injection et impose l'obligation de présentation d'une pièce d'identité ce qui restera un frein pour le plus grand nombre d'usagers craignant d'être stigmatisés. Cela favorisera le partage de seringues avec les risques infectieux inhérents.

« A défaut d'ordonnance, lesdits objets ne pourront être cédés à titre gratuit ou onéreux, qu'à des personnes âgées de dix-huit ans au moins « justifiant de leur identité » contre une commande écrite ou un reçu daté et signé par l'acheteur et mentionnant son nom et son adresse. L'ordonnance, la commande ou le reçu doit être conservé pendant un an par le vendeur pour être présenté à toute réquisition des autorités de police ou des pharmaciens inspecteurs de la santé ». (6)

Au cours des années 1970, le dispositif de lutte contre la toxicomanie évolue vers une prise en charge professionnalisée et structurée autour de traitements psychothérapeutiques.

En 1978, le rapport PELLETIER confirme l'orientation psychothérapeutique pour traiter les toxicomanes et de ce fait signe le rejet des autres options de prises en charge possibles (communautés thérapeutiques, traitement substitutif aux opiacés). À cette période, la majorité des professionnels de la prise en charge de la toxicomanie sont opposés à l'approche substitutive. Malgré une tentative de délivrance expérimentale de Méthadone par deux services hospitaliers début 1970, cela s'est avéré être un échec car il y avait peu de soutien et aucun protocole élaboré pour encadrer cette démarche.

L'approche neurobiologique de la maladie mentale et des addictions se heurte à des obstacles épistémologiques. La stratégie de lutte contre la toxicomanie reste quant à elle bien accrochée au paradigme français issu de la psychanalyse.

De plus, les communautés thérapeutiques vont hériter d'une mauvaise image dans l'opinion publique et politique à la suite du scandale de l'association / secte « Le Patriarche » créée en 1972 à Saint-Paul Sur Save par Lucien Engelmajer. (7)

En 1982, l'État ordonne la création de la mission permanente de lutte contre la toxicomanie, actuelle MILDECA (= Mission de lutte interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives). Les objectifs sont multiples : centraliser la gestion de ce dispositif et normaliser l'organisation interne des centres spécialisés.

En parallèle, les intervenants en toxicomanie (principalement constitués de psychiatres, d'éducateurs spécialisés, d'assistantes sociales, d'infirmières) fondent en 1980 l'ANIT (= Association nationale des intervenants en toxicomanie).

L'ANIT constituera le socle éthique de l'ensemble des professionnels et deviendra l'interlocuteur privilégié de l'État par l'intermédiaire de la DGS (= Direction générale de la santé).

Au cours des années 1980, les CSST (= Centres de soins spécialisés aux toxicomanes) proposent dans beaucoup de départements français des cures de sevrage avec une approche psychothérapeutique. Il existe cependant un décalage énorme entre les maigres solutions proposées et les besoins multiples des usagers de drogues de plus en plus confrontés à la désinsertion sociale et professionnelle ainsi qu'à un état de santé précaire.

L'épidémie de SIDA (= Syndrome d'immunodéficience acquise) causée par le VIH (= Virus de l'immunodéficience humaine) au début de la décennie n'améliorera pas la situation et deviendra le triste moteur du changement de paradigme français.

Dans ce sens, en mai 1987, la ministre de la Santé BARZACH Michèle suspend pour un an le décret de 1972 qui rendait obligatoire la présentation de la pièce d'identité pour l'achat de seringue. Le but étant de permettre à chacun l'accès à du matériel d'injection stérile afin de limiter la propagation du VIH dans cette épidémie de SIDA.

En 1989, le rapport TRAUTMANN recommande le développement des PES (= Programmes d'échange de seringues) et s'interroge sur l'efficacité de la substitution en matière de RdR sans fournir de réponse claire.

L'année 1989 marque un changement majeur avec le passage d'une politique de sevrage à une politique de réduction des risques. En ce sens le 11 août 1989 paraît un nouveau décret officialisant la vente libre des seringues aux personnes majeures. Un premier pas vers la mise en place de la RdR est franchi.

En 1992, le lancement du kit STERIBOX®, vendu par l'association Apothicom à 5 francs et en 1995, la mise en place d'automates distributeurs et collecteurs de matériels d'injection suivront en ce sens la volonté de la politique de RdR.

En 1993, l'adoption du plan triennal (1993-1996) prévoit une amélioration de la prise en charge des toxicomanes notamment via la mise en place d'un programme de substitution en autorisant la prescription de la Méthadone.

Un MSO palliant les effets de manque tout en limitant les effets euphorisants retrouvés avec l'usage de drogues.

En adoptant ce texte, la France rejoignait enfin la plupart des autres pays de l'union européenne. L'Angleterre est la grande pionnière, dès 1924, le Comité Rolleston recommandait que l'autorisation de prescrire de l'héroïne ou de la morphine soit accordée à tous les médecins lorsque les tentatives de sevrage avaient échoué. (2) Le Canada, l'État de New-York, la Suède, les Pays-Bas, le Danemark, la Suisse, l'Italie et l'Espagne ont progressivement adopté ce mode de traitement dans les années 1960-1980 ; l'Autriche le fera en 1987, l'Allemagne en 1992 et la France à partir de 1993.

La circulaire DGS n°72 du 09 novembre 1993 fixe l'objectif de diversification des modes de prise en charge et permet à toute institution médico-sociale associative ou hospitalière pouvant garantir une prise en charge globale des toxicomanes de solliciter jusqu'à 50 places de substitution à la Méthadone. Cela pose le principe du « volontariat » des centres spécialisés et permet d'étendre les capacités de traitement

de substitution. Les premiers programmes de substitution non-expérimentaux voient le jour en France.

La circulaire DGS n°14 du 07 mars 1994 pose le cadre de la mise en œuvre de ces traitements de substitution et définit que les centres sollicitant les places de Méthadone devront :

- être agréés ;
- proposer d'autres modes de suivi ;
- assurer une prise en charge médico-sociale ;
- être limités à 50 places maximum.

Les règles de prescription sont également fixées, les sujets pouvant être traités doivent être : volontaires ; dépendants avérés depuis au moins 5 ans ; avoir entrepris sans succès plusieurs cures de sevrage. Un contrôle de l'usage de produits associés doit également être effectué via des tests urinaires réguliers et ces données devront être fournies par les centres prescripteurs à l'INSERM afin de pouvoir réaliser un dispositif d'évaluation.

La circulaire DGS n°4 du 11 janvier 1995 fixe un ajustement du dispositif avec une augmentation des capacités de prise en charge ainsi que de nouvelles conditions de prescription et de suivi.

Concernant la Méthadone, l'autorisation de délivrance est étendue à tous les centres spécialisés, il n'y a plus besoin d'agrément, à condition de disposer ou de se doter en personnel médical et infirmier. Les médecins généralistes peuvent dorénavant prescrire de la Méthadone mais seulement dans le cadre du renouvellement d'un traitement de substitution initié dans un centre spécialisé.

Le nombre de places par centre n'est plus limité à 50 ; la condition de dépendance avérée depuis 5 ans au moins est supprimée ; les centres peuvent solliciter des crédits pour financer le personnel médico-social sur la base de 16 000 F (2440 €) par place et par an ; une augmentation des capacités de traitement est décidée.

Tous ces changements reposent sur le constat suivant : un grand nombre de toxicomanes ne fréquentent pas les centres d'accueil spécialisés ou s'y présentent après plusieurs années de consommation alors que les médecins généralistes sont très nombreux à en recevoir en consultation.

Le rôle des médecins généralistes a été important dans le développement des MSO en France, avant la mise sur le marché légale des MSO, certains médecins ont eu recours à l'utilisation hors AMM (= Autorisation de mise sur le marché) de Sulfate de morphine (SKENAN® ; MOSCONTIN®) ou de buprénorphine à bas dosage (TEMGESIC®) pour prendre en charge leurs patients dépendants aux opiacés. Cette expérience empirique, entre autres, a permis de soutenir la définition légale des MSO et l'acceptation d'une telle pratique.

Simone VEIL, en tant que ministre de la Santé de 1993 à 1995, a également été un acteur majeur de l'amélioration de la prise en charge des usagers de drogues dépendants aux opiacés. (8)

La circulaire du 30 mars 1995 introduit la BHD (= Buprénorphine à haut dosage) en France. Les médecins généralistes sont alors autorisés à prescrire la BHD (sous son nom de commercialisation SUBUTEX®) aux toxicomanes en première intention directement sans passer par un centre spécialisé. Ce MSO sera rendu disponible en février 1996, soit presque un an après la parution de cette circulaire et permettra de répondre aux besoins de prise en charge aussi bien en ville qu'en CSST.

La circulaire DGS/SP3/95 du 31 mars 1995 définit les objectifs des MSO en 3 axes :

- axe thérapeutique, à « visée curative », les objectifs sont de favoriser l'insertion dans un processus thérapeutique et de faciliter le suivi médical d'éventuelles pathologies associées à la toxicomanie, qu'elles soient d'ordre psychologique et/ou somatique ;
- axe préventif et réductions des risques, le MSO doit « aider à la réduction de la consommation de drogues issues du marché illicite et favoriser un moindre recours à la voie injectable ». La circulaire DGS/DH n°96-239 du 03 avril 1996, relative aux orientations dans la prise en charge des toxicomanes, définira une approche plus exigeante. L'interruption totale de consommation d'opiacés, notamment d'héroïne sera attendue ;
- axe social, en contribuant à « l'insertion sociale » des toxicomanes.

L'objectif ultime est de « permettre à chaque patient d'élaborer une vie sans dépendance y compris à l'égard des médicaments substitutifs aux opiacés » avec la mise en place de comités de suivis départementaux et le développement de la formation des professionnels. (9)

La conception du cadre défini en 1995, via l'autorisation de prescription des deux MSO (BHD et Méthadone), doit permettre :

- un accès rapide, pour une proportion significative des personnes dépendantes à l'Héroïne ou aux opiacés, à une prise en charge associée à la substitution ;
- une mise en place d'une solution acceptable pour les professionnels de santé des services spécialisés, des médecins et des pharmaciens en tenant compte des conditions d'exercice et des modes de prise en charge ;
- une limitation des risques de surdosage par le double cadre mis en place (Méthadone initié en CSST avec une administration contrôlée ; BHD prescrite en ville et délivrée avec une ordonnance sécurisée en officine) ;
- un développement de la prise en charge globale de la dépendance, par les recommandations de travail en réseau ;
- une amélioration de l'accès à la prise en charge des maladies graves (VHC et VIH notamment).

L'autorisation des MSO va imposer un renforcement voire une intégration de l'approche médicale de la dépendance dans les CSST préexistants.

La médecine générale quant à elle, s'interrogera rapidement sur la nécessité et la nature d'une spécialisation en la matière. Ces réflexions associées à celles des autres intervenants aboutiront à la naissance d'une spécialité : l'addictologie.

Au-delà de l'intégration de l'approche médicale, la pratique de réseau va être recommandée et mise en avant afin de pouvoir également assurer une prise en charge sanitaire et sociale. La mobilisation et la coordination des différents acteurs de la prise en charge de la dépendance (éducateurs spécialisés, psychologues, médecins, infirmiers etc.) sera donc exigée. La France assiste à une évolution de la prise en charge de l'addiction aux opiacés vers une approche pluridisciplinaire.

L'État définit les MSO et leur cadre de délivrance en s'appuyant sur une première définition datant de 1966 – Narcotic Blockade. (10)

### **Un MSO devra répondre à l'ensemble des critères suivants :**

- avoir les mêmes propriétés pharmacodynamiques que le produit à substituer ;
- avoir une durée d'action longue, au minimum 24h (afin d'éviter plusieurs prises par jour, la fluctuation d'effets, les symptômes de manque) ;
- ne pas générer (ou peu) d'euphorie, ni d'effets de renforcement pour le produit lui-même et les autres drogues ;
- s'administrer par voie orale ou sublinguale et ne pas comporter (ou peu) d'attrait particulier pour les autres voies, notamment la voie IV (=Intraveineuse) ;
- avoir reçu une AMM dans cette indication. (11)

En 1998, le nombre de places de traitement sous MSO atteint 48 000 places et rattrape les niveaux observés dans les autres pays européens. (12)

Le plan triennal de lutte contre la drogue et de prévention des dépendances 1999-2001, à la suite du constat de l'évolution des modes de consommation de l'ensemble des produits psychoactifs (arrivée des drogues de synthèse), présente les orientations choisies :

- connaître, savoir et comprendre les modes de consommations et les produits utilisés ;
- communiquer et informer auprès du grand public ;
- systematiser la prévention et élargir son champ tout en rappelant les interdits de la loi ;
- harmoniser les connaissances des principaux acteurs (formation initiale et continue) ;
- accueillir, orienter, soigner et insérer les usagers de produits psychoactifs ;
- appliquer la loi et renforcer la répression du trafic ;

- coordonner les actions des différents acteurs sur le plan local et national ;
- développer la coordination internationale. (13)

En 2001, la DGS demande la formation d'un groupe de travail, présidé par le Professeur Jean-Louis Montastruc, afin de réaliser une synthèse bibliographique sur les données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques, pharmacoépidémiologiques et de pharmacovigilance des Sulfates de Morphine dans le traitement des personnes dépendantes aux opiacés. (11)

Ce rapport se conclue sur l'absence d'arguments en faveur de l'utilisation des Sulfates de Morphine (SKENAN® ; MOSCONTIN®), en tant que MSO, pour élaborer un dossier d'AMM qui pourrait être acceptable et recevable par l'AFSSAPS (ancienne agence du médicament en France, actuelle ANSM = Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des Produits de Santé).

La prescription de Sulfate de Morphine à des fins de substitution est interdite depuis le 27 juin 1996. (14)

*Excepté lorsqu'à titre exceptionnel, la nécessité thérapeutique (contre-indications, inadaptations des MSO disposant d'une AMM) et l'état du patient l'imposent.*

Dans cette situation, la décision doit être soumise à l'avis du médecin conseil de la sécurité sociale et les ordonnances sécurisées doivent systématiquement porter la mention « *concertation avec le médecin conseil* ».

Historiquement, l'indication a souvent été justifiée par la nécessité d'envisager une évolution progressive du traitement substitutif vers un traitement palliatif pour les patients atteints de SIDA notamment. (2)

En février 2001 est créé la FFA (= Fédération française d'Addictologie), regroupant des associations intervenant dans tous les domaines de l'addiction, ayant pour but de constituer une communauté d'action, de réflexion et d'être force de propositions aux problématiques rencontrées. (15)

La France en ayant changé de paradigme peut désormais assurer une prise en charge plus globale, efficiente et humaine des usagers de drogues dépendants aux opiacés. L'introduction des MSO a permis de diminuer drastiquement les taux d'incidences de VIH et de VHC, d'overdose ainsi que le nombre d'usagers s'injectant de l'héroïne. De plus, près de 60 % de la population concernée est prise en charge, une augmentation considérable du recours aux soins. (16) (17)

Le « french paradox » ou l'exception française réside dans la proportion plus importante de patients traités par BHD (environ 70 % à cette période) et donc suivis en médecine de ville, que de patients suivis en milieu spécialisé et traités par Méthadone, contrairement aux autres pays dans le monde utilisant les MSO. (17)

Cependant, tous les territoires français ne disposent pas encore de lieux dédiés à la prise en charge des usagers d'opiacés, l'offre médicamenteuse peut être améliorée et le mésusage des MSO pose la question de l'élaboration de nouvelles règles de prescription/délivrance.

La conférence de consensus ayant eu lieu en juin 2004 à Lyon, constituera un socle important faisant l'état des lieux des pratiques actuelles et en recommandant les pratiques cliniques de demain :

- améliorer l'accessibilité à la Méthadone versus BHD ;
- améliorer les formes galéniques disponibles ;
- renforcer le lien entre le pharmacien d'officine et le médecin ;
- l'instauration d'un protocole de soin avec médecin conseil de l'assurance maladie en cas de difficultés ;
- lutter contre le trafic et le mésusage.

Ces recommandations élaborées de manière collégiale et pluridisciplinaire sont issues de la réponse aux réflexions menées sur l'encadrement des MSO et de leurs pratiques. Les auteurs distinguent les notions de TSO (= Traitement substitutif aux opiacés) et MSO, en effet les TSO ne se limitent pas à la prescription de MSO mais comportent des notions de prise en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient. Le TSO est une pratique alors que le MSO est un outil, un moyen de parvenir à cette pratique.

« En pratique, les TSO permettent aux patients de réduire ou cesser leur consommation d'opiacés illicites et de favoriser la modification de leurs comportements de consommation et de leurs habitudes de vie. La demande d'un TSO est un moyen pour le patient dépendant de rencontrer un professionnel de santé et de nouer une relation de confiance mutuelle dans le respect, pour inscrire le MSO dans une prise en charge globale somatique, psychologique et sociale. Il sera maintenu aussi longtemps que besoin, voire indéfiniment. Cependant, après une phase de stabilisation avec arrêt de la consommation d'opiacés illicites et une évolution personnelle, la diminution très progressive du MSO décidée d'un commun accord par le patient et ses soignants, pourra conduire au sevrage complet et à l'arrêt d'éventuels mésusages d'autres substances psychoactives ». (18)

Cette conférence permettra également de faire émerger des propositions visant à améliorer les pratiques et poursuivre le développement des TSO. En suivant, une liste non-exhaustive concernant entre autres le pharmacien d'officine :

- obligation pour le médecin de contacter le pharmacien avant une prescription et régulièrement par la suite jusqu'à obtention de la posologie d'entretien ;
- mentionner obligatoirement le nom du pharmacien sur l'ordonnance sécurisée ;
- privilégier le travail en réseau ;
- les médecins et pharmaciens doivent être incités et aidés à participer à des formations ;
- possibilité de primo-prescription de Méthadone en ville ;
- durant la période de stabilisation, le pharmacien doit être averti des modifications du traitement et des modalités de délivrance ;
- le pharmacien doit signaler toute anomalie repérée au médecin prescripteur.

Les mesures mises en œuvre par la suite sont les suivantes :

- plan d'action de contrôle des TSO par l'assurance maladie en 2004 ;
- arrêté DGS-DSS du 01 avril 2008 (obligation pour le prescripteur d'apposer le nom du pharmacien délivrant le MSO sur l'ordonnance sécurisée) ;
- amélioration des pratiques professionnelles (Commission Addictions 2006) ;
- amélioration de l'offre médicamenteuse et galénique :
  - o Génériques BHD autorisés en 2006 ;
  - o Mise sur le marché de Méthadone APHP® gélules en 2008 ;
  - o Commercialisation du SUBOXONE® (BHD + Naloxone = éviter mésusage voie injectable) en janvier 2012 ;
  - o Antidotes aux opiacés par voie intra-musculaire PRENOXAD® mis sur le marché en juin 2019 et par voie nasale NYXOÏD® mis sur le marché en septembre 2021.

Le plan gouvernemental de 2013-2017 élaboré par la MILDECA prévoit l'amélioration de la qualité de prise en charge des patients sous TSO et de développer leur accessibilité :

- en expérimentant et en évaluant de nouvelles modalités thérapeutiques, notamment la primo-prescription de méthadone en médecine de ville ;
- en favorisant la dispensation quotidienne des MSO en pharmacie pour les patients suivis en ville ;
- en promouvant des protocoles d'éducation thérapeutique ;
- en expérimentant l'utilisation des analyses urinaires de produits opiacés par bandelettes en cabinet de ville ;
- en promouvant les pratiques recommandées dans le guide des traitements de substitution en milieu carcéral. (19) (20)

À ce jour, le plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 arrive à son terme. Celui-ci reprend globalement les mêmes objectifs que le plan de 2013-2017 en proposant une actualisation et une intensification de la politique publique mise en œuvre afin de protéger les citoyens français, en particulier les plus jeunes, étant donné que leurs niveaux de consommation font partis des plus élevés d'Europe, quel que soit le produit concerné. (21)

La structuration de ce plan est déclinée en six grands défis :

- protéger dès le plus jeune âge ;

- mieux répondre aux conséquences des addictions pour les citoyens et la société ;
- améliorer l'efficacité de la lutte contre le trafic ;
- renforcer les connaissances et favoriser leur diffusion notamment via le développement des outils numériques ;
- renforcer la coopération internationale ;
- créer les conditions de l'efficacité de l'action publique sur l'ensemble du territoire.

De nos jours, de nombreux défis concernant la prise en charge des usagers d'opiacés restent à relever :

- accompagner par des outils nouveaux, tant au niveau thérapeutique que de la réduction des risques, les usagers encore éloignés du parcours de soin ;
- sécuriser la prise en charge thérapeutique en étant particulièrement attentif à développer la prévention et l'accès au traitement de l'overdose aux opiacés ;
- promouvoir le bon usage des traitements pharmacologiques de l'addiction aux opiacés et réduire les comportements à risque, notamment par l'éducation thérapeutique ;
- prendre en charge les comorbidités aussi bien somatiques que psychiatriques qui requièrent une attention particulière ;
- renforcer la liaison entre les différents acteurs du soin, en particulier prison/hôpital/ville/CSAPA (= Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) ;
- garantir et favoriser l'accès aux soins pour les plus démunis et précarisés ;
- améliorer la formation des professionnels de santé et plus spécifiquement celle des jeunes praticiens ;
- repérer les nouvelles conduites addictives (médicaments analgésiques opioïdes, psychostimulants, NPS (= Nouveaux Produits de Synthèse) etc.) ;
- encourager et soutenir la recherche afin de disposer de nouvelles alternatives thérapeutiques. (17)

D'autant plus dans un contexte de crise sanitaire (COVID-19) et de distanciation sociale ayant favorisé les inégalités économiques et sociales.

Cependant, après un balayage historique des différentes étapes clés ayant structuré l'utilisation des MSO en France, force est de constater que la prise en charge des usagers aux opiacés a nettement évolué en se diversifiant et a permis des améliorations considérables sur le plan de la santé publique et le plan sociétal.

Le travail de cette thèse s'intéressera donc aux avis et aux perceptions qu'ont les sujets sous MSO afin de pouvoir collecter leurs ressentis et proposer par la suite des pistes d'améliorations dans la pratique professionnelle du pharmacien d'officine. D'autant plus qu'après observation des défis à relever énumérés ci-dessus, ceux-ci concernent et doivent rendre acteur le pharmacien d'officine, qui peut avoir un rôle à jouer au quotidien sur tous les aspects abordés.

## **2. Aspect réglementaire et MSO disponibles en France**

Les MSO disponibles en France et disposant d'une AMM dans la prise en charge de la dépendance aux opiacés sont les suivants :

- Méthadone APHP® sirop (stupéfiant) ;
- Méthadone APHP® gélule (stupéfiant) ;
- SUBUTEX® et génériques (BHD) comprimé sublingual (assimilé stupéfiant) ;
- SUBOXONE® et génériques (BHD + Naloxone) comprimé sublingual (assimilé stupéfiant) ;
- OROBUPRE® (BHD) comprimé orodispersible (assimilé stupéfiant) ;
- BUVIDAL® (BHD) injection sous-cutanée (assimilé stupéfiant, médicament à réserve hospitalière).

### **a. Méthadone :**

La méthadone est classée comme stupéfiant et est soumise à la réglementation la plus stricte concernant les conditions de détention, de prescription et de délivrance. (22)

#### **• Détention :**

Les médicaments stupéfiants doivent impérativement être conservés dans les armoires ou locaux ne contenant rien d'autre, fermés à clef et munis d'un système d'alerte ou de sécurité renforcée contre toute tentative d'effraction. Toute quantité trouvée en dehors des dites armoires ou locaux sera saisie. (23)

Tout vol ou détournement devra être signalé sans délai aux autorités de police, à l'ARS (= Agence Régionale de Santé) et à l'ANSM.

#### **• Conditions de prescription :**

##### **➤ Méthadone APHP® sirop**

La prescription initiale est réservée à certains médecins spécialistes :

- Médecins exerçant dans les CSAPA ;

- Médecins hospitaliers à l'occasion d'une hospitalisation, d'une consultation ou en milieu pénitentiaire.

La prescription initiale est donc hospitalière ou issue d'un praticien exerçant dans un centre spécialisé. À l'issue de celle-ci et après stabilisation du patient sur le plan des conduites addictives, un relais sera possible et instauré vers le médecin choisi par le patient (généraliste, autre CSAPA, autre consultant etc.).

La durée maximale de prescription est de 14 jours. La durée de fractionnement est limitée à 7 jours sauf mention expresse du prescripteur figurant sur l'ordonnance sécurisée « *Délivrance en une seule fois* ». Le prescripteur peut également préciser la durée de chaque fraction souhaitée ou préciser que la dispensation sera faite quotidiennement. (24)

La prescription doit être réalisée sur une ordonnance sécurisée répondant à des spécifications techniques précises : papier filigrané blanc naturel sans azurant optique ; mentions pré-imprimées en bleu ; numérotation de lot ; carré en micro-lettres etc.

Seuls les éditeurs agréés par l'AFNOR (= Association Française de Normalisation) sont autorisés à fabriquer les carnets d'ordonnances sécurisées. (25)

Le prescripteur doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité. La rédaction de l'ordonnance peut être faite de manière manuscrite ou informatique.

Une nouvelle ordonnance ne peut être établie par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant des médicaments stupéfiants. Cependant, si le prescripteur en décide autrement, la mention expresse « *Chevauchement autorisé* » devra apparaître sur l'ordonnance sécurisée.

La prise en charge par l'assurance maladie est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer à son médecin, à chaque prescription, le nom du pharmacien chargé de la délivrance. Le prescripteur est également dans l'obligation d'apposer le nom du pharmacien délivrant le stupéfiant sur l'ordonnance sécurisée.

#### ➤ **Méthadone APHP® gélule**

La prescription initiale est réservée à certains médecins spécialistes :

- Médecins exerçant dans les CSAPA ;
- Médecins exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

La prescription initiale est donc hospitalière ou issue d'un praticien exerçant dans un centre spécialisé. À l'issue de celle-ci et après stabilisation du patient sur le plan des conduites addictives, un relais sera possible et instauré vers le médecin choisi par le patient (généraliste, autre CSAPA, autre consultant etc.).

La durée maximale de prescription est de 28 jours. La durée de fractionnement est limitée à 7 jours sauf mention expresse du prescripteur figurant sur l'ordonnance

sécurisée « *Délivrance en une seule fois* ». Le prescripteur peut également préciser la durée de chaque fraction souhaitée ou préciser que la dispensation sera faite quotidiennement. (26)

Les patients éligibles à cette forme galénique, devront avoir suivi au moins 1 an de traitement sous Méthadone APHP® Sirop et avoir atteint une stabilisation sur le plan des conduites addictives. L'élaboration d'un protocole de soin est obligatoire.

Concernant les autres conditions de prescription, celles-ci sont identiques à la Méthadone APHP® sirop.

- **Conditions de délivrance :**

L'ordonnance est délivrée dans sa totalité ou pour totalité de la fraction du traitement si celle-ci est présentée dans les 3 jours suivant sa date de réalisation ou suivant la fin de la fraction précédente. Auquel cas, la délivrance ne pourra être faite seulement pour la durée de la prescription ou de la fraction de traitement restant à courir.

Par conséquent, le pharmacien est tenu de déconditionner la spécialité pour ne délivrer que le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites. (27)

Sur l'ordonnance sécurisée, plusieurs informations doivent apparaître :

- Informations du prescripteur :
  - Noms et prénoms du prescripteur ;
  - Qualité, titre ou spécialité le cas échéant ;
  - N° d'identification (Adeli ou RPPS) ;
  - Adresse professionnelle précisant la mention « France » ;
  - Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 » ;
  - Adresse électronique ;
  - Nom de l'établissement ou du service de santé et N° FINESS le cas échéant.
- Date de rédaction de l'ordonnance ;
- Informations du patient :
  - Noms et prénoms ; Sexe ; Date de naissance ;
  - Taille et poids si nécessaire.
- Informations sur la prescription :
  - Dénomination du médicament et DCI (= Dénomination Commune Internationale) ;

- En toutes lettres doivent figurer : Nombre d'unités thérapeutiques de prise ; Nombre de prises ; Dosage ;
- Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement.
- Signature du prescripteur immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ;
- Numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées ;
- Nombre de spécialités prescrites ;
- Identification du pharmacien responsable de la délivrance de l'ordonnance.

Le pharmacien enregistre le nom et l'adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le patient. Si le porteur de l'ordonnance est inconnu du pharmacien, celui-ci demande une justification d'identité dont il reporte les références sur l'ordonnancier.

Le renouvellement par la procédure exceptionnelle d'une boîte supplémentaire d'un médicament stupéfiant ou assimilé stupéfiant est interdit. (28)

Lors du renouvellement de la prescription initiale par un autre prescripteur (médecin généraliste ou tout autre spécialité), le prescripteur initial devra préalablement rédiger une ordonnance mentionnant le relais thérapeutique en précisant le nom du médecin traitant choisi par le patient. Cette ordonnance relais devra être présentée par le patient au pharmacien lors de la première délivrance même si celle-ci date de plus d'un an. Le pharmacien est conseillé de garder une trace manuscrite (photocopie) ou informatique (scan) de cette ordonnance. (29)

- **Transcriptions et enregistrements :**

Toute délivrance de stupéfiants doit être transcrite sur un ordonnancier ou enregistrée informatiquement. Les transcriptions comportent pour chaque médicament délivré un numéro d'ordre différent et mentionnent :

- Nom et adresse du prescripteur ;
- Nom et adresse du patient ;
- Date de délivrance ;
- Dénomination du médicament ;
- Galénique du médicament (gélule, solution buvable etc.) ;
- Quantité délivrée en unités de prises et en toutes lettres ;
- Si le médicament est à prescription hospitalière ou à prescription initiale hospitalière, nom de l'établissement ou du service de santé, nom du prescripteur ayant effectué la prescription ;

- Si la prescription du médicament est réservée à un médecin spécialiste, la spécialité du prescripteur.

Le pharmacien enregistre ces informations lors de la délivrance et ces enregistrements doivent pouvoir être édités sur papier et être classés par patient, par médicament et par ordre chronologique. (30)

La transcription sur l'ordonnancier doit être faite à la suite, à l'encre, sans blanc, ni surcharge ou enregistrée immédiatement par tout système approprié :

- Ne permettant aucune modification des données qu'il contient après validation de leur enregistrement ;
- Permettant une édition immédiate à la demande de toute autorité de contrôle des mentions portées sur les transcriptions et enregistrements réalisés pour chaque médicament délivré, chaque page éditée devant comporter le nom et l'adresse de l'officine ;
- Les données qu'ils contiennent doivent figurer sur un support garantissant leur pérennité et leur intégrité pendant 10 ans au moins ;
- Elles doivent en outre, être dupliquées sur deux supports distincts, le premier servant à la consultation habituelle, le second étant gardé en réserve.

« Tout acte de délivrance et dispensation par le pharmacien doit être accompli avec soin et attention (art R.4235-12 du Code de la santé publique) selon les règles de bonnes pratiques et **cet acte doit être assuré dans son intégralité par le pharmacien** (art R. 4235-48 du Code de la santé publique). Le pharmacien ne peut refuser la délivrance, sauf si l'intérêt de la santé du patient l'exige. Il informe alors le prescripteur de ce refus et en fait mention sur l'ordonnance (art R. 4235-61 du Code de la santé publique) ». (29)

Après exécution, sont apposés sur l'ordonnance sécurisée le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement (ou numéro d'ordre), la date d'exécution, le nom de la spécialité délivrée, son dosage et la quantité délivrée en unités de prise et en toutes lettres.

L'original de l'ordonnance est toujours remis au patient et le pharmacien doit en conserver une copie manuscrite ou électronique (scan) pendant 3 ans.

De plus, le pharmacien se doit d'apposer, sur l'espace blanc encadré situé sur l'emballage du médicament, la posologie prescrite, son nom, son adresse ainsi que le numéro d'ordre du médicament délivré.

#### • **Comptabilité :**

Le pharmacien doit tenir un registre comptable des entrées et sorties concernant exclusivement les médicaments stupéfiants. (31)

Toute entrée et sortie de substances et de médicaments classés comme stupéfiants doit être inscrite par le pharmacien sur un registre papier classique ou enregistrée par

un système informatique. L'inscription par un système informatique est réalisée à chaque opération, en précisant la date à laquelle elle a été établie.

L'inscription des entrées doit comporter la désignation et la quantité de stupéfiants reçus.

L'inscription des sorties doit comporter la désignation et les quantités délivrées en unités de prise des stupéfiants.

Le pharmacien se doit également d'effectuer un inventaire du stock par pesée et décomptes tous les ans.

Tout comme l'ordonnancier, les balances mensuelles (entrées-sorties) et les inventaires du stock doivent être non-modifiable après validation, rédigés à l'encre sans blanc ni surcharge (ou édités) et conservés pendant 10 ans.

- **Destruction des stupéfiants :**

En cas de péremption, d'altération ou de retour, le pharmacien titulaire de l'officine ou gérant d'une pharmacie mutualiste ou minière procède à la dénaturation des substances, préparations ou médicaments classés comme stupéfiants en présence d'un confrère, désigné, dans des conditions excluant toute réciprocité et tout conflit d'intérêt, par le président du CROP (= Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens) ou pour les pharmacies d'Outre-Mer du conseil central de la section E. (32)

Les médicaments stupéfiants qui sont amenés à être dénaturés doivent être rangés dans une armoire ou un local fermé à clef, dans une zone spécifique, isolée et bien identifiée, différente de celle des médicaments stupéfiants destinés à être délivrés.

Un mois avant l'opération envisagée, le pharmacien titulaire de l'officine en informe par écrit le pharmacien inspecteur de santé publique ou l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien, en indiquant la date prévue, les noms, quantités et toutes précisions sur les formes et conditionnements des produits à détruire.

Après destruction des produits dénaturés, les documents attestant la destruction doivent être conservés 10 ans et peuvent être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle. Une copie du document attestant cette destruction est adressée par le pharmacien titulaire de l'officine au pharmacien inspecteur régional de santé publique ou à l'inspecteur de l'ARS ayant qualité de pharmacien.

## **b. Buprénorphine à haut dosage :**

Les formes commercialisées de BHD (SUBUTEX® et génériques ; SUBOXONE® et génériques ; OROBUPRE®) sont des médicaments de liste I assimilés aux stupéfiants.

« Des médicaments relevant des listes I et II peuvent, pour des motifs de santé publique, être soumis en totalité ou en partie au régime particulier des stupéfiants. Ils sont alors communément appelés "**assimilés stupéfiants**". Ce sont donc des cas particuliers pour lesquels certaines mesures restrictives de la réglementation des stupéfiants s'appliquent, mais pas forcément toutes ». (22)

- **Détention :**

Les médicaments assimilés stupéfiants doivent être détenus dans un endroit où n'ont pas librement accès les personnes étrangères à l'établissement de santé. Ceux-ci sont disposés de façon à ne pas être directement accessibles au public.

En outre, aucune obligation de stockage dans des armoires ou locaux réservés aux médicaments stupéfiants n'est exigée et le signalement en cas de vol ou de détournement n'est pas obligatoire. (23)

- **Conditions de prescription :**

La prescription du SUBUTEX®, des génériques de la BHD, du SUBOXONE® et de ses génériques et d'OROBUPRE®, peut être établie par tout médecin prescripteur.

La durée maximale de prescription est de 28 jours dont la durée de fractionnement est limitée à 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur « *Délivrance en une fois* ». (33) (34)

La prescription doit être réalisée sur une ordonnance sécurisée répondant à des spécifications techniques précises : papier filigrané blanc naturel sans azurant optique ; mentions pré-imprimées en bleu ; numérotation de lot ; carré en micro-lettres etc.

Seuls les éditeurs agréés par l'AFNOR (= Association Française de Normalisation) sont autorisés à fabriquer les carnets d'ordonnances sécurisées. (25)

Le prescripteur doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises et le dosage de la spécialité. La rédaction de l'ordonnance peut être faite de manière manuscrite ou informatique.

Une nouvelle ordonnance ne peut être établie par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant des médicaments stupéfiants. Cependant, si le prescripteur en décide autrement, la mention expresse « *Chevauchement autorisé* » devra apparaître sur l'ordonnance sécurisée.

La prise en charge par l'assurance maladie est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer à son médecin, à chaque prescription, le nom du pharmacien chargé de la délivrance. Le prescripteur est également dans l'obligation d'apposer le nom du pharmacien délivrant le stupéfiant sur l'ordonnance sécurisée.

La BHD est un médicament MTE (= Marge Thérapeutique Étroite), le médecin peut donc apposer la mention manuscrite « *Non-Substituable MTE* » pour garantir une délivrance semblable, en termes de marque délivrée, à celle qu'à l'habitude de prendre le patient.

Si le pharmacien constate un besoin dans ce sens, celui-ci peut également ajouter la mention manuscrite « *Non-Substituable MTE-PH* » sur l'ordonnance sécurisée afin de délivrer le médicament adapté aux besoins du patient. (35)

- **Conditions de délivrance :**

L'ordonnance pourra être délivrée dans sa totalité ou pour totalité de la fraction du traitement si celle-ci est présentée dans les 3 mois suivant sa date de réalisation, comme pour tout médicament relevant de la liste I des substances vénéneuses. (27)

En effet, depuis le 20 mars 2012, le délai de carence de 3 jours ne s'applique plus aux médicaments « assimilés stupéfiants ». La levée de cette mesure restrictive signifie qu'il n'y a plus de déconditionnement de ces spécialités. (36)

Sur l'ordonnance sécurisée plusieurs informations doivent apparaître, comme lors de la prescription d'un stupéfiant :

- Informations du prescripteur :
  - Noms et prénoms du prescripteur ;
  - Qualité, titre ou spécialité le cas échéant ;
  - N° d'identification (Adeli ou RPPS) ;
  - Adresse professionnelle précisant la mention « France » ;
  - Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 » ;
  - Adresse électronique ;
  - Nom de l'établissement ou du service de santé et N° FINESS le cas échéant.
- Date de rédaction de l'ordonnance ;
- Informations du patient :
  - Noms et prénoms ; Sexe ; Date de naissance ;
  - Taille et poids si nécessaire.
- Informations sur la prescription :
  - Dénomination du médicament et DCI (= Dénomination Commune Internationale) ;
  - En toutes lettres doivent figurer : Nombre d'unités thérapeutiques de prise ; Nombre de prises ; Dosage ;
  - Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement.
- Signature du prescripteur immédiatement sous la dernière ligne de la prescription ;
- Numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées ;

- Nombre de spécialités prescrites ;
- Identification du pharmacien responsable de la délivrance de l'ordonnance.

Le pharmacien enregistre le nom et l'adresse du porteur de l'ordonnance lorsque celui-ci n'est pas le patient. Si le porteur de l'ordonnance est inconnu du pharmacien, celui-ci demande une pièce d'identité dont il reporte les références sur l'ordonnancier.

Le renouvellement par la procédure exceptionnelle d'une boîte supplémentaire d'un médicament stupéfiant ou assimilé stupéfiant est interdit. (28)

- **Transcriptions et enregistrements :**

La transcription de la délivrance de ces assimilés stupéfiants est semblable en tout point avec celle concernant la délivrance de Méthadone. (30)

Après exécution, sont apposés sur l'ordonnance sécurisée le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement (ou numéro d'ordre), la date d'exécution, le nom de la spécialité délivrée, son dosage et la quantité délivrée en unités de prise et en toutes lettres.

L'original de l'ordonnance est toujours remis au patient et le pharmacien doit en conserver une copie manuscrite ou électronique (scan) pendant 3 ans.

De plus, le pharmacien se doit d'apposer, sur l'espace blanc encadré situé sur l'emballage du médicament, la posologie prescrite, son nom, son adresse ainsi que le numéro d'ordre du médicament délivré.

- **Comptabilité :**

Les médicaments assimilés stupéfiants ne font pas l'objet d'une comptabilité spécifique. (31)

- **Destruction :**

Lorsque ces médicaments sont retournés par les patients, périmés ou non, ceux-ci suivent le « circuit classique » des MNU (= Médicaments Non-Utilisés) via l'éco-organisme CYCLAMED.

Les médicaments périmés ou altérés du stock de l'officine, sont détruits par ce même circuit. (32)

### **3. Aspect pharmacologique**

Les termes « opiacés » et « opioïdes » sont souvent utilisés dans la littérature, cependant ces deux termes, bien que proches, ne désignent pas la même famille de molécules.

Opiacés ≡ Famille de produits dérivés de l'opium, substance provenant de la culture du pavot à opium, *Papaver somniferum*, de la famille des Papaveracées.

Ce sont des molécules d'origine naturelle pouvant être obtenues par hémisynthèse à partir de produits extraits de l'opium.

Les principaux alcaloïdes utilisés en thérapeutique sont la morphine et sulfates de morphine (Morphine AGUETTANT®; SKENAN®, ACTISKENAN®), la codéine (DAFALGAN CODEINE® etc.), la poudre d'opium contenant de la morphine à 10 % (IZALGI®) et la pholcodine (POLERY®, BIOCALYPTOL®).

Leur structure chimique est identique, c'est une structure pentacyclique comportant un noyau pipéridinique et un noyau isoquinoléique. (37)

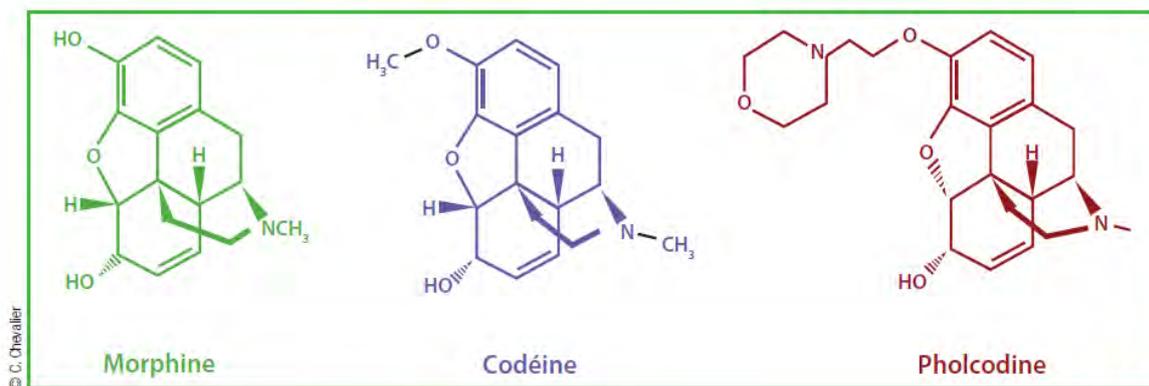


Figure 1. Structure chimique de la morphine, codéine et pholcodine.

Figure 1 - Structure chimique de la morphine, codéine et pholcodine

Opioides = Ensemble des substances ayant un effet morphinique, d'origine naturelle, hémi-synthétique ou synthétique.

### a. Pharmacodynamie des MSO :

#### • Méthadone :

La méthadone est un agoniste synthétique des récepteurs opiacés endogènes Mu ( $\mu$ ), c'est l'unique agoniste  $\mu$  non-associé aux opioïdes « standards », celle-ci peut être utilisée chez les patients « réellement » allergiques à la Morphine. (38)

La forme commercialisée de la méthadone possède deux énantiomères retrouvés en quantité égale dans un mélange racémique :

- L'isomère (R) lévogyre possédant 10 fois plus d'affinité pour les récepteurs opioïdes et une activité analgésique 50 fois plus importante que le composé (S) ;
- L'isomère (S) dextrogyre étant un antagoniste NMDA (effet potentiellement utile dans les neuropathies sévères et les états douloureux résistants aux opioïdes) et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, cela devra être signalé en cas d'association avec des ISRS (= Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) ; des IRSNA (= Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) ; des IMAO (= Inhibiteurs de la

Monoamine Oxydase) et des antidépresseurs tricycliques afin d'éviter la survenue d'un syndrome sérotoninergique. (38) (39)

Les récepteurs  $\mu$  appartiennent à la famille des RCPG (= Récepteur Couplé aux Protéines G) et se distinguent en 2 types de récepteurs ayant chacun leurs effets :

- $\mu_1$  = Analgésie, euphorie et sentiment de sérénité ;
- $\mu_2$  = Sédation, vomissement, dépression respiratoire, bradycardie, prurit, anorexie, rétention urinaire, myosis, dépendance physique, activation du circuit de la récompense, stimulation de la sécrétion de prolactine. (38) (40) (41)

Ces récepteurs sont très largement distribués dans le corps et ont une forte densité d'expression dans le striatum, le noyau caudé, le putamen, la corne dorsale de la moelle épinière, les centres respiratoires bulbaires ainsi qu'au niveau des neurones du système nerveux entérique.

Leur sélectivité est très élevée pour la morphine. (42)

La méthadone va donc présenter des effets pharmacologiques semblables à la morphine : analgésie, effet antitussif et syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont beaucoup plus faibles que celles de la morphine aux doses thérapeutiques efficaces et utilisées au long cours. (43)

Aucun phénomène de tolérance n'est observé avec la méthadone mais un risque élevé de dépendance existe lors de l'utilisation de la méthadone. (38)

- **Buprénorphine :**

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste des récepteurs du système opioïde endogène, celle-ci va à la fois être agoniste partiel des récepteurs  $\mu$  et antagoniste des récepteurs kappa ( $\kappa$ ).

Les récepteurs  $\kappa$  appartiennent eux-aussi à la famille des RCPG et entraînent les effets suivants après activation :

- Analgésie, diurèse, sédation, dyspnée, dépression respiratoire, myosis, péristaltisme intestinal et effets psychomimétiques (dysphorie, anxiété, agitation). (38) (41) (44) (45)

Ces récepteurs sont distribués dans la couche II de la moelle épinière, le noyau accumbens, le claustrum et le noyau interpedonculaire. Non-présents au niveau intestinal, ceux-ci entraînent malgré tout une régulation du péristaltisme par action centrale. (42)

La buprénorphine, par liaison lentement réversible aux récepteurs et du fait de son activité d'agoniste partiel, va permettre de remplacer les effets procurés par les opioïdes utilisés par l'utilisateur tout en ayant des effets indésirables beaucoup moins marqués. (46)

L'activité analgésique de la buprénorphine est majeure, son effet est 25 à 50 fois plus important que celui de la morphine. (42)

La buprénorphine présente également un avantage dans son action analgésique, celle-ci pourrait diminuer les effets hyperalgésiants des opioïdes et permettre une meilleure prise en charge des patients cancéreux et/ou en soins palliatifs. (47)

Son utilisation permet également une réduction du craving pour l'usager du fait de l'absence d'euphorie provoquée par cette substance. (37)

Le « craving » se définit par le désir irrésistible et violent d'utiliser une drogue addictive surgissant parfois longtemps après le sevrage et une période d'abstinence prolongée. (48)

Cependant, son effet agoniste partiel peut déclencher un syndrome de sevrage chez les sujets ayant reçu de nombreuses doses répétées d'opioïdes et ayant développé une dépendance physique. Une vigilance accrue lors de l'installation du MSO par BHD s'imposera donc. (37) (38)

De plus, une attention particulière sera portée sur le risque de dépression respiratoire, en cas de mésusage et/ou d'interactions avec d'autres substances, car la dépression respiratoire provoquée par buprénorphine est très mal corrigée par la Naloxone et impose l'utilisation de fortes doses. Les manifestations de dépression respiratoire sous buprénorphine surviennent surtout lors des premières prises à posologie élevée et sont majorées par l'utilisation concomitante de benzodiazépines. (37) (38)

- **Naloxone :**

Bien que ne faisant pas partie des MSO, la naloxone constitue l'antidote aux intoxications aux opioïdes via son activité d'antagoniste pur, spécifique et compétitif sur les récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$ . (38) (42)

## **b. Pharmacocinétique des MSO :**

- **Méthadone :**

- **Absorption**

La méthadone est une molécule basique et lipophile, de ce fait celle-ci possède une excellente biodisponibilité par voie orale bien que profondément variable (40 à 100 %). (38) (43) Cette variabilité peut s'expliquer par une extraction intestinale représentant jusqu'à 20 % (rôle du CYP 3A4 et des glycoprotéines P). (49)

Après une prise aiguë, cette molécule est détectable dans le sang au bout de 15 à 45 minutes et son pic plasmatique est observé 2,5 à 4 heures après l'administration avec un effet de premier passage hépatique responsable d'un second pic plasmatique environ 4 heures après l'administration. (39) (43) (49)

Le broyage ou la dissolution de la méthadone n'entraîne pas de modification de l'absorption. (38)

## ➤ Distribution

La méthadone répond à un modèle pharmacocinétique bi-compartimental décrit par une équation bi-exponentielle avec une phase  $\alpha$  rapide (= passage de la méthadone du compartiment plasmatique aux autres tissus + début d'élimination) et une phase  $\beta$  lente (= élimination de la méthadone). (50)

Sa distribution aboutit à 1 à 2 % de méthadone restant dans le compartiment central plasmatique, dont 60 à 90 % lié aux protéines plasmatiques, notamment à l'albumine et à l'orosomucoïde (=  $\alpha$ 1-glycoprotéine-acide) et une petite partie aux  $\gamma$ -globulines.

Cette forte liaison aux protéines plasmatiques a une importance claire sur l'activité de la méthadone et sur la variabilité inter-individuelle observée, cela peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination.

*Par exemple, les taux plasmatiques d'orosomucoïde augmentent lors de situations de stress, d'inflammation et chez les usagers d'héroïne : cela provoque donc une diminution de la méthadone libre et active, avec pour conséquence une diminution de l'effet de la méthadone.* (50)

Du fait de sa forte liposolubilité, les concentrations tissulaires (poumon, foie, reins) sont supérieures à la concentration plasmatique et expliquent l'existence d'une diffusion à travers le placenta ainsi qu'une excrétion dans le lait maternel. (43)

Le Vd (= Volume de distribution) élevé implique qu'une décroissance de courte durée de la concentration plasmatique de méthadone ne sera généralement pas associée à des symptômes cliniques évidents de sevrage. (50)

## ➤ Métabolisation

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique, où l'étape clef est la N-Déméthylation par le CYP 3A4 formant l'EDDP (= 2-Ethylidene-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine), un métabolite inactif. Tous les métabolites de la méthadone sont inactifs. (43) (50)

Des études in-vitro et in-vivo ont montré que le CYP 3A4 a peu d'influence sur la distribution, le métabolisme et la clairance de la méthadone. Ceci est à nuancer avec les inducteurs et inhibiteurs puissants du CYP 3A4. Les cytochromes P450 1A2, 2B6, 2C19 et 2D6 interviennent également dans la métabolisation de la méthadone. (51) Cependant, le CYP 2B6 métabolise préférentiellement la (S)-méthadone et le CYP 2C19 la (R)-méthadone. (43)

L'existence d'une auto-induction du métabolisme de la méthadone survenant après quelques semaines du début de traitement (concentration plasmatique diminuant de 15 à 25 % après 5 à 12 mois avec une dose journalière de 60 à 80mg) additionnée à la variabilité inter-individuelle rend le choix du dosage de la méthadone complexe et peut justifier l'augmentation des doses journalières chez certains usagers afin de maintenir l'efficacité du MSO et éviter les effets de sevrage. (49) (50) (52)

À tout cela, s'ajoute la variabilité inter-individuelle du CYP 2D6 liée au polymorphisme génétique. En effet, en fonction du groupe ethnique et des gènes codant le CYP 2D6,

certaines personnes peuvent être « métaboliseurs rapides », ce qui signifie que chez ces personnes la méthadone sera métabolisée, donc inactivée, très rapidement et que des doses supérieures seront nécessaires afin de pouvoir maintenir une efficacité satisfaisante.

Cette notion de polymorphisme génétique du CYP 2D6 devra donc être abordée lorsqu'il sera observé un échec de substitution à des doses conventionnelles. (53)

### ➤ **Élimination**

La méthadone est essentiellement excrétée dans les fèces (70 %) et minoritairement excrétée dans les urines (30 %). Une compensation d'une voie métabolique déficiente par l'autre est possible. (49)

L'excrétion rénale de la méthadone est réalisée par filtration glomérulaire suivie d'une réabsorption tubulaire rénale, celle-ci est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination de la méthadone sous forme inchangée. (43)

Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20 % est excrété sous forme inchangée et 13 % sous forme d'EDDP. (50)

La demi-vie d'élimination est différente s'il s'agit d'une dose unique ou de doses répétées, une accumulation de la méthadone et une augmentation du temps d'élimination sont constatées lors de l'administration de doses répétées. (49)

L'excrétion hépatique, sous forme métabolisée via la bile, représente 20 à 40 % de la dose initiale. (50)

Cependant, la variation du pH urinaire a une importance considérable dans l'élimination de la méthadone.

En effet, lorsque le milieu est acide avec un pH < 6, on observe :

- une augmentation de la part de méthadone excrétée sous forme inchangée ;
- une diminution de la demi-vie plasmatique de la méthadone ;
- un volume de distribution plus faible ;
- une clairance totale multipliée par 3.

De ce fait, lorsque le pH urinaire est gardé constant, une réduction considérable des variations inter-individuelles d'élimination et de la concentration plasmatique de la méthadone est obtenue. (50)

La méthadone peut être retrouvée dans la sueur et la salive. (43)

- **Buprénorphine :**

- **Absorption**

La buprénorphine est une molécule fortement lipophile, celle-ci subit par voie orale un intense premier passage hépatique ainsi qu'une forte métabolisation au niveau entérique, la rendant inactive et non-utilisable par voie orale. (46) (54)

Sa biodisponibilité par voie sublinguale, estimée entre 15 à 30 %, est malgré tout suffisante pour l'utiliser comme MSO.

Le pic plasmatique est variable : entre 40 minutes et 3,5 heures pour une dose unique ; entre 1 à 2h pour des doses répétées ; estimé à 90 minutes en moyenne.

La relation dose-concentration maximale est linéaire entre 2 et 16 mg. (46)

Une absorption sublinguale rapide suivie d'une absorption systémique retardée permet d'avoir des effets opioïdes moins marqués (pas de sensation de « montée forte ») et compatibles avec la prise en charge de l'addiction aux opiacés. (54)

- **Distribution**

Le modèle pharmacocinétique de la buprénorphine par voie sublinguale est bi voire tri-compartimental et témoigne de la complexité de sa pharmacocinétique. (54)

Le volume de distribution de la buprénorphine est extrêmement élevé, sa liaison aux protéines plasmatiques également (96 %) majoritairement liée aux  $\alpha$  et  $\beta$ -globulines.

Le passage de la BHE (= Barrière hémato-encéphalique) existe pour la buprénorphine mais pas pour ses métabolites (rôle de la Pgp). (54)

- **Métabolisation**

La buprénorphine est métabolisée par 14N-Désalkylation, médiée par le CYP 3A4, en norbuprénorphine, métabolite actif agoniste  $\mu$  avec une activité intrinsèque faible (1/50<sup>ème</sup> d'activité analgésique de la buprénorphine). Sa contribution dans la prise en charge de l'addiction aux opiacés semble très faible et limitée. (54)

Ces deux molécules subissent également une glucuronoconjugaison aboutissant à des métabolites glucuronoconjugués inactifs.

- **Élimination**

La buprénorphine est éliminée principalement dans les fèces (70 %) sous forme conjuguée ainsi que dans les urines (30 %) sous forme libre. (46)

La demi-vie d'élimination est de 27,7 heures pour une dose unique alors qu'elle est de 24 à 69 heures pour des doses répétées.

La buprénorphine et ses métabolites peuvent être retrouvés dans les urines durant 1 à 7 jours après administration. (54)

Une insuffisance hépatique sévère entraîne une exposition plasmatique environ 3 fois plus élevée que chez un sujet non-insuffisant hépatique. (46)

- **Naloxone :**

- **Absorption**

La naloxone est une molécule lipophile, dans une moindre mesure que la buprénorphine, possédant une absorption minimale par voie sublinguale et permettant donc son usage sublingual couplée à la BHD dans la spécialité SUBOXONE®.

De plus, cette molécule ne modifie pas la pharmacocinétique de la BHD. (55)

*Cette spécialité a été commercialisée en 2006 en France dans le but de dissuader le mésusage par voie injectable. En effet, par voie injectable, la naloxone est active et induit un syndrome de sevrage très rapide et insoutenable. (56)*

- **Distribution**

La naloxone est rapidement distribuée avec un Vd élevé (= 5,1L/kg), des concentrations élevées sont retrouvées dans le cerveau, les reins, les poumons, le cœur et les muscles squelettiques.

La présence de la naloxone dans le SNC (= Système nerveux central) est de courte durée du fait d'une redistribution rapide pouvant expliquer la courte durée d'action.

Cette courte durée d'action doit susciter une surveillance accrue du patient dans les heures qui suivent l'overdose aux opiacés et l'amélioration de celle-ci. En effet, la courte demi-vie de la naloxone comparée aux demi-vies longues des opiacés peut permettre le repassage à l'état de coma du patient malgré une première amélioration à la suite de l'injection de naloxone. (57)

La liaison aux protéines plasmatiques est de 50 %, majoritairement à l'albumine.

- **Métabolisation**

La naloxone subit une biotransformation hépatique importante, principalement par glucuronoconjugaison, donnant notamment la naloxone-3-glucuronide, métabolite principal et inactif. (57)

- **Élimination**

L'excrétion est principalement réalisée par voie urinaire, 70 % de la dose étant retrouvée dans les urines 3 jours après l'administration.

La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures, cependant cette demi-vie est plus élevée chez les nouveau-nés du fait de leur immaturité au niveau du métabolisme hépatique. (57)

### c. Effets indésirables :

- **Méthadone :**

La méthadone présente plusieurs effets indésirables au vu de ses caractéristiques opioïdes :

- **Somnolence** (= tendance insurmontable de s'assoupir) : la méthadone peut causer une légère somnolence en début de traitement. Si le dosage journalier est adéquat, cet effet ne devrait pas être présent ;
- **Constipation** : cet effet est l'effet secondaire le plus courant, il est dû à la diminution du péristaltisme intestinal par l'activation des récepteurs aux opiacés. La constipation s'accompagne d'une évacuation de selles dures et sèches exigeant des efforts considérables ;

Remarque : un transit « normal » est défini par l'émission de selles 3 fois par jour jusqu'à 2 fois par semaine.

- **Dysfonction sexuelle** : chez l'homme, on peut observer une diminution voire une absence de libido et/ou une dysfonction érectile et/ou une dysfonction éjaculatoire. Chez la femme, on peut observer une diminution voire une absence de libido et/ou une absence d'orgasme ;(58)
- **Trouble du cycle menstruel** : souvent responsable d'une aménorrhée ;(58)
- **Hyperhidrose** : liée aux propriétés opiacées, la sudation excessive est souvent observée chez les usagers de méthadone mais elle signe souvent un sous-dosage ;
- **Apathie** (= comportement d'une personne indifférente à l'émotion et aux désirs) : on observe un manque de réactions aux stimulations physiques ou psychologiques, effet indésirable présent surtout à la mise en place du traitement ;
- **Prise de poids et œdèmes** ;
- **Effet hypoglycémiant dose-dépendant à partir de 40 mg par jour** ; (59) (60)
- **Insomnie** (= incapacité à dormir durant les heures de sommeil habituelles) : cela semble rare avec la méthadone, il s'agit plus souvent d'une conséquence de la consommation prolongée d'héroïne ou d'un autre opioïde, que de la prise de méthadone elle-même ;
- **Xérostomie** (= bouche sèche) ;

- **Nausées et vomissements ;**
- **Myosis** (= rétrécissement de la pupille par vasoconstriction) ;
- **Encombrement bronchique ;**
- **Syndrome sérotoninergique en association avec d'autres agents sérotoninergiques** = tableau clinique associant une rigidité musculaire, myoclonies, agitation, confusion, hyperthermie, hyperréflexie, manifestations dysautonomiques avec un risque de choc cardio-vasculaire à résistances vasculaires basses, de convulsions, de coma, de rhabdomyolyse et/ou de CIVD (= Coagulation intravasculaire disséminée) ; (61) (62)
- **Hypotension artérielle, bradycardie, arythmie avec allongement QT et torsades de pointe ;**
- **Dépression respiratoire, arrêt respiratoire et arrêt cardiaque.** (43) (63)

Les effets indésirables permettent également de distinguer les états de surdosage et de sous-dosage. (43) (49)

- Effets observés lors de surdosage : **euphorie, tachypsychie** (= pensées accélérées avec une production d'idées excessives), **myosis en « tête d'épingle » bilatéral, bâillements, somnolence, dodelinement de la tête** (= hochement de la tête répétés) **anxiolyse profonde, altération de la vigilance, nausées et vomissements, dépression respiratoire, arrêt respiratoire, arythmie cardiaque et arrêt cardiaque.**
- Effets observés lors de sous-dosage : **Anxiété, irritabilité, appétence pour les opiacés** (= craving), **nausées et diarrhée, crampes et douleurs digestives, tachycardie, hyperalgésie induite par les opiacés, hyperhidrose** (= sudation excessive), **rhinorrhée, dyskinésies** (= mouvements anormaux).

- **Buprénorphine :**

Les effets indésirables de la buprénorphine se rapprochent de ceux de la méthadone au vu de leurs propriétés opiacées communes.

Cependant, les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec la buprénorphine sont ceux liés au syndrome de sevrage :

- **Insomnie, céphalées, nausées, hyperhidrose, douleurs intestinales, agitation, anxiété et nervosité.** (46)

Mais aussi ceux liés à la buprénorphine elle-même :

- **Constipation, hypotension orthostatique, dyspnée, aménorrhée, asthénie, dysfonction sexuelle.** (46)

D'autres effets indésirables, plus rares mais plus graves peuvent survenir avec l'utilisation de la buprénorphine : (46) (64)

- **Syndrome sérotoninergique en association avec d'autres agents sérotoninergiques** = tableau clinique associant une rigidité musculaire, myoclonies, agitation, confusion, hyperthermie, hyperréflexie, manifestations dysautonomiques avec un risque de choc cardio-vasculaire à résistances vasculaires basses, de convulsions, de coma, de rhabdomyolyse et/ou de CIVD ; (62)
- **Insuffisance surrénalienne** ; (58)
- **Overdose opioïde**, surtout observée lors de l'association avec de l'alcool, des dépresseurs du SNC et notamment avec les benzodiazépines.

Des cas de **réactions allergiques** sont également possibles, pouvant aller d'un rash cutané jusqu'à un choc anaphylactique. (65)

**Des hépatites** et une **augmentation des transaminases (ALAT/ASAT) avec ictère** ont également été recueillies avec une évolution généralement favorable.

Cependant, la plupart du temps, ces hépatites sont liées : soit à un mésusage à forte dose (injection IV de buprénorphine), soit à une consommation annexe d'alcool et/ou d'injection de substances pouvant entraîner une infection au VIH, VHC, VHB. (64)

#### **d. Contre-indications :**

- **Méthadone :**

Les contre-indications liées à l'usage de méthadone sont les suivantes : (43)

- **Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents dans la formulation du médicament ;**
- **Enfants et adolescents de moins de 15ans ;**
- **Situations à risque élevé de dépression respiratoire**, en particulier : patients ayant une insuffisance respiratoire sévère ;
- **Patients présentant un iléus paralytique constitué** (= arrêt temporaire du péristaltisme intestinal) ; (66)
- **En association avec un agoniste-antagoniste morphinique** (buprénorphine, nalbuphine) et **avec un antagoniste morphinique partiel** (naltrexone,

nalméfène) : diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs opioïdes avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage ;

- **En association avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine et la pipéraquline** : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe.
- **En association avec le millepertuis** : diminution des concentrations de méthadone par induction du CYP 3A4 accompagné d'un risque de survenue de syndrome de sevrage ;
- **En association avec l'oxybate de sodium** : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage.

- **Buprénorphine :**

Les contre-indications liées à l'usage de buprénorphine sont les suivantes : (46)

- **Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients présents dans la formulation du médicament ;**
- **Enfants et adolescents de moins de 15ans ;**
- **Insuffisance respiratoire sévère ;**
- **Insuffisance hépatique sévère ;**
- **Intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens** : risque majoré de dépression respiratoire associé à une dépression du SNC et d'autre part accentuation du sevrage alcoolique avec précipitation du délirium tremens ; (67)
- **En association à la méthadone et aux analgésiques opioïdes de palier III** : diminution de l'effet de la méthadone (ou de l'effet antalgique des opioïdes) par blocage compétitif des récepteurs opioïdes avec un risque d'apparition d'un syndrome de sevrage ;
- **En association à la naltrexone et au nalméfène** : ce sont des antagonistes opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la buprénorphine, l'utilisation concomitante peut précipiter l'apparition brutale de symptômes de sevrage aux opioïdes prolongés et intenses.

## e. Interactions médicamenteuses :

- **Méthadone :**

- **Interactions par opposition d'effets agonistes et antagonistes**

Comme énoncé préalablement, l'association de la méthadone avec la naltrexone (Révia®), le nalméfène (Selincro®) et la nalbuphine (Nubain®) est contre-indiquée. En effet, celle-ci serait responsable de la précipitation d'un syndrome de sevrage sévère par opposition des antagonistes aux opiacés cités ci-dessus. (43)

L'association simultanée à la BHD est également contre-indiquée.

Sa prescription à faible distance est possible mais celle-ci doit s'accompagner de précautions d'emploi : (68)

- Changement de la BHD à la méthadone :

L'administration de méthadone chez un usager de BHD n'entraînera pas de sevrage. Ceci est dû à la très longue durée de fixation de la BHD sur les récepteurs opiacés et à la meilleure affinité de la BHD sur ces récepteurs opiacés.

La recommandation est donc de laisser un intervalle libre d'au moins 12 heures ou d'attendre l'apparition des premiers signes du syndrome de sevrage après la dernière prise de BHD avant de procéder à la première prise de méthadone. En pratique, l'intervalle entre le switch thérapeutique est souvent de 24 heures voire plus.

- Changement de la méthadone à la BHD :

L'objectif est d'éviter de déclencher un syndrome de sevrage sévère par l'action antagoniste de la BHD sur la méthadone.

Pour effectuer ce switch thérapeutique, il faut préalablement une diminution du dosage à la dose la plus faible possible (30 mg selon le RCP (= Résumé des Caractéristiques du Produit) du Suboxone® ; à adapter en fonction de l'usager) et attendre au moins 48 heures après la dernière prise de méthadone car sa demi-vie d'élimination dépasse souvent 24 heures.

Les signes objectifs d'un syndrome de sevrage sont là aussi un moment clef à partir duquel le traitement pourra être initié.

- **Interactions entraînant un allongement QT**

La méthadone est connue pour son allongement QT (jusqu'à quelques millisecondes). (68) L'allongement QT représente le temps entre la dépolarisation du myocarde ventriculaire et la fin de la repolarisation du ventricule, soit la durée de la systole électrique ventriculaire. (69)

Un allongement QT peut dans certains cas entraîner une arythmie cardiaque et une torsade de pointe responsables d'un arrêt cardiaque.

Bien que le risque est faible lorsque la méthadone est utilisée en monothérapie, celui-ci s'accroît en cas d'association de facteurs de risques (antécédents personnels ou familiaux ; interactions médicamenteuses). Le facteur de risque le plus important à prendre en compte est l'hypokaliémie.

De plus, les substances et médicaments entraînant un allongement QT seront également contre-indiqués, déconseillés ou feront l'objet de précautions d'emploi : (43)

- Contre-indiqués : **escitalopram ; citalopram ; dompéridone ; hydroxyzine et pipéraquline.**
  
- Déconseillés :
  - o cotrimoxazole (sulfaméthoxazole + triméthoprime) ;
  - o *antiarythmique de classe Ia* (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) ;
  - o *antiarythmique de classe III* (amiodarone, dronedarone, sotalol) ;
  - o *certains antiparasitaires* (halofantrine, luméfantrine, pentamidine, chloroquine) ;
  - o *arsénieux* ;
  - o **cocaïne ; méthamphétamine** ;
  - o *certains macrolides* (spiramycine et érythromycine IV) ;
  - o *certains neuroleptiques* (amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, sulpiride, flupentixol, fluphénazine, halopéridol, lévopromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, quétiapine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol) ;
  - o *crizotinib* ;
  - o *délamanid* ;
  - o *hydroxychloroquine* ;
  - o *moxifloxacin* ;
  - o *méquitazine* ;
  - o *prucalopride* ;
  - o *torémifène* ;
  - o *vandétanib* ;
  - o *vincamine IV.*
  
- Faisant l'objet de précautions d'emploi :
  - o *anagrélide* ;
  - o *certains macrolides* (azithromycine, clarithromycine, roxithromycine)
  - o *bétabloquants dans l'insuffisance cardiaque* (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol)
  - o *médicaments bradycardisants* (antagonistes calciques à tropisme cardio-vasculaire, anticholinestérasiques, digoxine, pilocarpine)
  - o *certains fluoroquinolones* (ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine)
  - o *ondansétron.*

L'organisme COCHRANE (organisme indépendant des laboratoires) a défini qu'il était inutile de réaliser un ECG préalable à la mise en place du traitement par méthadone en l'absence de facteurs de risques majeurs (co-prescriptions à risque ; hypokaliémie ; posologie journalière de méthadone > 120mg). (68)

➤ **Interactions par induction/inhibition enzymatique**

- Cytochrome P450 3A4 :

- Inducteur du CYP 3A4 : (effet survenant en général 2 à 3 semaines après le début d'utilisation de la molécule impliquée)

Les inducteurs du cytochrome P450 3A4 vont induire une diminution de la demi-vie plasmatique de la méthadone en accroissant la capacité métabolique hépatique et la clairance hépatique de celle-ci.

La diminution de la concentration plasmatique est responsable de l'apparition d'un syndrome de sevrage. *Pour y pallier, les fréquences de prises de la méthadone pourront être augmentées à 2-3 fois par jour.* (49)

Voici une liste non-exhaustive des inducteurs du CYP 3A4 : *carbamazépine ; phénobarbital ; oxcarbazépine ; primidone ; phénytoïne ; fosphénytoïne ; rifabutine ; rifampicine ; éfavirenz ; névirapine ; dabrafenib ; enzalutamide ; eslicarbamazépine ; lumacaftor ; pitolisant ; millepertuis ; inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ; apalutamide.* (43)

- Inhibiteur du CYP 3A4 : (effet survenant quelques jours à une semaine après le début d'utilisation de la molécule impliquée)

Les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 vont induire une augmentation de la demi-vie plasmatique de la méthadone en diminuant la capacité métabolique hépatique et la clairance hépatique de celle-ci.

L'augmentation de la concentration plasmatique est responsable d'un risque de surdosage avec un risque majoré d'allongement QT et de troubles du rythme ventriculaire notamment de torsades de pointes. Le risque de dépression respiratoire par surdosage sera également majoré.

*Une surveillance clinique et électrocardiographique régulière sera effectuée, accompagnée ou non d'une adaptation de la posologie de la méthadone pendant l'association médicamenteuse et à son arrêt.* (49)

Les molécules concernées les plus préoccupantes en association avec la méthadone sont les suivantes : *fluvoxamine ; cimétidine ; voriconazole.* (43)

La quétiapine semble également être très préoccupante en association à la méthadone. Celle-ci possède en effet des propriétés d'inhibiteur enzymatique du CYP 3A4 et favorise donc la survenue d'un surdosage.

De plus les usagers de MSO ont souvent des comorbidités psychiatriques nécessitant l'usage d'antipsychotiques d'où le rappel de cette interaction par l'ANSM en 2018. (70)

L'arrêt de la prise d'un inhibiteur enzymatique peut engendrer un syndrome de sevrage lié au retour accru du métabolisme enzymatique basal.

La vigilance sera donc de mise lors de l'arrêt d'un inhibiteur afin de pouvoir éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage chez l'utilisateur de méthadone.

- Cytochromes P450 2D6/2C19/2B6/1A2 :

Ces cytochromes sont également impliqués dans la métabolisation de la méthadone et les molécules impliquées dans la modulation de leurs activités enzymatiques devront également être prises en compte afin d'anticiper d'éventuelles interactions pharmacocinétiques responsables de surdosage ou de syndrome de sevrage. (49) (51)

En pratique, la connaissance des phénomènes d'interactions pharmacocinétiques doit permettre d'anticiper les adaptations de traitement par méthadone (augmentation ou diminution des posologies ; fractionnement des prises ; etc.) afin d'éviter des situations de surdosage ou de syndrome de sevrage.

L'état de santé global, le niveau de tolérance et les variations interindividuelles sont autant de paramètres influençant le traitement par méthadone.

Pour ces différentes raisons, **la prise en compte des effets d'induction ou d'inhibition enzymatique devra passer par une surveillance clinique accrue durant les changements de médicaments associés, de leur mise en place jusqu'à plusieurs jours/semaines suivant leur arrêt.** (68)

De plus, il sera important d'informer les patients quant aux différences possibles en termes d'effets ressentis ou d'effets secondaires à la suite de l'introduction d'une autre molécule.

➤ **Interactions par majoration de l'effet déprimeur respiratoire**

L'addition des effets déprimeurs respiratoires pouvant conduire à une overdose est fréquemment rencontrée chez les usagers de méthadone.

Les molécules et substances impliquées le plus fréquemment (liste non-exhaustive) sont : (49)

- Les BZD (= Benzodiazépines) ;
- Les neuroleptiques phénothiazidiques (*chlorpromazine, cyamémazine, lévopromazine, thioridazine*) ;
- Les antihistaminiques H1 (*hydroxyzine, prométhazine, alimémazine, dexchlorphéniramine*)
- Les antihypertenseurs centraux (*rilménidine, clonidine*)
- Les barbituriques (*phénobarbital* etc.)
- Les antitussifs morphine-like (*pholcodine, dextrométhorphan, codéine*)
- Le baclofène (Lioresal®) ;
- L'alcool en quantité massive (souvent retrouvé dans le contexte de poly-addiction).

En pratique, aucune contre-indication n'existe entre ces différentes classes de médicaments. Cependant, une attention particulière devra être portée aux potentielles

additions d'effets dépresseurs du SNC surtout dans un contexte favorable au mésusage et/ou à la polyconsommation (association de méthadone + alcool forte dose + BZD). (68)

L'adaptation du traitement (modification de posologie ; fractionnement des prises) est une possibilité qui doit être envisagée seulement si celle-ci reste compatible avec le bien être du patient.

La prévention quant au risque d'overdose passe aussi par une information claire et largement diffusée, auprès des usagers de méthadone, sur les différents facteurs de risques et sur la conduite à tenir en cas de survenue d'overdose (distribution gratuite et anonyme de Prenoxad® ; mode d'emploi et surveillance etc.).

#### ➤ **Interactions à l'origine de syndrome sérotoninergique**

La méthadone possède une activité inhibitrice de recapture de la sérotonine (via son isomère S), de ce fait précaution et surveillance clinique seront de mise lorsque la méthadone est associée avec des molécules sérotoninergiques (*ISRS ; IRSNa ; IMAO ; Antidépresseurs tricycliques ; Péthidine ; Tramadol ; Triptans ; Dérivés ergot de seigle ; Millepertuis ; Buspirone etc.*). (71) (72)

#### • **Buprénorphine :**

##### ➤ **Interactions par opposition d'effets agonistes et antagonistes**

Au vu de l'effet agoniste-partiel de la BHD, son usage sera contre-indiqué de manière concomitante avec : (43)

- *La méthadone* : diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs aux opiacés pouvant précipiter un syndrome de sevrage.
- *Analgésiques morphiniques de palier 3* : diminution de l'effet par blocage compétitif des récepteurs aux opiacés pouvant précipiter un syndrome de sevrage.
- *Naltrexone et Nalméfène* : antagonistes opioïdes susceptibles de bloquer les effets pharmacologiques de la BHD et donc de précipiter l'apparition brutale d'un syndrome de sevrage.

##### ➤ **Interactions par induction/inhibition enzymatique**

Les interactions pharmacocinétiques concernant la BHD sont médiées seulement par le CYP 3A4.

- Induction du CYP 3A4 : les inducteurs du cytochrome P450 3A4 vont induire une diminution de la demi-vie plasmatique de la BHD en accroissant la capacité métabolique hépatique et la clairance hépatique de celle-ci.  
La diminution de la concentration plasmatique peut être responsable de l'apparition d'un syndrome de sevrage.

*Cependant, dans la majorité des cas, ces interactions n'ont pas de conséquences cliniques, cela peut s'expliquer par l'existence : d'un métabolite actif (la norbuprénorphine) compensant l'activité mais également de la forte affinité de la BHD pour les récepteurs opiacés avec une dissociation très lente à ces récepteurs. (73)*

Les molécules interagissant avec la BHD via l'induction du CYP 3A4 et responsables de conséquences cliniques sont les suivantes : (46) (73)

- *Rifampicine ; Rifabutine* (dans une moindre mesure) ; *Phénobarbital ; Carbamazépine ; Phénytoïne* = syndrome de sevrage ;
  - *Cocaïne* = diminution significative de la concentration plasmatique de BHD accompagnée d'un possible syndrome de sevrage ; par compétition au niveau du CYP 3A4 mais également par une diminution de l'absorption sublinguale de la BHD liée à la vasoconstriction des vaisseaux sublinguaux par l'action vasoconstrictrice de la cocaïne.
- Inhibition du CYP 3A4 : les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 vont induire une augmentation de la demi-vie plasmatique de la BHD en diminuant la capacité métabolique hépatique et la clairance hépatique de celle-ci. L'augmentation de la concentration plasmatique est responsable d'un risque de surdosage avec un risque majoré de dépression respiratoire et d'arrêt respiratoire.

Les molécules interagissant avec la BHD via l'inhibition du CYP 3A4 et responsables de conséquences cliniques sont les suivantes : (46) (73)

- *Kétoconazole ; itraconazole ; voriconazole ; posaconazole* = augmentation des concentrations plasmatiques avec un risque accru de survenue de surdosage avec dépression respiratoire voire arrêt respiratoire ;
- *Atazanavir ; ritonavir ; nelfinavir ; indinavir* = augmentation des concentrations plasmatiques avec un risque accru de survenue de surdosage avec dépression respiratoire voire arrêt respiratoire.

La prise en compte des effets d'induction ou d'inhibition enzymatique devra passer par une surveillance clinique accrue durant les changements de médicaments associés, de leur mise en place jusqu'à plusieurs jours/semaines suivant leur arrêt afin d'éviter la survenue de syndrome de sevrage ou d'overdose avec dépression respiratoire.

De plus, il sera important d'informer les patients quant aux différences possibles en termes d'effets ressentis ou d'effets secondaires à la suite de l'introduction d'une autre molécule.

## ➤ Interactions par majoration de l'effet déresseur respiratoire

Bien que diminué par rapport à la méthadone, du fait de son activité d'agoniste partiel entraînant un effet « plafond », la BHD entraîne un effet déresseur du SNC par stimulation des récepteurs  $\mu$  pouvant être responsable d'une dépression respiratoire.

Le risque de dépression respiratoire sous BHD survient essentiellement :

- lors des premières utilisations avec des doses trop élevées ;
- en cas d'association avec d'autres déresseurs du SNC (*BZD ; neuroleptiques ; oxomémazine ; dextrométhorphan* ; *alcool ; kétamine ; barbituriques* etc.).

Les usagers de BHD devront donc être prévenus de l'addition des risques de dépression respiratoire en cas de polyconsommation notamment d'alcool et de BZD, molécules les plus impliquées dans les cas de dépression respiratoire. (37) (41)

## 4. Aspect clinique

Préalablement à la mise en place d'un MSO, les objectifs de la prise en charge doivent être rappelés et demeurent primordiaux : se distinguent les objectifs des personnes dépendantes aux opiacés et les objectifs des professionnels de santé. (74)

- Objectifs des personnes dépendantes aux opiacés :
  - o soulager un état de manque douloureux ;
  - o assurer une gestion personnelle de la dépendance ;
  - o diminuer, voire cesser la consommation des opiacés illicites en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance de substitution ;
  - o parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de tout MSO ;
  - o parvenir *in fine* à la résolution complète de toute problématique de mésusage de substances psychoactives.

Ces objectifs et motivations dépendent du parcours et des projets personnels des usagers dépendants, ceux-ci sont susceptibles d'évoluer au cours du TSO.

- Objectifs des professionnels de santé :
  - o la réponse à court-terme à la souffrance physique et morale, parfois dans l'urgence ;
  - o la prise en charge de la dépendance aux opiacés avec trois objectifs à court, moyen et long terme :

- diminuer et si possible arrêter la consommation des opiacés illicites dans une perspective de réduction des risques en s'accommodant du maintien de la pharmacodépendance au MSO ;
  - aboutir à une abstinence complète d'opiacés illicites, le traitement est alors conçu comme une étape vers le sevrage de toute substance opiacée, celui-ci peut cependant être nécessaire à long terme voire à vie ;
  - aboutir *in fine* à l'abstinence complète de toute substance psychoactive illicite et de tout MSO, ce qui demande une évolution personnelle, du temps et un accompagnement.
- la prise en charge des dommages induits et des pathologies associées (infectieuses, psychiatriques et addictives) ;
  - la gestion de situations particulières : grossesse, précarité, détention, situations irrégulières sur le territoire français, centre de rétention, etc. ;
  - l'amélioration des liens sociaux en maintenant l'insertion et en favorisant la réinsertion : accès à une assistance sociale, à des ressources, au logement, à l'emploi et favoriser le maintien des relations familiales et sociales.

Le partage de ces objectifs avec les patients dans le cadre de l'élaboration du projet de soins et la question du temps sont des éléments déterminants à la réussite de la prise en charge des usagers dépendants aux opiacés. (74)

### **a. Protocole de mise en place du MSO :**

Tout d'abord, une évaluation de l'addiction aux opiacés devra être faite via l'utilisation des critères diagnostiques d'addiction aux opioïdes issus du DSM-V afin de pouvoir déterminer l'intensité de cette addiction. (75)

Cette évaluation pourra être réalisée durant le premier entretien avec le patient dépendant aux opiacés.

- **Bilan préalable = Premier entretien avec un médecin :**

L'objectif de ce premier entretien est de pouvoir recueillir toutes les informations nécessaires à la prise en charge pertinente et efficiente du patient.

*L'empathie et l'écoute sont des qualités nécessaires, indispensables à la réussite du premier contact. En effet, ce premier contact déterminera l'initiation de la prise en charge du patient dépendant. Si celui-ci ne se sent pas écouté ou compris, l'échec de la prise en charge aura lieu avant même que celle-ci n'est pu débuter.*

Le médecin s'intéressera donc à plusieurs aspects de la vie et de l'état de santé du patient : (76)

- antécédents médicochirurgicaux et psychiatriques personnels ;
- antécédents psychiatriques familiaux (notamment addictifs) ;
- traitement actuel suivi ou non ;
- contexte socioprofessionnel et familial (statut socioprofessionnel, niveau éducationnel, statut familial, couverture sociale et situation financière) ;
- histoire de la relation avec le produit ayant provoqué la situation d'addiction :
  - o passé : date de début de la consommation, origine et circonstances de la première utilisation, antécédents d'overdose, antécédents de tentatives de sevrage, antécédents de problèmes judiciaires ;
  - o actuelle : dose quotidienne utilisée, nombre de prises, voies d'administration, effet recherché actuel, mode d'obtention ;
- recherche des poly-addictions et de leur histoire (tabac, cannabis, cocaïne, kétamine, BZD etc.) ;
- évaluation psychologique : recherche d'une pathologie psychiatrique associée et évaluation du risque suicidaire ;
- examen clinique complet, notamment avec une évaluation de :
  - o l'état de la peau et des veines ;
  - o l'état des dents, de la bouche et des voies aériennes supérieures ;
  - o l'état cardio-pulmonaire (recherche d'infections) ;
  - o l'état nutritionnel et de l'appareil digestif.

Une fois toutes ces données recueillies, le médecin devra interroger le patient sur les attentes que celui-ci éprouve vis-à-vis de sa prise en charge de l'addiction aux opiacés : souhaite-t-il réduire sa consommation ou devenir abstinent ?

**Les attentes du patient représentent le socle de la prise en charge, le protocole de soins devra donc s'articuler autour de celles-ci et les choix thérapeutiques devront toujours être pris en restant le plus fidèle possible aux souhaits du patient.**

- **Choix du traitement :**

Le choix du MSO devra se faire au cas par cas. Le dialogue avec le patient doit permettre d'identifier les attentes, les expériences (molécules déjà utilisées avec succès ou échec), les affinités personnelles et les ressentis du patient.

Ce choix sera donc essentiellement pris en fonction de l'expérience du médecin prescripteur et des attentes du patient.

Cependant, les avantages / inconvénients de la méthadone et de la BHD peuvent permettre d'orienter ce choix : (77) (78)

- Méthadone :

<u>Avantages</u>	<u>Inconvénients</u>
Meilleure rétention des patients ayant un usage intensif d'opiacés ou étant à haut risque de sevrage	Risque d'overdose plus important (Agoniste plein)
Molécule semble être plus efficace pour le contrôle des symptômes de sevrage dans les troubles chroniques et sévères	Augmentation de la posologie lente et progressive
Initiation du traitement plus facile	Profil d'effets secondaires moins sécurisant (sommolence, dysfonction érectile, altération cognitive, dépression respiratoire etc.)
Coût plus faible	Nécessite plus de temps pour arriver au dosage thérapeutique (plusieurs semaines, lié à l'auto-induction de la méthadone sur son métabolisme)
Pas de dose maximale	Switch thérapeutique vers la BHD plus complexe (qu'avec le switch BHD vers méthadone)
	Plus d'interactions avec médicaments et autres substances (CYP 3A4 et autres cytochromes)
	Risque d'allongement QT pouvant être majoré avec utilisation concomitante d'autres substances

- BHD :

<u>Avantages</u>	<u>Inconvénients</u>
Risque plus faible d'overdose (Agoniste partiel) sauf si polyconsommation (alcool, BZD etc.)	Moins de rétention en traitement surtout chez les patients ayant un usage intensif d'opioïdes
Profil d'effets secondaires plus sûr	Risque de syndrome de sevrage si le protocole d'initiation de traitement n'est pas bien respecté
Switch thérapeutique vers la méthadone plus simple	Récupération d'une overdose plus difficile (forte affinité de la BHD sur les récepteurs opioïdes et temps de demi-vie long)

Temps plus court pour arriver à la dose thérapeutique efficace	Risque de mésusage surtout par voie IV (préférer la Suboxone® à la BHD seule si c'est le cas)
Moindre risque de toxicité croisée et d'interactions pharmaceutiques	
Plus adapté pour les usagers d'opioïdes moins intensifs (héroïne fumée, antécédents de consommation plus récent etc.) car sevrage moins intense en cas d'arrêt de la BHD	
Meilleure image vis-à-vis de la méthadone (moins stigmatisant)	

Certaines situations particulières pourront conditionner le choix du MSO : (79)

- **Femme enceinte** = la méthadone reste le traitement de choix (moins de mésusage ; dosages plasmatiques possibles et utiles pour l'adaptation posologique ; meilleure satisfaction en termes du ressenti de l'effet opioïde ; moins d'anxiété). Cependant, si la femme enceinte est déjà sous MSO et que celui-ci est stabilisé, le MSO ne devra pas être changé ;
- **Polyaddiction chez des usagers injecteurs d'héroïne** = la méthadone sera préférée à la BHD (moins de mésusage ; meilleure satisfaction en termes du ressenti de l'effet opioïde ; moins d'anxiété ; pas de risque de précipitation en syndrome de sevrage comparé à la BHD) ;
- **Dépendance à la codéine** = la BHD semblerait être préférée (diminution du craving et de l'envie de consommer d'autres opiacés via la forte affinité de la BHD sur les récepteurs opioïdes et sa longue demi-vie) ;
- **Insuffisance hépatique sévère** = la méthadone sera le seul choix possible, avec une surveillance clinique rapprochée et une adaptation de la posologie, car la BHD est contre-indiquée ;
- **Insuffisance rénale sévère** = la méthadone sera préférée à la BHD avec une surveillance clinique rapprochée et une adaptation de la posologie ;
- **Arythmies connues +/- allongement QT médicamenteux ou congénital** = la BHD sera le MSO de choix car la méthadone entraîne un allongement QT ;
- **Insuffisance respiratoire sévère** = la méthadone et la BHD sont contre-indiquées.
- **Interactions médicamenteuses ou avec d'autres substances** = en fonction du contexte médicamenteux du patient et de ses consommations annexes, le choix au cas par cas devra être fait en tenant compte des interactions

pharmacodynamiques et pharmacocinétiques existantes (patient traité par antirétroviraux, antiépileptiques, usage de benzodiazépines etc.).

- **Initialisation du traitement substitutif :**

Une fois que le choix du MSO est réalisé et que le protocole de soin est validé avec le patient, l'initiation du MSO pourra avoir lieu.

**Le patient doit bénéficier d'une information claire et loyale ainsi qu'être informé que le secret médical lui est garanti.**

**Informé le patient sur les potentiels risques** (risque d'overdose accru en début de traitement avec la méthadone ; risque de syndrome de sevrage sévère induit avec la BHD ; risque d'infection au VHC/VIH si injection IV ; etc.) **et prendre en compte les éventuels risques d'interactions avec d'autres substances** (alcool ; antirétroviraux ; BZD ; inducteurs/inhibiteurs enzymatiques ; etc.) **sera donc primordial.**

De plus, un arrêt le plus précoce possible de toute prise d'opiacé illicite est recherché.

➤ **Méthadone**

La dose initiale journalière de méthadone sera relativement faible, « dosage de sécurité », à raison de 10 à 40 mg par jour. (74) (77)

La dose initiale sera plus faible si la dépendance concerne l'usage d'opium.

Cependant, une précaution accrue sera nécessaire pour les usagers naïfs à la méthadone : une dose de 1 mg par kg pouvant être létale. (43)

L'initiation de la méthadone sera donc faite via l'utilisation de méthadone en sirop, avec une prise quotidienne unique par voie orale.

La formulation de la méthadone en sirop contient de l'alcool (14 mg d'éthanol par mL) et du sucre, ceci devra être pris en compte (patient diabétique ; addiction à l'alcool). (80)

Un contrôle urinaire précédant la première prise de méthadone est obligatoire, ce contrôle a pour but de vérifier la véracité de la dépendance aux opiacés ainsi que de limiter les risques d'overdose et/ou de toxicité avec d'autres substances en testant leur présence dans les urines du patient (méthadone ; opioïdes naturels et/ou synthétiques ; cocaïne ; amphétamines et dérivés ; cannabis ; LSD ; alcool).

Le médecin prescripteur pourra également, sur demande et si nécessaire, tester la présence dans les urines de produits listés. (77) (80)

Des contrôles urinaires ultérieurs pourront être fait si nécessaire (évaluation et suivi sur la durée de la consommation d'autres drogues licites ou illicites) et avec l'accord du patient.

L'augmentation du dosage ne devra pas être réalisée avant les 5 – 6 premiers jours de traitement. Ceci s'explique en raison de sa pharmacocinétique, son effet « plateau » ou « steady-state » devra donc être atteint avant l'augmentation de la dose administrée afin d'éviter la survenue d'une overdose. (81)

En pratique, revoir le patient 7 jours après l'initiation du traitement semble être raisonnable afin de pouvoir estimer le ressenti, les effets cliniques et le dosage de son traitement.

De plus, une délivrance quotidienne à la pharmacie est recommandée lors de la mise en place du traitement.

Cette recommandation est faite pour permettre au patient un meilleur suivi et une meilleure adaptation de son traitement.

Le patient pourra faire part au pharmacien des effets ressentis, des difficultés et des effets indésirables éventuels.

Le pharmacien quant à lui, constituera un relais essentiel dans la prise en charge entre le médecin et le patient. (77)

Remarque : le même protocole sera appliqué si l'interruption de traitement est supérieure à 10 jours.

#### ➤ **BHD**

La dose initiale journalière de BHD sera également faible, « dosage de sécurité », à raison de 2 mg à 4 mg par jour selon le dossier d'AMM.

Au vu des pratiques professionnelles, la dose initiale journalière sera plutôt comprise entre 4 – 8 mg. (46) (74) (77)

Afin d'éviter de provoquer un syndrome de sevrage sévère, un délai de prise devra être respecté après la dernière prise d'opioïdes :

- délai de 6 à 12 heures au moins après la dernière prise d'héroïne ;
- délai de 2 à 4 jours après la dernière prise de méthadone. (77)

Malgré le respect de ce délai, le patient devra être averti avec tact que la première dose peut être inconfortable et qu'il peut ressentir un symptôme de manque précipité.

Un contrôle urinaire avant la première prise de BHD n'est pas obligatoire.

**La prise de la BHD devra être quotidienne et sublinguale.**

L'administration et les modalités de la voie sublinguale devront faire l'objet d'explications précises et concises auprès du patient : (46)

- mettre le comprimé sublingual sous la langue jusqu'à dissolution complète (+/- 5 minutes) ;
- ne rien mâcher, sucer ou avaler, y compris la salive, durant le temps de dissolution du comprimé.

En pratique, la première prise de BHD sera une prise de 2 mg (Subutex®) ou de 2 mg / 0,5 mg (Suboxone®).

Le patient pourra ensuite auto-ajuster facilement la dose en fonction de son ressenti :

- prise supplémentaire de 2 mg, au minimum 2 heures après la dernière prise, sans dépasser 8 mg le premier jour de traitement. (46) (77)

Le médecin prescripteur devra revoir le patient 24 heures après l'initiation afin de faire le point avec le patient et adapter le dosage pas à pas.

La délivrance à la pharmacie devra être quotidienne pour les premières ordonnances.

Le but étant de pouvoir appréhender les besoins et ressentis du patient ainsi qu'éviter le risque de mésusage (prise pluriquotidienne ; non-respect des doses prescrites ; etc.) ou de revente du traitement.

- **Adaptation du traitement :**

- **Méthadone**

L'augmentation du dosage de la méthadone pourra être faite en cas de persistance de symptômes de manque : (74) (82)

- *Jusqu'à 60 mg par jour* : en augmentant son dosage de 5 à 10 mg tous les 1 à 3 jours sans excéder une augmentation de la dose initiale de plus de 50 % par semaine ;
- *À partir de 60 mg par jour* : l'augmentation pourra être de 5 à 10 mg tous les 2 à 3 jours sans excéder 120 mg par jour (exception possible pour métaboliseur ultra-rapide, à condition de réaliser un ECG pour écarter un risque de torsades de pointe par allongement QT).

Le principe « start low and go slow » est de mise au vu de la pharmacocinétique et l'effet cumulatif des concentrations plasmatiques de la méthadone après des prises répétées. (77)

Le but étant d'éviter un surdosage ainsi que d'arriver à la dose permettant au patient un confort sur plusieurs jours sans symptômes, ni de manque, ni de surdosage.

Si le patient peut être suivi tous les jours, alors l'augmentation des doses pourra être faite journalièrement. Cependant, si le suivi n'est pas réalisable au jour le jour, les augmentations des doses ne pourront être faites que tous les 5 à 6 jours.

Rappel :

- Signes de manque : consommation annexe d'opiacés de « rue » ou augmentation d'une autre consommation ; sensation de froid ; rhinorrhée ; douleurs ; nausées et vomissements (attention également signe de surdosage) ; diarrhée ; agitation ; insomnie ; palpitations ; mydriase ; etc.

- Signes de surdosage : euphorie ; sudation ; somnolence ; myosis bilatéral en « tête d'épingle » ; nausées et vomissements ; dyspnée ; dépression respiratoire ; etc.

Lors de la deuxième consultation, le médecin addictologue procédera : (77)

- à l'anamnèse sur : le *sentiment général du patient ; la présence de symptômes de manque ou de surdosage ; la consommation du patient (alcool, opiacés, médicaments et autres) ; que consomme-t-il ? comment le consomme-t-il ? en quelle quantité ? ; la relation du patient vis-à-vis de son MSO et de son pharmacien ;*
- à la mise en place d'une prise de contact avec la pharmacie délivrant le MSO : *leur signifier l'augmentation de la posologie et s'assurer du partenariat du pharmacien dans la prise en charge du patient.*

### ➤ **BHD**

Le lendemain de l'induction du traitement par BHD, la prise devra correspondre à la dose totale journalière à laquelle le patient est arrivé la veille. (77)

L'augmentation du dosage de la BHD pourra être faite en cas de persistance de symptômes de manque : (77)

- l'augmentation du dosage via la prise d'un comprimé de 2mg sera réalisée, en respectant un délai d'au minimum 2 heures entre deux prises ;
- les augmentations seront transitoires et devront être rapportées au médecin ;
- une fois la dose de « confort » atteinte, soit la dose journalière permettant au patient de ne plus avoir de symptômes de manque, celle-ci sera donc retenue et prescrite quotidiennement au patient.

Le but étant d'arriver à la prescription d'une dose journalière permettant au patient d'atteindre un confort sur plusieurs jours sans symptômes, ni de manque, ni de surdosage.

Dès lors commencera la phase dite de « maintenance » ou « d'entretien ».

Lors de la deuxième consultation à J2, le médecin addictologue procédera : (77)

- à l'anamnèse sur : *le sentiment général du patient ; la présence de symptômes de manque ou de surdosage ; la dose totale atteinte par le patient à J1 (soit la dose prise le matin du J2 en théorie) ; les consommations du patient, notamment alcool, opiacés, médicaments et autres (quelle substance consommée ? en quelle quantité ? quel mode de consommation ?) ; la relation du patient avec le médicament et son pharmacien ;*

- si la décision d'une augmentation des doses est prise, à la rédaction d'une nouvelle ordonnance : *permettant au patient d'obtenir au maximum 4 comprimés de 2 mg à prendre le jour même si nécessaire en fonction de la clinique du patient ainsi que la quantité nécessaire pour le J3 (soit 4 comprimés de 2 mg du J1 +/- 4 comprimés de 2 mg du J2) ;*
- à la prise d'un rendez-vous pour revoir le patient à J3 ;
- à la prise de rendez-vous ultérieurs journaliers pour revoir le patient jusqu'à ce que celui-ci n'ait plus besoin de prendre d'interdose ;
- lorsque la dose journalière de « confort » est atteinte, à la rédaction d'une ordonnance pour 7 jours indiquant : *la dose journalière à prendre le matin via une délivrance quotidienne à la pharmacie et avec une prise de rendez-vous organisée 7 jours après.*
- à la mise en place de mesures de précaution : *reprise de contact avec la pharmacie pour signifier l'augmentation du dosage et pour s'assurer du partenariat nécessaire à une prise en charge de qualité du patient.*

- **Suivi du patient en période de stabilisation :**

- **Méthadone**

Lors de la phase de « maintenance » ou « d'entretien », **la dose journalière recommandée est comprise entre 60 à 120 mg**. Celle-ci peut varier en fonction de la clinique, des besoins du patients et de la négociation thérapeutique entre le patient et le clinicien. Des doses supérieures peuvent être envisagées au cas par cas. (74) (77)

Cependant, la prudence est de mise avec une dose journalière < 60 mg. En effet, selon la littérature scientifique une dose < 60 mg / jour ne permet pas de stabiliser l'état de dépendance du patient et serait propice au mésusage. (77) (83)

Une évaluation des consommations annexes (alcool ; autres psychotropes prescrits ou non ; opioïdes ; drogues de « rue ») pour compenser un sous-dosage apparaît légitime.

De plus, avertir le patient sur la conservation de la méthadone à l'abri des enfants au domicile est extrêmement important ! L'ANSM a d'ailleurs procédé à une nouvelle campagne de prévention en décembre 2021 face au risque d'accidents domestiques et à une recrudescence de leurs survenus. (84)

Durant cette période, le pharmacien devra être averti des modifications du traitement et des modalités de délivrance par le médecin prescripteur et celui-ci devra signaler toute anomalie au médecin prescripteur. (74)

## ➤ BHD

Lors de la phase de « maintenance » ou « d'entretien », **la dose journalière recommandée est comprise entre 8 à 14 mg**. Celle-ci peut être augmentée jusqu'à 24 mg par jour si nécessaire en adaptant au cas par cas. (74) (77)

Une fois stabilisé donc, le patient pourra : (77)

- continuer de prendre sa dose journalière en une seule prise quotidienne ;  
OU
- espacer ses prises, jusqu'à 1 prise tous les 3 jours, en fonction de la clinique et du suivi médical.

Durant cette période, le pharmacien devra être averti des modifications du traitement et des modalités de délivrance par le médecin prescripteur et celui-ci devra signaler toute anomalie au médecin prescripteur. (74)

### • Arrêt progressif en vue d'un sevrage total :

L'arrêt progressif en vue d'un sevrage total concernant la méthadone ou la BHD ne devra être envisagé seulement si : (74) (77)

- le patient en fait la demande ;
- les conditions adéquates sont réunies : stabilisation du contexte de vie du patient (sur le plan clinique, psychologique et socio-affectif).

L'arrêt progressif par décroissance des doses sera réalisé au cas par cas en s'appuyant sur la clinique et les ressentis du patient. Aucun critère à ce jour, ne permet de prédire l'échec ou le succès d'une tentative d'arrêt d'un MSO. (74)

### b. Mésusage et usage détourné :

Le mésusage se définit comme :

*« Une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement, ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques. »* (85)

Le mésusage médicamenteux peut concerner son intentionnalité d'usage, sa prescription, sa délivrance, son administration et le suivi de sa toxicité, que ce soit dans le cadre d'un suivi médical ou en dehors de tout suivi médical. (86)

Mésusage de l'intentionnalité d'usage : (83)

- à visée non-thérapeutique : *défonce recherchée ; gestion du manque du MSO ou d'une autre substance ; modulation des effets d'autres substances ; source de revenus via la revente de MSO ;*

- à visée thérapeutique sans encadrement médical : *utilisation comme anxiolytique ; aide à la diminution de la prise d'autres substances.*

#### Mésusage de la manière dont le médicament est consommé : (83)

- utilisation de doses supérieures aux recommandations = « *défonce* » ;
- utilisation de doses inférieures aux recommandations = « *économie des doses pour la revente ou pour prendre une dose ultérieure plus forte* » ;
- modification du rythme des prises ;
- association volontaire avec d'autres psychotropes.

#### Quatre grands cadres fonctionnels et principaux permettent de décrire schématiquement les mésusages des usagers : (83)

- le soin / l'approche thérapeutique ;
- la « défonce » comme expérience = *recherche d'une modification de l'état de conscience (usage hédoniste, artistique, etc.)* ;
- la « défonce » comme adaptation au mode vie = *permettre de fuir ou de supporter le quotidien difficile* ;
- la gestion des effets indésirables induits par d'autres substances = *prises de BZD ou d'opioïdes pour apaiser la redescende des amphétamines par exemple.*

#### Un travail mené en Floride a identifié deux motivations d'usage mineures (bien que progressant) mais supplémentaires : (87)

- la gestion de la pression sociale ;
- l'amélioration des fonctions sexuelles.

Avec la généralisation des MSO en France, les pratiques de mésusage sont également apparues.

#### Les deux mésusages les plus préoccupants concernent : (83)

- l'injection de MSO (*Subutex® et génériques en majorité*) ;
- les cas de surdosages chez les usagers de MSO (*méthadone essentiellement*).

- **Mésusage principal de la BHD : l'injection IV**

Pour la majorité des usagers, le MSO représente l'arrêt de la pratique d'injection IV. Cependant, pour d'autres usagers, la BHD notamment, aura pour rôle de remplacer l'héroïne ou les autres opioïdes en injection IV.

Les injections IV de Subutex® ont rapidement été identifiées par le dispositif TREND (= Tendances Récentes et Nouvelles Drogues) mais celles-ci posent plusieurs problèmes : (83)

- risque d'infection et de transmission (VIH ; VHC ; VHB entre autres) ;
- « Syndrome de Popeye » = *gonflement des mains et des avant-bras via le blocage des petits réseaux veineux, par certains excipients du Subutex® et de ses génériques, provoquant une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique ;*
- risque de complications locales (abcès cutanés ; nécrose tissulaire) et parfois générales (endocardite ; embolie pulmonaire ; septicémie ; etc.).

Remarque : depuis fin 2014, les génériques du Subutex® ne contiennent plus de talc ni de silice, en effet ces excipients étaient responsables de nécrose lorsqu'ils étaient injectés par voie IV.

En 2010, le mésusage de BHD par injection IV concernait environ 15 % des usagers sous protocole, les différents travaux montrent que ces usagers ont en général : (83)

- un niveau de dépendance plus sévère aux opiacés mais également une dépendance alcoolique ;
- une polyconsommation de substances (licites et/ou illicites) ;
- plus fréquemment des comorbidités psychiatriques.

Ces usagers perçoivent leurs doses journalières de BHD inadéquates.

Dans l'étude de Vidal-Trecan de 2003, sur 404 usagers prenant de la BHD comme MSO, la dose journalière prise de BHD la semaine précédant la première injection IV, était inférieure aux doses recommandées dans 64,6 % des cas. (88)

En 2015, l'injection IV de BHD a diminué au profit de l'administration sublinguale que ce soit en CSAPA ou CAARUD (= Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues). Cette tendance est observée depuis 2008.

Cependant la voie IV représentait la voie d'administration de la BHD pour 46 % des usagers de CAARUD en 2015. (89)

La BHD largement diffusée en France, a acquis au fil des années une réputation de « drogue de rue », cela a construit une mauvaise image auprès de la plupart des usagers qui en font un mésusage.

Cette « mauvaise image » est également amplifiée par le fait que la BHD est : (83)

- considérée comme plus problématique que l'héroïne par une part non-négligeable d'usagers suivant un protocole de soins sous MSO ;
- responsable de cas de primo-usagers pour lesquels ce MSO a été la porte d'entrée dans la dépendance aux opioïdes (*primo-usagers le plus souvent issus d'une population hétérogène, plutôt jeune et aux conditions de vie précaires, errants et nomades, originaires d'Europe de l'Est et du Maghreb*). (90)

Dans les CSAPA en 2017, on dénombrait 2,4 % des usagers qui considéraient qu'un MSO était le produit leur posant le plus de problèmes et/ou motivant leur prise en charge. Cela représente environ 7000 personnes par an. (89)

*« Mais pourquoi les MSO ne seraient-ils pas considérés pour ce qu'ils sont, des médicaments ? Parce que certains les ont détournés de leur usage ? D'autres médicaments le sont également : les benzodiazépines, les hypnotiques... Pourquoi les personnes âgées sous somnifères depuis tant d'années, de même que les spasmophiles sous benzodiazépines, ne sont-elles pas stigmatisées de la même façon que l'ex héroïnomanes ? Les MSO sont des traitements, qui prolongent la dépendance, mais au profit de la santé physique et mentale de nos patients ex-héroïnomanes. Nous serions tous très heureux de pouvoir disposer de tels produits pour les dépendances au cannabis, à l'alcool, à la cocaïne... »* (91)

- **Mésusage de la méthadone :**

L'évaluation de l'ensemble des observations cliniques rapportées dans le rapport national de suivi de la méthadone publié en novembre 2019, portant sur 11 années de suivi (de 2008 à 2019), met en évidence une augmentation : (70)

- des cas concernant une **obtention illégale de méthadone** : le nombre de cas sur la période de 2 ans (avril 2017 à avril 2019) représente 32 % des 591 cas analysés en 11 ans ; le nombre de cas a été multiplié par 4 entre 2008 et 2019 ;
- du nombre d'usagers **consommant la méthadone de façon non-quotidienne** : le nombre de cas sur la période de 2 ans représente 39 % des 289 cas ; le nombre de cas a été multiplié par 9 entre 2008 et 2019 ;
- des **injections IV de méthadone**, en particulier la forme gélule avec une solution alcoolique : le nombre de cas sur la période de 2 ans représente 49 % des 115 cas ; le nombre de cas a été multiplié par 5 entre 2008 et 2019 ;

- des **cas graves ayant nécessité une prise en charge hospitalière** : le nombre de cas sur la période de 2 ans représente 47 % des 521 cas ; le nombre de cas a été multiplié par 12 entre 2008 et 2019 ;
- des **cas graves ayant nécessité une administration de naloxone** : le nombre de cas sur la période de 2 ans représente 56 % des 188 cas ; le nombre de cas a été multiplié par 11 entre 2008 et 2019 ;
- des **cas graves ayant conduit au décès** : le nombre de décès non-inclus dans l'étude DRAMES (= Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances) était de 14 ; le nombre de cas sur la période de 2 ans représente 42 % des 33 cas de décès.

L'analyse médicale et pharmacologique des observations cliniques menées sur ces 11 années, met en avant : (70)

- **une augmentation des surdosages et des complications sanitaires graves** : avec des cas de comas profonds (représentant un tiers des surdosages durant la 11<sup>ème</sup> année) ; des cas d'arrêts cardio-respiratoires ; de défaillance multiviscérale ; quelques cas d'encéphalopathies (dont certaines à apparition retardée, jusqu'à 3 semaines après l'intoxication) ; quelques cas d'allongement QT et de torsades de pointe ; toutes ces complications ayant entraîné des séjours longs en réanimation voire des décès ;
- **l'existence de différents contextes lors de la survenue des surdosages** :
  - o à l'instauration du traitement par méthadone ;
  - o chez les usagers de méthadone sous-protocole ayant surconsommé la méthadone ;
  - o chez les usagers de méthadone sous-protocole dans un contexte de polyconsommation ;
  - o chez les usagers naïfs, notamment lors d'une consommation dans un contexte festif / récréatif ;
  - o chez les consommateurs de rue alternant avec d'autres opioïdes ;
  - o chez les quelques usagers injectant la méthadone par voie IV ;
  - o dans d'autres contextes : gérer la redescende de la cocaïne par exemple ;
- **d'autres cas de prises en charge hospitalières liés à** : des complications infectieuses et dermatologiques après une injection IV de méthadone ; des syndromes de sevrage provoqués par l'usage d'autres médicaments ou substances, qu'ils soient agonistes partiels ou antagonistes  $\mu$  (BHD ; naltrexone ; nalméfène ; naloxéol).

D'après les données nationales du PMSI (= Programme de médicalisation de systèmes d'informations) en 2017, on observait **3 fois plus d'hospitalisations en lien**

**avec la méthadone qu'avec l'héroïne** (respectivement 5,4 cas pour 1 000 000 de sujets versus 1,5 cas pour 1 000 000 de sujets). (70)

À la suite de la présentation des données sur la méthadone à la CSP (= Commission stupéfiants et psychotropes) de février 2018, la CSP a souhaité à l'unanimité, après avoir délibéré, « *qu'un plan d'actions de réductions des intoxications (overdoses) et des décès liés à l'usage de méthadone, soit élaboré.* »

Lors de la CSP d'octobre 2018, plusieurs mesures de réductions des overdoses ont donc été proposées par l'ANSM aux membres de la CSP : (70)

- **homogénéiser l'accès aux soins sur le territoire** : *inciter à la prescription et à la délivrance de MSO par tous les CSAPA et mettre à disposition (ainsi que communiquer) la liste des CSAPA et services hospitaliers dédiés à la PEC de la dépendance aux opiacés par région ;*
  
- **mettre à disposition largement toutes les formes de naloxone prêtes à l'emploi** :
  - o *co-prescription systématique de MSO et naloxone ;*
  - o *délivrance aux usagers de drogues et leur entourage par les CSAPA / CAARUD / unités de soins mobiles ;*
  - o *distribution aux acteurs de premiers secours (pompiers, police) et aux acteurs de RdRD en milieu festif (RdRD = Réduction des risques et des dommages) ;*
  - o *délivrance aux usagers sortant de prison et aux usagers sortant d'hospitalisation pour sevrage ;*
  
- **mettre à jour les recommandations mises en place par la FFA (FFA = Fédération française d'addictologie) en 2004** : *notamment sur la place de la BHD et de la méthadone ainsi que des nouvelles formes pharmaceutiques de MSO et leur impact sur les risques d'overdose ;*

Remarque : *de nouvelles formes galéniques de la BHD ont vu le jour récemment en France : l'Orobupré® (comprimé orodispersible, fond en quelques secondes sur la langue, plus rapide que le Subutex® et moins contraignant) en novembre 2018 ; Buvidal® (solution injectable par voie sous-cutanée, à libération prolongée, permettant une injection hebdomadaire ou mensuelle) en novembre 2018.* (92) (93) (94)

- **informer sur le risque d'overdose en diffusant les plaquettes informatives existantes** ; (95) (96)
  
- **harmoniser au niveau national les pratiques des médecins-conseils de l'assurance-maladie** ;

- **PPMV (= Primo-prescription de méthadone en ville) par des médecins conventionnés et formés pour réduire les survenues d'overdose : la CSP considère à l'unanimité que ce n'est pas une bonne mesure !**
- **augmenter le nombre de professionnels de santé s'impliquant dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes : renforcer la formation initiale et continue ; prévoir un module « addictologie » et « overdoses aux opioïdes (MSO ou antalgiques) » au programme du service sanitaire des étudiants en santé ;**
- **élargir l'expérimentation de la prise en charge de 12 séances de psychothérapie pour les patients présentant des troubles d'usage aux opioïdes et permettre une prise en charge par l'assurance-maladie ;**
- **renforcer la formation et les échanges entre les différents professionnels de santé acteurs :**
  - o *créer plus de structures mobiles se déplaçant vers les usagers hors parcours de soins ;*
  - o *organiser des ateliers d'échanges pour créer du lien entre les services ;*
  - o *en cas de décès, informer le médecin traitant pour que celui-ci ait accès à la cause du décès et puisse le notifier en cas d'overdose ;*
- **protéger les aidants : en mettant en place un équivalent du « Good Samaritan Act », protégeant juridiquement les personnes portant assistance à une personne en danger afin que les personnes aidantes n'hésitent pas à appeler les secours ; (97)**
- **maintenir la pharmaco-surveillance !**

D'après les données de 2019 du dispositif DRAMES, on observe que : (98)

- la méthadone est toujours la substance opioïde la plus impliquée dans les décès ;
- le taux de décès avec la méthadone est plus élevé qu'avec l'héroïne (n= 178 VS n= 114) bien qu'il y ait une augmentation des décès liés à l'héroïne ;
- le taux de décès pour 1000 patients exposés par méthadone est 7 fois plus élevé que le taux de décès pour 1000 patients exposés à la BHD.

### c. Populations particulières :

- **Femmes enceintes / allaitantes :**

En France, 500 000 personnes sont expérimentatrices d'héroïne en 2017 et le nombre d'usagers d'héroïne ayant consommé au cours du derniers mois parmi les 15 – 64 ans est estimé à 100 000 en 2017. (99)

En 2003, un tiers de ces usagers d'héroïne était des femmes dont la majorité en âge de procréer. (100)

De plus, 180 000 usagers de MSO sont dénombrés en ville et en CSAPA en 2017, dont environ un quart de femmes, selon les données de remboursement de MSO en 2012, âgées en moyenne de 35 ans. (99) (101)

Au vu de ces données, le constat est que le nombre de femmes sous MSO ou consommant de l'héroïne en âge de procréer n'est pas négligeable et que ces grossesses sont considérées comme grossesse à risque.

Des grossesses à risque du fait de l'imprégnation fœtale et de la dépendance aux opioïdes de la mère mais également au vu des conditions sociales et médicales (précarité ; diagnostic tardif ; marginalité ; exclusion sociale et médicale). (100) (102)

Le diagnostic tardif peut s'expliquer par : (100) (102)

- **des conditions sociales dégradées, avec l'absence de suivi médical, notamment gynécologique ;**
- **un faux sentiment de confiance vis-à-vis de leur cycle menstruel : cycles irréguliers ou aménorrhées provoqués par l'héroïne ou MSO amènent souvent à l'arrêt de la contraception ;**
- **un état de fatigue au 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse passant inaperçu : cet état de fatigue est souvent confondu avec un symptôme de manque et entraîne souvent à une surconsommation du produit, en l'absence d'un questionnement sur l'éventuelle possibilité de grossesse.**

**À la suite du diagnostic de grossesse, la manifestation du désir de poursuite de la grossesse est très fréquemment observée :** investissement très fort de la femme enceinte sur fond de tentative de réparation et de restauration narcissique (« *c'est le moment d'être clean, je dois arrêter tout pour être digne du rôle de mère et pour le bien être de mon enfant* »). (100)

De plus, la crainte de perdre l'autorité parentale et du placement de l'enfant peut pousser à la minimalisation de la conduite addictive ainsi qu'à l'arrêt de leur prise en charge.

La nécessité d'une alliance thérapeutique autour de la mère et du couple est primordiale ! L'absence de toute considération moralisatrice est également indispensable. (100)

**La grossesse et l'allaitement ne constituent pas des contre-indications, ni à l'initiation, ni à la poursuite d'un MSO, au contraire ! (103) (104)**

Exposer le fœtus à des doses d'opiacés stables, sans effet tératogène, est largement préférable que l'utilisation d'héroïne entraînant des épisodes successifs de pics plasmatiques et de manque pouvant induire une souffrance fœtale, une hypoxie fœtale, la mort fœtale, une fausse couche et des complications à long terme pour l'enfant à naître. (74) (77)

Dans l'idéal, l'instauration du MSO aura lieu avant une grossesse désirée, auquel cas cela se fera au 1<sup>er</sup> voire 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse. L'instauration d'un MSO au 3<sup>ème</sup> trimestre ne semble pas apporter un réel bénéfice et reste encore discuté. (105)

La dernière revue de la base de données COCHRANE ne met pas en évidence une supériorité entre les deux MSO. Bien que la méthadone ait été plus étudiée par la littérature scientifique, celle-ci permettrait une meilleure maintenance en traitement et sa longue demi-vie permettrait de réduire significativement la probabilité d'états maternels d'intoxication ou de sevrage. Cependant des études prouvent qu'il y aurait moins de survenue de SSNN (= Syndrome de sevrage du nouveau-né) et qu'ils seraient moins sévères avec la BHD. (106)

**Tableau présentant les avantages des différents MSO vis-à-vis de la grossesse : données EUROTOX 2017 (= Federation of european toxicologists and european societies of toxicology)**

<u>Méthadone</u>	<u>BHD</u>
Meilleure rétention en traitement	Poids de naissance plus grand Moins d'accouchements prématurés
<u>SSNN = 50 à 100 % des cas ; plus sévère ; traitement post-partum prolongé par rapport à la BHD.</u>	<u>SSNN = +/- 30 % des cas ; moins sévère ; traitement post-partum moins long qu'avec la méthadone ; dosage de morphine plus faible par rapport à la méthadone.</u>

➤ **Le SSNN**

**La survenue du SSNN et son intensité ne sont pas corrélées à la dose journalière du MSO :** l'important est de rassurer la patiente quant à la nécessité d'avoir une posologie journalière adaptée et que ce critère peut justifier l'augmentation de la dose au 3<sup>ème</sup> trimestre. En effet, l'augmentation des tissus adipeux et du volume plasmatique entraînent une baisse du taux plasmatique du MSO et une augmentation de son métabolisme, ce qui justifie cette augmentation afin d'éviter tout syndrome de sevrage chez la mère et donc de souffrance fœtale. (105)

Le moment de survenue du SSNN est inconstant, celui-ci peut varier de quelques heures à quelques jours après la naissance et dure en général moins de 3 semaines. Concernant la méthadone, le SSNN apparaît en général 48 heures à 72 heures après la naissance. (105) (107)

### Symptômes du SSNN : (108)

- **signes neurologiques** : *agitation ; irritabilité ; trémulations (= tremblements à secousses rapides faisant suite à une contraction musculaire brusque) (109) ; convulsions (rares) ; cris incessants ; hypertonie ; troubles du sommeil (85 % des nouveau-nés) ;*
- **dysfonctionnements du système nerveux autonome** : *bâillements fréquents ; encombrement nasal ; éternuements ; hypersudation ; variations thermiques ;*
- **signes gastro-intestinaux** : *appétit diminué ; diarrhée ; difficultés de succion / déglutition ; régurgitations et vomissements ;*
- **divers** : **excoriations** (= écorchure, perte de la substance superficielle de la peau, d'une muqueuse ou d'une membrane superficielle). (110)

Remarque : les signes sont moins marqués et moins graves chez le nouveau-né prématuré, excepté pour les difficultés alimentaires.

### Diagnostic et score de sévérité du SSNN : (108)

- En France, le plus utilisé est le score de FINNEGAN (voir en annexe).
- Si le score est  $\geq 8$  à deux reprises ou si l'homéostasie du nouveau-né est perturbée, alors un traitement sera mis en place.

### Prise en charge et traitements du SSNN : (108)

**L'objectif de la prise en charge est une absence de symptomatologie du nouveau-né** (nouveau-né non-irritable ; absence de diarrhées et de vomissements ; alimentation normale ; sommeil stable entre les tétées et sans sédation excessive).

- **Nursing** : *emmaillotage (= envelopper le nouveau-né dans une couverture pour limiter ses mouvements, cette pratique sécurise et calme le nouveau-né) ; bercement ; portage ; luminosité et bruits peu intenses autour ; peau à peau ; etc. ;*
- **Morphine** :
  - o solution aqueuse de chlorhydrate de morphine (ampoule de 10 mL = 10 mg de morphine) ; diluer 1 mL dans 9 mL de sérum  $\phi$ , soit une solution à 0,1 mg / mL ;
  - o posologie de 0,02 à 0,04 mg / kg / dose à renouveler 6 à 8 fois par jour en per os ;
  - o adapter le traitement en fonction du score de FINNEGAN, avec une évaluation pluriquotidienne, après chaque tétée.

## Prise en charge psychosociale de la mère et de l'environnement familial : (105)

Le séjour à la maternité doit être préparé dans l'idéal en anténatal, différents points sont à connaître et à noter dans le dossier par l'équipe médicale afin d'assurer une meilleure prise en charge :

- **savoir si la famille est au courant de la situation de dépendance aux opiacés et s'entendre sur les informations qui pourront être transmises ou non à la famille ;**
- **reprendre le vécu de la grossesse et de l'accouchement avec le couple ;**
- **soutenir le lien mère / père / enfant ;**
- **proposer un soutien psychologique, d'autant plus si l'angoisse est forte ;**
- **connaître les conditions de retour à domicile ;**
- **connaître le suivi post-natal par les différents professionnels et leur articulation : services de proximité avec puéricultrice et médecin PMI (= Protection maternelle et infantile) ; services sociaux ; médecin généraliste ; pédiatre ; sage-femme libérale.**

*Remarque : voir le tableau en annexe reprenant les différents points importants sur l'action à mener et les attitudes à adopter vis-à-vis des femmes enceintes sous MSO et/ou consommant de l'héroïne.*

### • **Infections virales :**

Les principales maladies infectieuses transmissibles retrouvées chez les usagers de drogues sont : le VIH, le VHB et le VHC. (111)

Le fait d'être un usager de drogue est reconnu comme étant un facteur de risque majeur de contracter ces virus. (112) (113) (114)

Cela peut s'expliquer par leur mode de vie, leur situation sociale et leur consommation de substances psychoactives, notamment par voie injectable et par voie nasale (sniff).

D'autant plus que pour la plupart des usagers, souvent en situation précaire, le diagnostic et la prise en charge médicale de ces maladies sont souvent retardés et tardifs. (111)

En effet, 38 % des usagers de drogues injectables ont été diagnostiqués à un stade avancé de l'infection au VIH en 2015, ce qui retarde leur accès aux traitements antirétroviraux permettant de contrôler l'infection et de limiter le risque de transmission. (115)

Selon les résultats de l'enquête ANRS-Coquelicot publiée en 2015 : (111)

- la séroprévalence du VIH parmi les usagers de drogues en 2011, représentait 9,8 % des usagers et 13,3 % pour les usagers ayant déjà injecté au moins une fois ;
- la séroprévalence du VHC parmi les usagers de drogues en 2011, représentait 43,7 % des usagers et 63,8 % pour les usagers ayant déjà injecté au moins une fois ;
- la séroprévalence du VHB parmi les hommes usagers de drogues à Paris sur la période de 2011-2013, représentait 2,1 % des usagers.

D'après les données déclaratives de l'enquête ENa-CAARUD réalisée en 2019 : (116)

- la part d'usagers n'ayant jamais fait de test de dépistage, TROD compris (TROD = Test rapide d'orientation diagnostic) était de 13 % pour le VIH et de 9 % pour le VHC ; chiffres en baisse par rapport à 2015 (17 % VIH ; 10 % VHC) et rejoignant les valeurs de 2012 ;
- la part d'usagers n'ayant jamais été testée chez les moins de 25 ans atteint 44% en 2019 (34 % en 2015 ; 26 % en 2012) et pour ceux ayant déjà injecté au moins une fois 29% en 2019 (19 % en 2015) ;
- 55 % des usagers infectés au VHC et traités sont traités par AAD (= Antiviraux à action directe).

Les dernières études et rapports nationaux suggèrent de poursuivre : (111) (116) (117) (118)

- **l'incitation au dépistage ainsi que de faciliter leur accès, notamment chez les usagers jeunes et précaires, inconnus des centres de prise en charge et des structures médicalisées par le biais :**
  - o des CeGIDD (= Centres gratuits d'information, de dépistage et de diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine, des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles) permettant une prise en charge anonyme et à 100 % ; (119)
  - o de l'utilisation des TROD VIH / VHC dans les CAARUD et CSAPA ;
- **la promotion de la prise en charge des infections, de l'accès aux soins et du suivi médical :**
  - o soutenue par les CAARUD / CSAPA, notamment avec des journées organisées avec la présence d'un hépatologue sur site et par le biais des

assistantes sociales en ouvrant et maintenant les droits des assurés sociaux afin de leur permettre une prise en charge ;

*Remarque : le bilan de la stratégie d'accès universel aux traitements contre le VHC, notamment les AAD, et son impact sont extrêmement positifs concernant la part des usagers se déclarant porteurs VHC et étant guéris. Cependant, l'observation d'une stabilisation du nombre de séropositifs au VIH et l'impact de la pandémie COVID doit mettre en garde concernant un éventuel rebond des contaminations aux VIH.*

- **la politique de RdR ainsi que le déploiement d'actions locales de RdR au plus proche des usagers n'étant pas sensibilisés et/ou pris en charge :**
  - o sensibilisation sur le partage et/ou la réutilisation du matériel d'injection, notamment le « petit matériel » (= eau de préparation, eau de rinçage, cuillères et récipients, cotons et filtres) ;
  - o sensibilisation sur la pratique d'injection et ses effets indésirables : diminuer l'initiation des usagers naïfs par les usagers « maîtres » (en essayant d'aborder cette problématique avec les usagers de drogues injectables expérimentés) et diminuer la fréquence d'injections faites par une autre personne, en effet cette pratique augmente le risque d'infection et de transmission ;

**Tout cela est d'autant plus important que ces usagers se trouvent dans un contexte de précarisation de plus en plus marqué, tout comme la population générale, avec les différentes crises vécues actuellement (pandémie COVID ; déserts médicaux ; inflations ; contexte géopolitique sous tension). (116)**

- **Comorbidités psychiatriques :**

La comorbidité psychiatrique pour un usager de drogues est définie par l'OMS, en 1995, comme : (120)

- « la cooccurrence chez un même individu, d'un trouble lié à la consommation d'une substance psychoactive et d'un autre trouble psychiatrique. »

Cette cooccurrence n'implique ni un lien de causalité, ni la présence simultanée des deux troubles psychiatriques.

En effet, « les drogues et psychopathologies influencent réciproquement leurs manifestations et leurs évolutions en se succédant, s'intriquant et parfois se confondant. » (121)

Très fréquemment rencontrées chez les usagers de drogues, **les comorbidités psychiatriques sont retrouvées chez 40 à 60 % de ces usagers.** (122) (123) (124) (125)

De plus, d'après ces études réalisées aux États-Unis :

- environ  $\frac{1}{3}$  des usagers d'opiacés présenteraient une comorbidité psychiatrique ; (126)
- environ 60 % des usagers d'opiacés présenteraient un trouble thymique. (120)

Les prévalences de comorbidités d'addiction sont les plus élevées chez les patients schizophrènes et ayant des troubles bipolaires : (123) (127) (128)

- les patients schizophrènes présentent un risque plus élevé d'abus et de dépendance à l'alcool (Odds Ratio = 3,3) ainsi que pour l'abus et la dépendance aux autres substances psychoactives (Odds ratio = 6,2) que la population générale ; (129)
- les patients atteints de troubles bipolaires auraient 5 fois plus de risque de présenter un trouble lié à l'usage de substances psychoactives que la population générale. (129)

**Les comorbidités psychiatriques chez les usagers de drogues représentent également un cumul de risque vis-à-vis des infections virales (VIH, VHB, VHC).** (122)

En ce sens, des études ont observé :

- une prévalence de séropositivité au VHC et au VIH plus élevée auprès des patients présentant des troubles psychiatriques chroniques qu'en population générale, notamment chez les patients schizophrènes ; (122) (130)
- pouvant s'expliquer par ces différents facteurs : fréquence plus élevée d'usage de drogues ; rapports sexuels plus fréquemment à risque (absence d'usage de préservatifs, prostitution, partenaires multiples, etc.) et une moins bonne connaissance des facteurs de risques de transmission et d'infection. (130) (131)

**L'évaluation clinique de cette comorbidité apparaît donc comme primordiale, tout comme l'importance de distinguer les complications psychiatriques directement liées à l'usage de drogues des pathologies psychiatriques préexistantes à l'usage de drogues.**

En effet, l'absence de traitement associé à la prise en charge des troubles de l'addiction, chez des patients ayant des troubles psychiatriques, peut favoriser l'aggravation des troubles psychiatriques (fonction « auto thérapeutique » du recours au MSO). (132)

Parmi tous les troubles psychiatriques existants, **la résurgence de traumatismes psychiques de l'enfance et de l'adolescence est très fréquemment retrouvée chez les usagers de drogues** (notamment pour ceux souffrant de dépression). Cette résurgence est d'ailleurs souvent liée à l'initiation ou la consolidation de la consommation de substances psychoactives. (132)

Les traumatismes psychiques de l'enfance et de l'adolescence sont essentiellement issus de : (132)

- maltraitements (viol ; violence physique / psychique ; etc.), d'abandons, de deuils à répétition ainsi que d'antécédents d'alcoolisme et de dépression retrouvés chez les parents.

Plusieurs leviers apparaissent donc nécessaires et indispensables afin de limiter la résurgence et la survenue de ces traumatismes : (132)

- s'employer à aborder ces problématiques douloureuses avec les patients, avec tact, mesure et posture clinique adaptée ;
- apporter de l'aide et du soutien aux enfants / adolescents vivant ces traumatismes pour prévenir, entre autres, la survenue de pathologies addictives et dépressives lors de leur passage à l'âge adulte.

Les comorbidités psychiatriques affectent également le pronostic de prise en charge de l'addiction et de la réussite de celle-ci : (132) (133)

- les patients ayant des troubles psychiatriques ont une amélioration sous MSO moins importante, un fonctionnement psychosocial moindre et une qualité de vie moins bonne que ceux n'ayant pas de troubles psychiatriques ;
- exception faite pour les patients présentant des troubles dépressifs sévères, qui eux restent plus longtemps sous protocole MSO avec une meilleure adhésion au traitement ;
- les patients présentant des troubles bipolaires ont une consommation annexe d'opioïdes et/ou d'héroïne plus importante, entraînant de ce fait des rechutes plus fréquentes.

**Une amélioration du diagnostic et de la prise en charge des comorbidités psychiatriques, tout comme les infections virales, apparaît donc essentielle et nécessaire pour améliorer la qualité de vie des usagers de drogues.**

## **5. Aspect épidémiologique**

Avant d'aborder l'aspect épidémiologique des MSO, un bref rappel sur l'intérêt individuel et collectif de leur utilisation semble légitime. (37)

Sur le plan individuel, les MSO visent à améliorer l'état de santé et la qualité de vie des patients tout en permettant de :

- répondre, dans l'urgence, aux situations de manque, à la douleur et à la détresse morale qui y sont associées ;
- favoriser une meilleure gestion personnelle des consommations d'opiacés ou des autres substances psychoactives ;
- faire diminuer, voire stopper, la consommation d'opiacés illicites et le recours à l'injection ;
- faciliter l'accès aux soins, et ainsi prévenir la survenue des problèmes sanitaires, ainsi que le dépistage et la prise en charge des comorbidités somatiques (affections virales : VIH, VHC et VHB notamment, abcès, dégradation du capital veineux etc.) et psychiatriques ;
- améliorer l'observance des autres traitements éventuels et favoriser l'inscription dans un processus d'accompagnement thérapeutique au long cours ;
- soutenir l'usager qui souhaite parvenir à l'abstinence totale, y compris de MSO.

Sur le plan social, les MSO permettent de :

- favoriser la décentration par rapport au produit ;
- limiter les contacts avec les marchés illicites et le trafic, prévenir les actes délictueux et leurs conséquences sur le plan judiciaire (interpellations, incarcérations etc.) ;
- faciliter l'insertion sociale ou son maintien, en favorisant l'accès aux droits, aux ressources, à l'emploi et au logement, et en soutenant les relations familiales.

Sur le plan collectif et au niveau de la santé publique, les MSO font attendre une baisse de la mortalité, de la morbidité et des dommages sociaux via :

- une réduction des surdoses et décès associés ;
- un moindre recours aux services d'accueil des urgences ;
- une diminution des infections virales par le VIH, le VHC et le VHB, et des décès associés ;
- une meilleure prise en charge des comorbidités psychiatriques ;
- une amélioration de la situation sociale et de l'insertion ;

- une baisse du « coût social » des drogues (trafic, incarcérations, marché parallèle, délinquance etc.).

En France, d'après le rapport sur les TSO de l'OFDT (= Observatoire français des drogues et des tendances addictives) de 2020 : (134)

- 180 000 personnes ont bénéficié d'un remboursement de MSO en 2017 en France ;
- l'âge moyen de la population traitée par MSO est de 41 ans (un vieillissement de cette population est observé par rapport aux données des rapports antérieurs, + 4 ans entre 2011 et 2017) ;
- les  $\frac{3}{4}$  des bénéficiaires d'un MSO sont des hommes ;
- 40 % d'entre eux bénéficient d'une C2S (= Complémentaire santé solidaire = anciennement CMU = Couverture maladie universelle), soit 4,6 fois plus que la population générale pour un assuré du même âge et du même sexe ;
- $\frac{1}{3}$  d'entre eux bénéficient d'une ALD (= Affection de longue durée), soit 3,2 fois plus que la population générale pour un assuré du même âge et du même sexe ;
- $\frac{1}{5}$  des patients sous MSO ont été hospitalisés en 2017 ;
- 6 ans après un premier remboursement, 41 % des patients sous MSO poursuivent leur traitement.

**La France a le niveau européen, de la zone UE, le plus élevé de prescription de MSO / habitants. En 2017, le taux de couverture des MSO (= rapport entre le nombre de personne sous MSO et le nombre d'usagers d'opioïdes) était d'environ 85 %. (134)**

Concernant les prescriptions et délivrances des MSO, le rapport met également en évidence : (134)

- les prescripteurs de MSO sont majoritairement des médecins généralistes exerçant en ville, même si depuis 2014 le nombre de bénéficiaires ayant eu recours à eux diminue constamment (diminution liée aux déserts médicaux ? à un meilleur accès aux centres spécialisés ?) ;
- la délivrance de MSO en ville, en 2017, a augmenté et concernait 162 500 patients (soit 2,2 / 1 000 assurés sociaux) ;
- la délivrance de MSO en CSAPA / structures hospitalières / prison, en 2017, concernait environ 17 000 personnes ;

- en 2019, la BHD représentait 62 % des délivrances de MSO et la méthadone quant à elle, représentait 38 % des délivrances (une augmentation progressive et constante depuis quelques années) dont 82 % ont été délivrées en officine ;
- la délivrance de la forme gélule de la méthadone poursuit sa croissance depuis 2014 et celle-ci est plus prescrite que la forme sirop ;
- en 2017, 7 500 patients ont bénéficié d'un remboursement de Suboxone® ;
- les bénéficiaires de MSO sont inégalement répartis sur le territoire, en effet le ratio des délivrances de MSO rapportées à la population peut varier d'un facteur 8 selon les départements ;
- entre juillet 2016 et avril 2020, 25 000 kits de Naloxone ont été commandés, dont 88 % distribués dans les CSAPA / CAARUD / hôpitaux et seulement 12 % en pharmacie d'officine.

*Remarque : les chiffres montrent que les MSO sont essentiellement prescrits et délivrés en médecine de ville, cependant les kits de Naloxone sont quant à eux délivrés en majorité dans les centres et structures spécialisées. L'implication des pharmaciens et des médecins généralistes apparaît donc essentielle afin de pouvoir informer les usagers de MSO et démocratiser l'usage des kits de Naloxone.*

Concernant la pandémie liée au SARS-COV2, notamment le confinement du 17 mars au 11 mai 2020 : (134)

- aucune diminution des délivrances de MSO a été observée, signe d'une continuité assurée à l'accès au traitement, les pharmaciens ont largement contribué à cette continuité de traitement grâce à leur implication et aux arrêtés leur permettant de renouveler les délivrances de MSO pour les usagers suivant ce traitement depuis au moins 3 mois ; (135) (136)
- les délivrances et les remboursements ont même augmenté, durant cette période le dispositif TREND reporte une augmentation des demandes d'initiation de TSO (par des usagers se fournissant habituellement en héroïne / opioïdes sur le marché illégal) par crainte d'une pénurie.

### III. Constats et observations sur la prise en charge actuelle des sujets sous MSO en France

#### 1. Présentation de l'idée de thèse

L'idée de cette thèse est venue, notamment, des différentes expériences que j'ai pu vivre durant mes années d'études lorsque je travaillais en officine. Ayant travaillé dans plusieurs officines, situées dans des milieux ultra-urbains ou plus ruraux, autour de populations plus ou moins aisées, ceci a participé à construire mon expérience de futur pharmacien d'officine.

En effet, de ces expériences ont découlé des constats, parfois aberrants à mes yeux, quant à la prise en charge des patients prenant un MSO ou des stupéfiants en officine.

- « *Ah non, ce sont des toxiques ! Il faut que j'appelle le pharmacien Mr / Mme !* » hurlant une préparatrice dans la pharmacie ;
- « *Des stupéfiants ! On ne peut pas faire ça nous !* » ;
- « *C'est trop tôt pour renouveler vos stupéfiants, débrouillez-vous, il y a des règles c'est la loi Mr / Mme !* » sans même chercher à comprendre si cette personne est dans un état de manque et / ou si celle-ci pourrait être orientée vers une structure spécialisée pouvant l'aider.

Toutes ces remarques emplies de jugements, seulement fondées sur le rejet de l'autre ou d'une catégorie de personnes, étaient souvent orientées sur une vision seulement administrative et légale de la délivrance.

Or le fait que ces pharmaciens et préparateurs ne souciaient pas un seul instant du bien-être et du bon déroulement de la prise en charge thérapeutique du patient, me révolta intérieurement.

**Un patient, quel qu'il soit, quel que soit son origine, son âge, ses croyances, sa classe sociale et sa pathologie, a le droit d'être pris en charge dignement, dans le respect de sa personne et la dignité de son existence.**

C'est un droit pour tout patient et un devoir qui incombe à tout professionnel de santé !

Selon le code de déontologie du pharmacien, ayant une valeur légale : (137) (138)

- Art R.4235-18 : « Le pharmacien doit toujours agir dans l'intérêt des personnes et de la santé publique. Il doit exercer sa profession dans le respect de la vie et de la personne humaine. Le respect dû à la personne continue de s'imposer après la mort. Il doit faire preuve du même dévouement envers toutes les personnes qui ont recours à son art. » ;
- Art R.4235-27 : « Le pharmacien doit veiller à ne jamais favoriser, ni par ses conseils ni par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique. Il doit contribuer à l'information et à l'éducation du public en matière

sanitaire et sociale. Dans le cadre de son exercice professionnel, le pharmacien veille au bon usage des produits de santé. Il participe à la mise en œuvre des vigilances relatives aux produits de santé et à tout produit ou matériel utilisé à l'occasion d'un acte professionnel. Il participe à la lutte contre les conduites addictives et le dopage. »

Selon le Serment de Galien, n'ayant pas de valeur légale, mais une valeur morale et plus philosophique : (139)

- « De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine. »

À la suite de ces observations, j'ai donc décidé de consacrer mon travail de thèse aux recueils des vécus et représentations des patients prenant un MSO vis-à-vis de leur pharmacien d'officine ainsi qu'à l'analyse de ces données recueillies.

Selon moi, la meilleure façon d'y parvenir, reposait sur le fait de donner la parole à ces patients, via des entretiens semi-directifs, afin de mieux comprendre, de mieux définir leurs besoins et revendications.

Une meilleure compréhension qui permettra de mieux adapter les pratiques cliniques et le discours apporté à ces patients.

**Le pharmacien d'officine se doit donc d'être un acteur de la sauvegarde de la santé publique, un professionnel de santé compétent, disponible, empathique et non-stigmatisant auprès de tous les patients faisant appel à son art.**

## **2. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des sujets sous MSO**

Le pharmacien d'officine possède plusieurs compétences et atouts : (140)

- **PROXIMITÉ, CONFIANCE, FIDÉLITÉ et LIEN SOCIAL :**
  - o le maillage officinal par son accessibilité géographique en France est complet et plutôt homogène (20 816 officines existantes en France en août 2022) (141) ; cela assure une **permanence des soins** (service de garde 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24) ainsi qu'un **maintien de l'accès aux soins** et un **maintien des personnes à domicile**, notamment dans les milieux ruraux et dans un contexte de « désert médical » de plus en plus marqué ;

*Remarque : malgré un maillage officinal toujours présent, le nombre d'officine en France ne cesse de diminuer. Le nombre d'officine s'élevait à 24 000 en 2012. (142) Cette perte de densité officinale représente un danger pour le système de santé français, notamment dans les milieux ruraux et isolés, pour lesquels le « désert médical » est déjà une problématique pour l'accès aux soins de ces populations.*

- la fidélité et la confiance de la patientèle accordées aux pharmaciens d'officine, permettent une bonne connaissance des patients, de leur cadre de vie et de leurs habitudes ; cela fait donc du pharmacien d'officine un **partenaire privilégié pour les autres professionnels de santé**, notamment les médecins généralistes, **pour le suivi des patients** ;

*Remarque : selon une enquête IFOP de 2020, 97 % des Français déclaraient avoir confiance en leur pharmacien d'officine, confiance ayant été par ailleurs renforcée avec la crise du COVID-19. (143)*

- étant un **interlocuteur majeur** (disponibilité, amplitude horaire, visite à l'officine gratuite) et **en lien avec les personnes dépendantes ou marginalisées**, le pharmacien d'officine constitue souvent un premier recours pour ces personnes et peut orienter celles-ci vers d'autres professionnels de santé ou des structures adaptées ; (144)

- **NEUTRALITÉ et CONFIDENTIALITÉ :**

- le pharmacien d'officine se doit également d'assurer une zone clairement délimitée dans son officine, permettant l'accueil de ses patients et la tenue d'une conversation à l'abri des tiers ; (145)
- en tant que professionnel de santé, le pharmacien d'officine est également soumis au secret médical ; (146)

- **PROFESSIONNEL DU MÉDICAMENT ou « GARDIEN DES POISONS » :** le pharmacien est en mesure d'utiliser ses compétences pharmaceutiques pour, entre autres :

- analyser les ordonnances médicales ;
- éventuellement, préparer les doses à administrer ;
- dialoguer avec le prescripteur pour un changement de médicament possible ;
- délivrer les informations et conseils nécessaires au bon usage des médicaments ;
- délivrer les informations et conseils nécessaires vis-à-vis de la pathologie ;
- identifier et prévenir les interactions médicamenteuses ;

- aider à l'interprétation des dosages plasmatiques des médicaments et des analyses biologiques ;
- écouter, évaluer et orienter si besoin ;
- prévenir la surconsommation des médicaments par une surveillance attentive du DP (= Dossier patient), notamment en ce qui concerne les ordonnances multiples.

Du fait de ces différentes compétences, le pharmacien d'officine joue un rôle multiple dans la prise en charge des patients sous MSO : (140) (147)

**- en tant que « gardien des poisons » :**

- le pharmacien contrôle et assure la délivrance des MSO ; celui-ci a le droit de refus de délivrance lorsqu'il estime que la délivrance n'est pas dans l'intérêt de la santé du patient ; (148)
- le pharmacien participe à la prise en charge de ses patients, en s'assurant du respect des recommandations de bonnes pratiques de prise en charge émises par la HAS ; (149)
- le pharmacien doit s'efforcer de repérer et d'alerter toutes formes de mésusage / conduite addictive / trafic par le biais d'une déclaration au CEIP-A (= Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et l'addictovigilance) ; (150)

**- en tant qu'acteur majeur de santé publique et de la RdR :**

- le pharmacien se doit de promouvoir les politiques de santé publique et de concourir à la préservation de la santé publique ; notamment en rappelant les bonnes pratiques d'usage des médicaments, en délivrant des conseils adaptés aux patients et en s'assurant de leur compréhension ;
- celui-ci se doit également d'orienter tous patients vers les professionnels de santé ou structures adaptées ;
- le pharmacien a la possibilité de participer à un PESP (= Programme d'échanges de seringues en pharmacie), en se rapprochant du CAARUD et/ou du CSAPA le plus proche, ce qui contribue à diminuer l'utilisation de matériels souillés et le partage de seringue, dans un but de diminuer les transmissions des maladies infectieuses et les dommages liés à l'usage de substances (140) (151) (152) ;

Remarque : la participation du pharmacien à un PESP peut être repérable pour les usagers grâce à l'affichage d'un sticker sur la vitrine de l'officine.

- le pharmacien possède également un rôle de prévention concernant la survenue des overdoses aux opiacés, en informant les risques encourus aux patients et en promouvant la diffusion des antidotes aux opiacés, notamment par le biais de l'apprentissage et de l'accompagnement à l'utilisation des kits PRENOXAD® ; (153)
- **en tant que professionnels de santé exerçant dans la pluridisciplinarité :**
- la triade médecin / pharmacien / patient, en plaçant le patient au centre de la prise en charge, est primordiale ; de ce fait le pharmacien d'officine est amené à travailler de manière pluridisciplinaire notamment via la création de CPTS (= Communauté professionnelle territoriale de santé) mais aussi en se rapprochant des CAARUD et / ou CSAPA afin d'améliorer la prise en charge des patients sous MSO ;
  - le pharmacien adjoint a la possibilité de s'impliquer, en parallèle de son activité officinale, dans la prise en charge des usagers de drogues, en devenant pharmacien référent d'un CSAPA. (140)

Au vu de toutes ces données et constatations, l'implication du pharmacien dans la prise en charge des patients sous MSO et des usagers de drogues apparaît essentielle.

Néanmoins, l'incitation à une plus grande implication de la part des pharmaciens semble également nécessaire.

En effet, la généralisation à l'ensemble du territoire des PESP ainsi que la démocratisation de la délivrance de naloxone dans les officines, sont des mesures qui permettraient une amélioration de la prise en charge des patients sous MSO et des usagers de drogues en France.

*« On ne le dira jamais assez, le pharmacien est un acteur de première ligne du système de santé donc il est crucial de conforter son rôle, de valoriser ses efforts et ses actions, de même que toutes celles que l'équipe officinale peut investir en addictologie. »* (152)

En ce sens, plusieurs associations et organismes se mobilisent depuis une dizaine d'années, afin de mettre en avant les compétences du pharmacien d'officine et l'inciter à s'impliquer davantage dans la prise en charge des patients sous MSO :

- le RESPADD (= Réseau de prévention des addictions), notamment via la rédaction du guide de l'addictologie en officine ; (154)

- convention de collaboration signée en 2014, entre le CNOP (= Conseil national de l'ordre des pharmaciens) et la MILDECA ; (155)
- la fédération addiction, via la diffusion d'information et d'évènements en rapport avec les addictions notamment ; (156)
- ASUD (= Autosupport des usagers de drogues), association représentant les usagers de drogues, ayant pour objectif premier de transformer le regard porté par la société sur les usagers de drogues. (157)

### **3. Constats de terrain liés à la pratique en officine**

Malgré les constats précédemment évoqués, dans la majorité des cas les patients sous MSO étaient bien accueillis, sans jugement ni stigmatisation, lors des différentes expériences officinales que j'ai pu mener depuis 2014.

Cependant, les délivrances concernant les MSO sont trop souvent cloisonnées à l'aspect légal et administratif de la délivrance, bien que cet aspect soit fondamental et indispensable à une délivrance de qualité.

En effet, plusieurs aspects ne sont que trop rarement pris en compte et abordés :

- concernant le suivi thérapeutique du MSO : « *Comment vous sentez-vous avec ce traitement ?* » ; « *Avez-vous des difficultés quelconques dans la prise de votre traitement ?* » ; « *Ce traitement vous convient-il ?* » ; « *Ressentez-vous des effets indésirables avec votre traitement ?* » ;
- concernant la réduction des risques : « *Avez-vous déjà réalisé des prises de sang / bilans hépatiques ?* » ; « *Si vous avez besoin de conseils concernant l'usage d'autres médicaments ou substances, n'hésitez pas à nous demander.* » ; « *Connaissez-vous l'antidote aux opiacés ?* » ; « *Disposez-vous de matériels adaptés ?* ».

Certains de ces aspects peuvent être délicats et difficiles à aborder au comptoir et nécessitent une relation de confiance entre le patient et le pharmacien, relation pouvant mettre un certain temps avant de s'instaurer.

Le pharmacien ne doit pas insister ou forcer le dialogue, celui-ci doit ressentir l'envie ou le besoin du patient de dialoguer et d'échanger.

Cependant, le fait de proposer un dialogue permet de montrer au patient que le pharmacien est ouvert et à l'écoute si celui-ci en ressent le besoin et / ou l'envie d'échanger, dans l'immédiat ou plus tard.

De plus, le patient n'évoquera pas forcément ses consommations annexes ou d'autres problématiques qu'il peut rencontrer dès le début de sa prise en charge avec le pharmacien. Le fait de connaître de mieux en mieux le patient, ses habitudes, ses envies, ses difficultés et ses besoins permet au pharmacien d'aborder ces sujets-là et de proposer des solutions adaptées et personnalisées au patient. Si ces besoins

dépassent le champ de compétence du pharmacien, celui-ci doit orienter le patient vers les structures et professionnels spécialisés dans la prise en charge de l'addiction.

Le constat de terrain, lié à ma pratique officinale, dessine une prise en charge limitée et minimaliste des patients sous MSO à l'officine : « *Délivrance des MSO dans les règles, on surveille les dates, si rien n'est suspect, on délivre et cela s'arrête là.* ».

La relation médecin-pharmacien est également minimaliste, celle-ci se cantonne très régulièrement à l'aspect réglementaire de la prise en charge. Une communication et des échanges plus complets vis-à-vis de la prise en charge du patient seraient donc nécessaires, tout comme le recommandent les différents rapports sur la prise en charge des patients sous MSO.

Néanmoins, comme pour les autres pathologies chroniques rencontrées à l'officine et les outils mis en place en officine (entretiens patients, bilan de médication partagé, etc.), le pharmacien possède les compétences pour s'impliquer dans une prise en charge complète et pluridisciplinaire de ses patients.

#### **4. Données de la littérature concernant les perceptions des patients prenant un MSO et leur rapport aux pharmaciens :**

##### **a. Les TSO vus par les patients – Rapport OFDT (2012) :**

Le rapport de 2012 de l'OFDT portant sur le regard des patients vis-à-vis des TSO, ayant été réalisé à l'aide d'une enquête sociologique de terrain, laisse apparaître plusieurs interrogations des patients : (158)

- « un MSO est-il un médicament ou une drogue légale ? » ;
- « le TSO est-il un projet exclusivement thérapeutique ou un contrôle social ? » ;
- « le TSO a-t-il pour but de guérir l'addiction ou est-ce seulement un moyen de contrôler les dimensions problématiques ? » ;
- « le TSO permet-il une sortie de la toxicomanie comme mode de vie ou est-ce qu'il incarne un simple réaménagement de la trajectoire d'usagers de drogues ? ».

**Cette ambiguïté accompagne l'expérience que vivent les patients dès l'entrée en traitement et ce, jusqu'au moment où se pose la question de la sortie du traitement.**

Cette étude a également permis d'identifier 4 profils de patients : (158)

- **le « conformiste » et « croyance thérapeutique »** : le profil le plus fréquemment rencontré, figure du « bon malade », le MSO est perçu comme un soin et le projet incarne une rupture avec la toxicomanie ;

- « l'adapté » et « bricolage thérapeutique » : le MSO est aussi perçu comme une drogue, le projet incarne une rupture avec la toxicomanie mais le dilemme suivant se pose pour le patient « *comment se soigner avec un traitement également perçu comme une drogue ?* ». Le TSO permet malgré tout de contrôler l'addiction, de viser une meilleure qualité de vie et de progressivement arrêter l'usage de drogues ;
- le « ritualiste » et « peur thérapeutique » : le MSO est perçu comme un soin mais rendant dépendant, ce qui suscite une crainte et le projet incarne une continuité avec la toxicomanie. La volonté de ces patients est de soigner leur dépendance, sans arrêter de consommer et de profiter uniquement des côtés agréables des drogues ;
- le « déviant » et « échec thérapeutique » : le MSO est perçu comme une drogue de substitution, facile d'accès, de bonne qualité et gratuite. La consommation d'autres produits est associée et constitue un horizon indépassable. Ce profil de patient est minoritaire mais montre que le MSO peut être employé dans le but de poursuivre un mode de vie d'usagers de drogues.

### **b. Enquête ASUD – Observatoire des Droits des Usagers (2018) :**

L'ASUD a constaté depuis 10 ans que les pharmacies étaient encore majoritairement défavorables à l'idée de délivrer des MSO.

À l'été 2018, ASUD a donc mené une enquête de testing de grande ampleur sur la ville de Paris pour évaluer la situation et mettre des chiffres sur cette réalité que trop peu envisagent. Cette enquête a par ailleurs été reprise dans la presse. (159) (160)

Les résultats de cette enquête révèlent que : (161)

- **71 % des officines sur les 115 interrogées refusent de délivrer un MSO :**
  - o le premier argument avancé (56 %) est celui de la sécurité (peur des usagers / patients prenant ce type de traitement) ;
  - o le deuxième argument avancé (50 %) est celui de la saturation des quotas de délivrances pour ces médicaments (peur de fermeture administrative), ce qui au passage est totalement faux et infondé.
- **les préjugés des pharmaciens interrogés vis-à-vis de la délivrance de MSO sont confirmés :**

- « argument de sécurité », « crainte de la mise à mal de la réputation de la pharmacie », « remise en cause du principe de substitution », « jugement moral envers ces patients ».

L'ASUD, à l'issu de cette enquête, préconise et insiste sur la nécessité de : (161)

- **créer une campagne d'information à destination des pharmacies sur la délivrance des MSO ;**
- **soutien des usagers par les ARS en rappelant l'existence d'une démocratie sanitaire et en organisant des contrôles des officines refusant de délivrer ces médicaments.**

### **c. Enquête nationale CEIP-AFSSAPS de 2010 (Lapeyre-Mestre et Bœuf-Cazou) :**

Cette enquête réalisée en 2010 auprès des pharmacies d'officine ayant accepté de participer, soit 769 officines sur les 2002 sollicitées, montre que : (162)

- bien que le pharmacien joue un rôle important à la prévention de risque infectieux, seulement la moitié d'entre eux, transmettent des informations relatives à ces risques infectieux ;
- 40 % seulement ont mis en place un dispositif de récupération des seringues usagées et plus de la moitié ne connaissent pas l'existence d'un PES dans leur ville ou département ;
- les trois quarts de ces pharmacies délivrent des MSO et 78 % distribuent des STERIBOX®.

Un des constats majeurs de cette enquête est le suivant : (162)

**« les pharmacies délivrant des MSO et / ou des seringues/STERIBOX® sont beaucoup plus impliquées dans la politique de RdR que celles ne le faisant pas (informations sur les risques infectieux ; distribution de plaquettes et / ou de conseils ; connaissance des PES et des structures d'accueil ; pharmacien davantage formé sur la prévention et la prise en charge en addictologie ; pharmacien ayant plus d'échanges avec le prescripteur). ».**

De cette enquête en ressortent des pistes d'amélioration vers lesquelles le pharmacien d'officine doit tendre : (162)

*« améliorer les échanges existants entre les officines, les patients et usagers de drogues mais également les médecins et les acteurs de structures de soins et d'accueils des toxicomanes afin d'augmenter l'impact des mesures mises en place. ».*

#### **d. Thèse de K. CONDÉ – Place du pharmacien d’officine dans le dispositif de réductions des risques liés à l’usage de drogues (2013) :**

Dans l’étude menée par K. CONDÉ s’appuyant en partie sur les travaux issus de l’enquête nationale de 2010 (Lapeyre-Mestre et Bœuf-Cazou), celle-ci montre que : (163)

- « les usagers recrutés en structures spécialisées semblaient être plus précarisés et davantage concerné par le phénomène d’injection. »
- « par rapport à l’enquête de 2010, leur vécu du traitement par MSO est également moins favorable et leur vision du rôle du pharmacien est plus passive. Nos données confirment donc un investissement perfectible de l’implication officinale. ».

La discussion apportée dans cette thèse proposait la conclusion suivante : (163)

*« Dans cette optique, nous proposons que l’ensemble des pharmacies s’investissent dans les limites d’un « service minimum » acceptable et qu’une partie d’entre elles puissent s’impliquer de façon plus conséquente. Pour cela plusieurs préalables nous semblent nécessaires. D’une part, la formation universitaire des pharmaciens en addictologie devrait être approfondie et les opportunités post-universitaires multipliées. D’autre part, la légitimité de l’investissement des pharmaciens dans ces missions de RdR devrait être consolidée par la définition juridique de ces missions et la mise en place d’un système de rémunération forfaitaire. Ces mesures nous semblent constituer une première étape nécessaire pour aider les pharmaciens à s’intégrer plus facilement dans ce dispositif au sein duquel ils ont une place légitime. »*

### **5. Définition de l’objectif de la thèse**

#### **a. Objectif primaire :**

L’objectif primaire de cette thèse est donc de répondre à la question suivante :

**« Quels sont les vécus et les représentations des patients sous MSO vis-à-vis de leur prise en charge par le pharmacien d’officine ? ».**

Pour y parvenir, la collecte de ces vécus et représentations auprès des patients sous MSO est indispensable, celle-ci s’intéressera donc aux vécus et représentations suivantes :

- concernant l’attitude des pharmaciens d’officine auprès de ces patients ;

- concernant le rôle du pharmacien d'officine dans le suivi thérapeutique du TSO (observance, surveillance des effets indésirables / équilibre du dosage / interactions médicamenteuses, problématiques associées, etc.) ;
- concernant le rôle du pharmacien d'officine dans la RdR (conseils sur le matériel d'injection, sur les éventuelles consommations annexes, sur le dépistage des maladies infectieuses, etc.).

## **b. Objectifs secondaires :**

- **Description entre deux groupes de sujets sous MSO : ceux vus à l'officine et ceux vus au CAARUD :**

L'étude qualitative, par la réalisation d'entretiens semi-directifs, ayant été menée dans deux cadres différents (en pharmacie d'officine et dans un CAARUD), l'un des objectifs secondaires sera donc de comparer et de décrire les résultats obtenus auprès de ces deux cadres afin de mettre en évidence ou non, les potentielles différences et similitudes décrites.

- **Identification des pistes d'évolutions et d'améliorations de la prise en charge des sujets sous MSO :**

Le deuxième objectif secondaire de cette thèse, consistera « à identifier les éventuelles pistes d'évolutions et d'améliorations de la prise en charge des sujets sous MSO par le pharmacien d'officine », en s'appuyant sur les résultats obtenus préalablement auprès des sujets ayant participé à cette étude.

En effet, l'idée est de prendre en compte les remarques (positives et négatives) mises en avant par les sujets interrogés, afin de pouvoir éventuellement proposer des alternatives et une mise à jour des pratiques de prises en charge du pharmacien d'officine.

## **IV. Méthode : l'enquête qualitative par entretiens semi-directifs**

L'entretien semi-directif est une méthode d'étude qualitative permettant de récolter des informations qui apportent des explications ou des éléments de preuves à un travail de recherche.

Cette méthode permet : (164) (165)

- d'étudier un phénomène dans son ensemble, phénomène préalablement défini ;
- de collecter des données informatives à travers des interrogations générales et ouvertes ;
- à la personne interrogée de répondre librement et d'exprimer un point de vue précis sur une question donnée ;
- au chercheur de relancer la personne interrogée si nécessaire mais également de recentrer l'entretien afin d'en garder la maîtrise ;
- de faire émerger de nouvelles hypothèses de travail.

La méthode retenue pour mener cette étude qualitative a donc été celle-ci.

### **1. Élaboration du guide d'entretien**

Afin de pouvoir réaliser ces entretiens semi-directifs, l'élaboration d'un guide d'entretien est indispensable.

Ce guide a été rédigé de manière à pouvoir aborder différents points sur lesquels ce travail de thèse s'intéresse.

Dans un premier temps, les questions n°1 à n°4 ont été élaborées afin de pouvoir décrire l'addiction des sujets interrogés ainsi que leur rapport au MSO :

- âge de début de la consommation ;
- motif ayant motivé la consommation ;
- substances utilisées ;
- origine de l'addiction ;
- mise en place du MSO ;

- durée de poursuite de la prise du MSO ;
- équilibre vis-à-vis de l'addiction sous MSO.

Ensuite, les questions n°5 à n°9 s'intéressent aux vécus et avis des sujets interrogés concernant la posture, l'attitude, les compétences et l'écoute du pharmacien d'officine lors de la délivrance de MSO :

- des questions sont-elles posées lors de la délivrance par le pharmacien ? ;
- comment est le rapport que vous entretenez avec votre pharmacien ? ;
- si une polyconsommation existe, en parlez-vous avec votre pharmacien ? ;
- demandez-vous des conseils à votre pharmacien (usage matériel, mélange substances, etc.) ? Et pensez-vous que celui-ci en a les compétences ? ;
- le pharmacien représente-t-il une aide précieuse au bon déroulement du traitement et du sevrage ?

La question n°10 s'intéresse à l'éventuel impact de la pandémie du COVID-19 sur l'accès aux MSO pour les patients s'approvisionnant en pharmacie d'officine.

Puis, les questions n°11 et n°12 abordent :

- les perceptions et ressentis des sujets interrogés vis-à-vis de cet entretien ;
- et leur demandent également si cette méthode (entretien semi-directif) leur semble adaptée pour améliorer la prise en charge des patients prenant un MSO dans une pharmacie d'officine.

Pour finir cet entretien, les questions n°13 à n°15 sont posées à des fins statistiques :

- âge du sujet interrogé ;
- sexe du sujet interrogé ;
- profession du sujet interrogé (d'après la nomenclature européenne ESeG).

## **2. Critères d'inclusion/exclusion des sujets**

Les critères d'inclusion retenus pour participer à cet entretien semi-directif sont les suivants :

- être majeur ;
- être volontaire ;
- suivre un TSO.

Pour cette étude qualitative, aucun critère d'exclusion n'a été retenu, si ce n'est que les sujets interrogés doivent correspondre aux critères d'inclusion.

## **3. Lieux d'enquête et modalités des entretiens**

Les entretiens semi-directifs ont été réalisés dans deux lieux différents :

- une pharmacie d'officine, située dans une zone péri-urbaine (31) ;
- un CAARUD, situé en zone urbaine (31).

### **a. Pharmacie :**

La pharmacie concernée est une officine située à la périphérie de Toulouse, proche d'une université et faisant partie des officines impliquées dans le PESP de Haute-Garonne porté par le même CAARUD impliqué dans cette étude.

De nombreux patients prenant un MSO sont habitués à venir chercher leur traitement dans cette officine, ce qui m'a permis d'échanger avec eux et d'organiser neuf entretiens semi-directifs au cours de la période allant de janvier 2021 à septembre 2021.

Les neuf entretiens se sont déroulés dans une salle située à l'étage de l'officine, faisant office de bureau, disposant d'une table et de chaises, proposant un cadre confidentiel mais aussi confortable pour réaliser ces entretiens dans le respect et la confiance des patients ayant accepté de participer à cette étude.

### **b. CAARUD :**

Le CAARUD héberge un PMSA (= Programme méthadone à seuil adapté), ce programme est une antenne du CSAPA.

*« Ce programme est à destination des usagers dépendants aux opiacés / opioïdes qui souhaitent réduire les risques et les dommages liés à leur consommation et / ou pour lesquels les parcours de soins en addictologie existants représentent un obstacle à l'accès aux MSO. » (166)*

*« L'accueil adapté signifie que le protocole s'adapte progressivement aux besoins des usagers tout en assurant un cadre médical sécurisé et sécurisant. Ce principe rend le*

*programme accessible aux plus vulnérables : au sein du PMSA, la prescription et la délivrance de méthadone n'impliquent pas un parcours de soins ou un engagement à atteindre des objectifs précis (comme l'arrêt des consommations). » (166)*

Plusieurs journées d'observation, au sein du CAARUD, m'ont permis d'assister :

- à des inclusions dans le PMSA (analyse des urines, questionnaire préalable, etc.) ainsi qu'à des délivrances de méthadone dans le cadre du PMSA (ajustement des posologies en fonction des effets ressentis mais aussi en fonction de la dernière délivrance, demander à l'utilisateur ce qu'il souhaite faire vis-à-vis de sa prise en charge, etc.) ;
- aux premiers soins apportés par les infirmières (sur des plaies, des veines abîmées, etc.) ;
- aux divers échanges entre les éducateurs spécialisés et les usagers de drogues (aide à faire les différentes démarches, partage d'un café, envisager souhaits / besoins de l'utilisateur, etc.) ;
- à la distribution de matériels visant à la réduction des risques (seringues, filtres, pipes à crack, bicarbonate pour baser la cocaïne, « roule ta paille », eau pour préparation injectable, cup, etc.) ;
- aux réunions de l'équipe permettant d'aborder les différentes problématiques rencontrées que ce soit envers la prise en charge des usagers, les usagers eux-mêmes ou l'organisation des services proposés.

Tous ces moments vécus m'ont permis de comprendre et d'assimiler le fonctionnement du CAARUD ainsi que la déontologie des intervenants dans la pratique quotidienne de l'accueil et l'accompagnement qu'ils apportent aux usagers de drogues.

À la suite de ces journées d'observations, des dates ont été préalablement définies avec l'équipe du CAARUD et affichées au sein de celui-ci afin de relayer ma présence dans le but d'organiser des entretiens semi-directifs avec des usagers de drogues fréquentant ce centre.

De ces échanges et moments partagés avec les usagers de drogues, ainsi que par la bienveillance et le concours de toute l'équipe du CAARUD, quatre entretiens ont pu être réalisés.

Ces entretiens ont eu lieu dans une pièce du CAARUD à l'écart des autres usagers et des autres intervenants, disposant de tables et de chaises, ce qui a permis de les réaliser dans un cadre assurant la confidentialité et un certain confort propice à l'échange.

### **c. Modalités des entretiens :**

Concernant le déroulement des entretiens, ceux-ci ont été réalisés en 30 à 45 minutes pour chaque sujet ayant accepté de participer à cette étude.

Les entretiens ont été menés à l'aide du guide d'entretien, ce qui a permis de cadrer les sujets abordés et les propos recueillis, tout en laissant les participants s'exprimer librement pour chaque question posée et même d'aborder des thèmes de réflexion.

Une prise de notes instantanée, à l'aide de feuilles et d'un stylo, a permis de recueillir les propos des participants. Sur ces retranscriptions, aucune information permettant d'identifier le participant n'était mentionnée, afin de respecter l'anonymat total et le secret médical.

Le participant pouvait décider à tout moment d'arrêter l'entretien ou de ne pas répondre à une ou plusieurs questions posées.

De plus, concernant la non-opposition : après avoir présenté les objectifs et les modalités de l'entretien au participant, la participation à l'entretien équivaut à une non-opposition.

## **4. Information et recrutement des patients**

### **a. À l'officine :**

Le recrutement a été réalisé essentiellement lors de délivrances de MSO avec des patients de la pharmacie, par ma personne ainsi que par mes collègues pharmaciens qui ont pu dans certains cas amorcer un dialogue concernant mon étude afin de transmettre l'information.

En effet, les délivrances de MSO représentaient un moment privilégié pour aborder le bon déroulement du traitement, essayer de nouer une relation de confiance mais également de leur partager mon enthousiasme et mon intérêt quant à la prise en charge de ces patients. À la suite desquelles, lorsque ceux-ci avaient le temps, je leur faisais part de mon étude qualitative en leur expliquant les objectifs, les modalités d'entretien ainsi que leur déroulement.

Une note d'information leur était également distribuée, celle-ci résumant toutes les informations, droits et libertés des patients vis-à-vis d'une éventuelle participation à cette étude.

Lorsque les patients se montraient volontaires à participer à cette étude, nous échangeâmes nos adresses mails afin de pouvoir convenir d'un rendez-vous ensemble, à une date et une heure convenant au patient, compatibles avec les horaires d'ouverture de la pharmacie.

Une fois le rendez-vous convenu et fixé, nous nous retrouvâmes à la pharmacie à cette date afin de pouvoir procéder à l'entretien.

Plusieurs rencontres n'ont pas été honorées, cependant, les patients étaient toujours prévenus qu'ils n'avaient aucune obligation de venir, même si le rendez-vous avait été fixé et que s'ils ne venaient pas, aucune répercussion d'ordre morale ou médicale n'était à attendre concernant leur prise en charge. Leur rappeler à chaque moment du recrutement me semblait primordial.

## **b. Au CAARUD :**

La méthode de recrutement utilisée au CAARUD a été différente.

Dans un premier temps, ma présence en tant qu'observateur sur plusieurs journées, m'a permis de discuter, ne serait-ce que pour dire bonjour, de me faire identifier en tant que futur pharmacien, s'intéressant à la prise en charge des usagers de drogues prenant un MSO (mais pas que) et d'aborder, dès que la situation s'y prêtait, mon étude qualitative.

Dans un second temps, le relais des informations, par toute l'équipe (éducateurs spécialisés, infirmières et médecins) ainsi que l'affichage sur site de l'étude et des dates de ma présence ont permis d'accentuer le lien et l'intérêt portés à mon étude par les usagers de drogues du centre.

C'est ainsi que lors de ma venue aux dates affichées préalablement, j'ai pu échanger avec des usagers de drogues et leur proposer de réaliser l'entretien sur place et à cet instant s'ils le souhaitaient et en avaient la possibilité.

La majorité d'entre eux, se sont montrés très enthousiastes à l'idée de participer à cette étude, surpris de voir qu'un pharmacien s'intéressait à ces problématiques et ont pris le temps de réaliser l'entretien instantanément.

Pour d'autres le moment n'était pas idéal, on convenait donc de réaliser cet entretien un autre jour, le lendemain ou dès qu'ils le souhaiteraient et que je serai présent au centre.

## **5. Traitement des données**

Les données recueillies et anonymisées sous format papier ont été conservées par l'investigateur principal.

Une déclaration de l'étude a été faite, en amont de la réalisation des entretiens, auprès du délégué à la protection des données de l'université Toulouse III – Paul Sabatier, en relations avec la CNIL, afin de s'assurer de la conformité méthodologique du traitement des données personnelles des usagers / patients ayant accepté de participer à l'étude. Après examen du dossier de l'étude, celle-ci a été déclarée conforme à la méthodologie MR-004 (UT3 n°2219053).

Puis, à partir des données recueillies lors des entretiens, un travail de classification a été réalisé, à l'aide d'un tableur Excel et en fonction des thèmes abordés par les questions de l'entretien, comme décrit ci-dessus, afin de pouvoir décrire les résultats obtenus.

Une fois ces données classifiées, un travail de fond, à l'aide d'outils de Mind Map notamment, a permis d'identifier les différents éléments de réponses ressortant des avis et représentations des usagers / patients prenant un MSO.

## V. Résultats de l'enquête

### 1. Description des populations

#### a. Sociodémographique :

	Officine	CAARUD	EFFECTIF TOTAL
Nombre de participants	9	4	13
Nombre d'hommes	6	4	10
Nombre de femmes	3	0	3
Âge moyen des participants (année)	43,8	37,3	40,55
Âge moyen des hommes (année)	46,5	37,3	41,9
Âge moyen des femmes (année)	38,3		38,3
Étendue des âges	[31 ans à 58 ans]	[22 ans à 50 ans]	[22 ans à 58 ans]
Étendue des âges des hommes	[31 ans à 58 ans]	[22 ans à 50 ans]	[22 ans à 58 ans]
Étendue des âges des femmes	[31 ans à 44 ans]		[31 ans à 44 ans]
% de personnes sans-emplois	≈ 45 %	100 %	61,5 %

- **Officine :**

Concernant les participants issus de l'enquête à l'officine, on constate :

- la représentation plus importante des hommes dans les participants (deux tiers d'hommes versus un tiers de femmes) ;
- un âge moyen plus élevé des hommes ayant participé (46,5 ans versus 38,3 ans pour les femmes).

Concernant leur catégorie socio-professionnelle, on constate que :

- 4 d'entre eux sont des personnes sans-emplois (chômeurs et autres personnes hors du marché du travail et ayant moins de 65 ans), ce qui représente ≈ 45 % de l'effectif, à part égale entre les hommes et les femmes ;
- pour les autres, on retrouve : un conducteur de véhicules et de matériels et d'engins mobiles (6.5) ; un personnel de services et employé de commerce (7.1) ; un employé de bureau et assimilés (5.1) ; un artisan (4.3) et un chef d'entreprise, hors hôtellerie, restauration, commerce (1.1).

- **CAARUD :**

Concernant les participants issus de l'enquête au CAARUD, on constate :

- une participation exclusivement masculine.

Concernant leur catégorie socio-professionnelle, on constate que :

- 100 % d'entre eux sont des personnes sans-emplois.

- **Effectif total :**

En comparant les deux populations ayant participé à cette étude, on constate que :

- les participants en officine sont plus âgés que ceux ayant été vus au CAARUD (43,8 ans versus 37,3 ans), cependant en l'absence de femmes dans les participants au CAARUD, on peut seulement constater que les hommes rencontrés en officine sont plus âgés que les hommes rencontrés au CAARUD (46,5 ans versus 37,3 ans) ;
- 61,5 % des participants sont des personnes sans-emplois ( $\approx$  45 % des participants en officine versus 100 % des participants au CAARUD).

## **b. Parcours de consommation :**

- **Âge de début de consommation :**

	Officine	CAARUD	EFFECTIF TOTAL
Âge début consommation moyen (année)	20	15,9	<b>17,95</b>
Âge début consommation moyen hommes (année)	20,8	15,9	<b>18,35</b>
Âge début consommation moyen femmes (année)	18,5		<b>18,5</b>
Étendue des âges	[16 ans à 28 ans]	[12 ans à 19 ans]	<b>[12 ans à 28 ans]</b>
Étendue des âges des hommes	[16 ans à 28 ans]	[12 ans à 19 ans]	<b>[12 ans à 28 ans]</b>
Étendue des âges des femmes	[16 ans à 20 ans]		<b>[16 ans à 20 ans]</b>

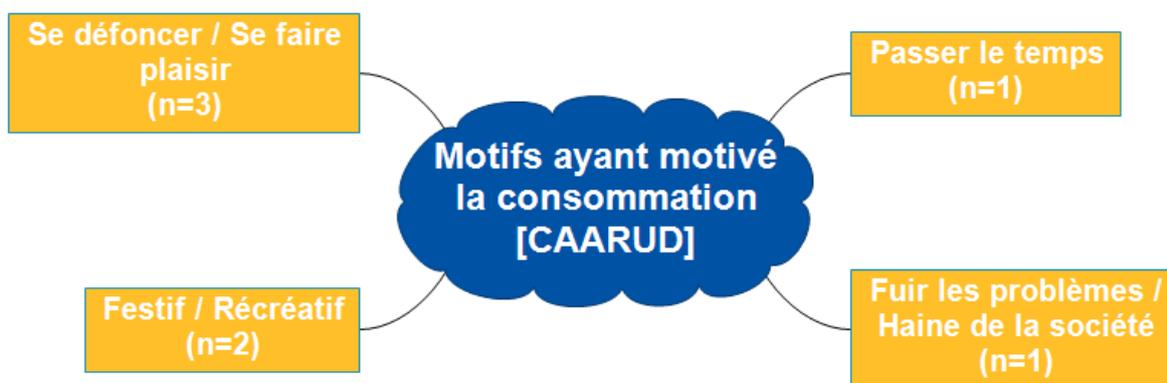
➤ **Effectif total**

Au regard des données obtenues, on constate que :

- l'âge de début de consommation des participants est beaucoup plus jeune pour les sujets ayant participé au CAARUD (15,9 ans versus 20 ans) et que l'âge de

début de consommation le plus jeune concerne également un participant du CAARUD (12 ans versus 16 ans en officine).

- **Motif ayant motivé la consommation :**

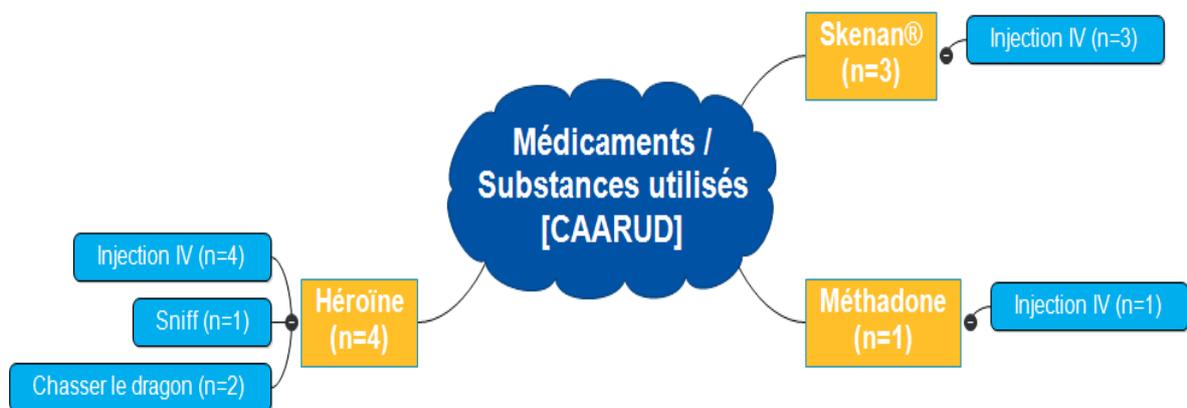
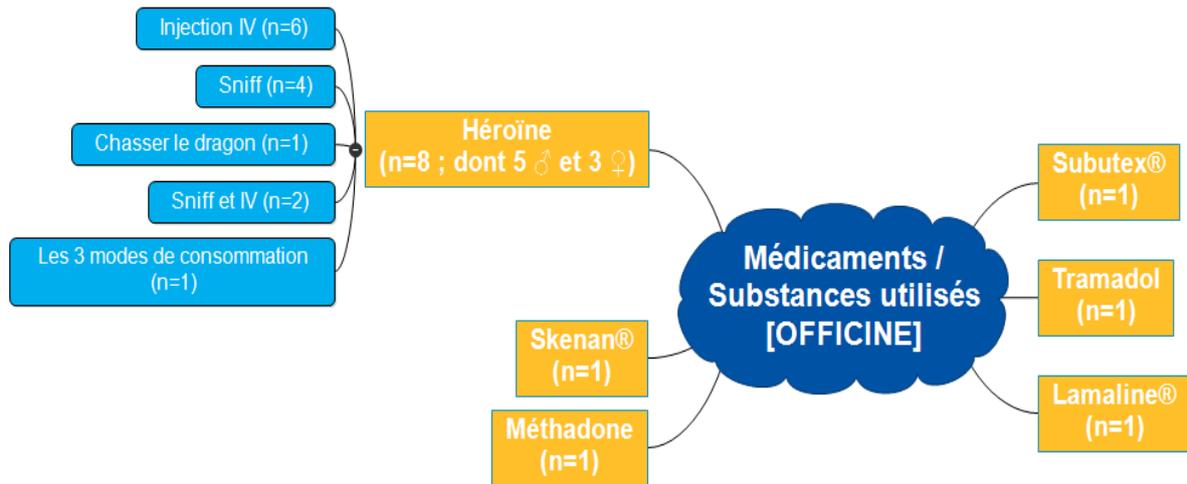


➤ **Effectif total**

Parmi les treize sujets, la majorité d'entre eux (n=8 ; 6 ♂ et 2 ♀) ont commencé à consommer dans un but festif / récréatif, le deuxième motif le plus retrouvé est la défonce / le plaisir (n=5 ; 4 ♂ et 1 ♀).

**Ces deux motifs de consommation sont les plus retrouvés que ce soit pour les sujets interrogés à l'officine ou au CAARUD.**

- **Médicaments et/ou substances utilisés :**



➤ **Effectif total**

Parmi les treize sujets, la substance la plus utilisée pour les premières consommations est l'héroïne (n=12 ; 9 ♂ et 3 ♀) par voie injectable IV (n=10).

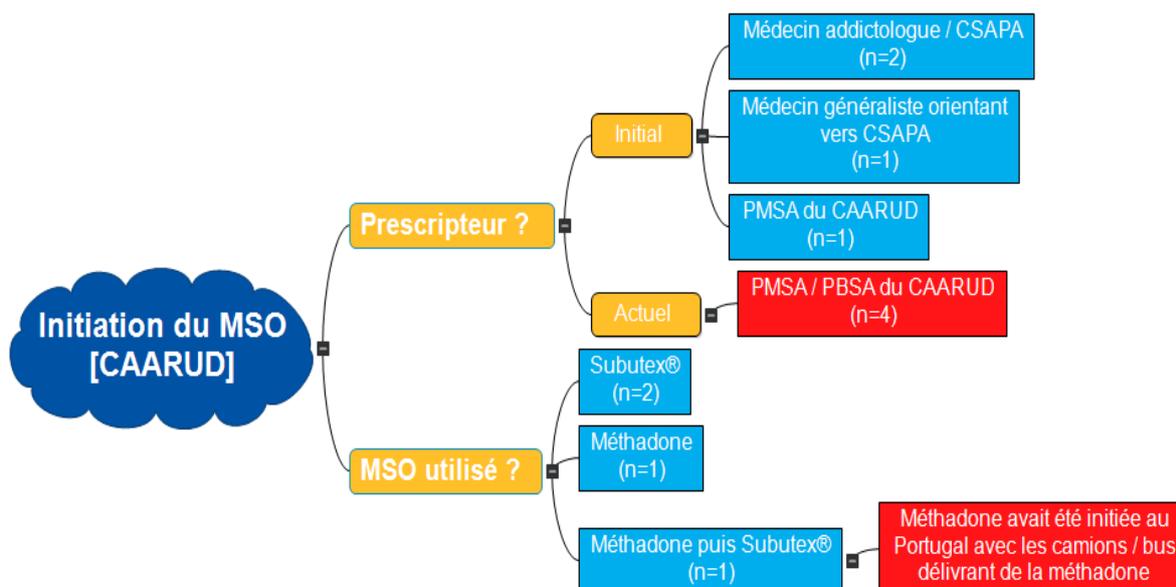
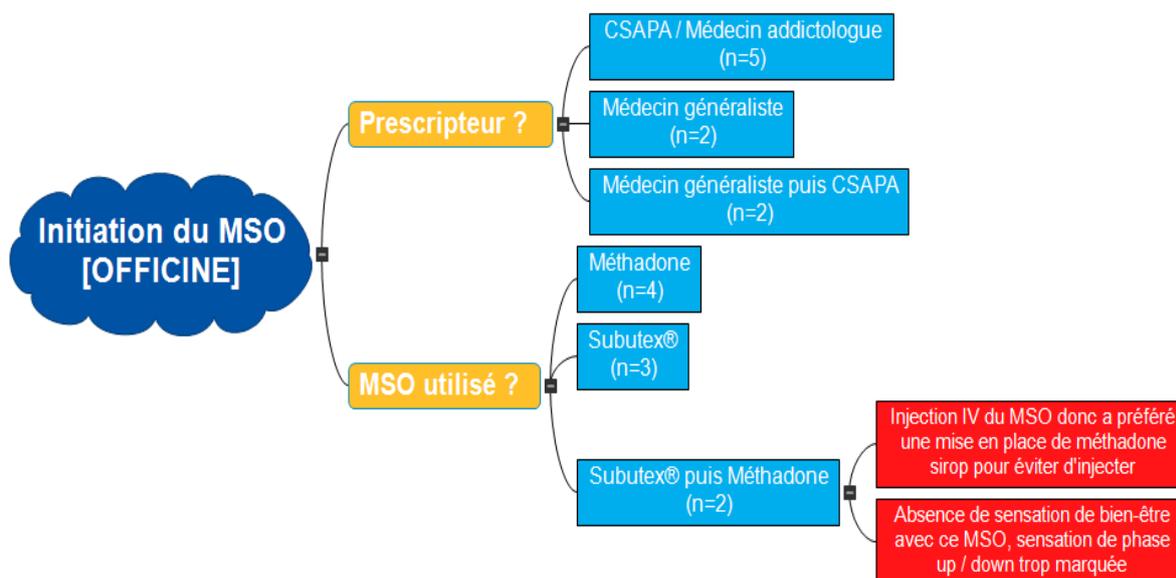
On constate également que pour plus de la moitié d'entre eux (n=7), des médicaments opiacés ont été utilisés pour les premières consommations, notamment le Skenan® (n=4) par voie injectable IV pour le  $\frac{3}{4}$  d'entre eux.

**Pour les deux effectifs, l'héroïne (par voie IV), est la substance la plus utilisée pour les sujets de l'officine et du CAARUD.**

**Concernant les médicaments opiacés utilisés, les usagers du CAARUD ont eu recours essentiellement au Skenan® par voie injectable alors que les patients de l'officine ont eu recours à plusieurs médicaments (Lamaline® ; Tramadol ; Subutex® ; Skenan® ; Méthadone) et moins souvent injectés.**

### c. Prise en charge par les MSO :

- Initiation du MSO :



➤ **Effectif total**

Parmi les treize sujets, la majorité d'entre eux (n=7) a initié leur MSO avec un médecin addictologue travaillant dans un CSAPA, trois d'entre eux ont d'abord été suivis par le médecin généraliste avant d'être orientés vers un médecin addictologue et deux d'entre eux ont débuté leur MSO avec un médecin généraliste.

La méthadone et le Subutex® ont été prescrits lors de l'initiation à part égale (n=5).

De plus, trois sujets ont changé de MSO au cours de leur prise en charge, dont deux de l'effectif officinal sont passés du Subutex® à la méthadone et un de l'effectif CAARUD est passé de la méthadone au Subutex®.

Pour les deux effectifs, le prescripteur le plus sollicité pour l'initiation du MSO est un médecin addictologue, exerçant en CSAPA.

Cependant, on constate que la méthadone est plus prescrite chez les patients de l'officine (n=4) que chez les usagers du CAARUD (n=1).

- **Âge lors de l'initiation du MSO :**

Concernant l'âge moyen au moment de l'initiation du MSO pour l'effectif officinal :

- celui-ci est de 31 ans, de 29,8 ans pour les hommes et de 33,3 ans pour les femmes ; l'étendue est de [25 ans à 38 ans] ;
- on constate que l'âge moyen au moment de l'initiation du MSO est plus élevé pour les femmes que chez les hommes (33,3 ans versus 29,8 ans).

**L'absence d'informations suffisantes concernant l'effectif CAARUD ne permet pas une comparaison avec les données obtenues pour l'effectif officinal.**

- **Depuis combien de temps le MSO est-il pris ?**

- **Officine**

	Durée moyenne MSO (année)	Durée moyenne MSO ♂ (année)	Durée moyenne MSO ♀ (année)	Étendue	Étendue ♂	Étendue ♀
<b>Officine</b>	10,96	14,31	4,28	[3 mois à 25 ans]	[3 mois à 25 ans]	[10 mois à 11 ans]

On constate que la durée moyenne de prise du MSO est de 10,96 années avec une durée plus élevée chez les hommes que chez les femmes (14,31 versus 4,28). Cependant, cela peut s'expliquer par l'initiation très anciennes de quatre hommes rencontrés à l'officine (17 ans, 20 ans, 23 ans et 25 ans).

L'étendue de la durée de prise du MSO va de 3 mois à 25 ans, celle-ci est la même chez les hommes et l'étendue chez les femmes va de 10 mois à 11 ans.

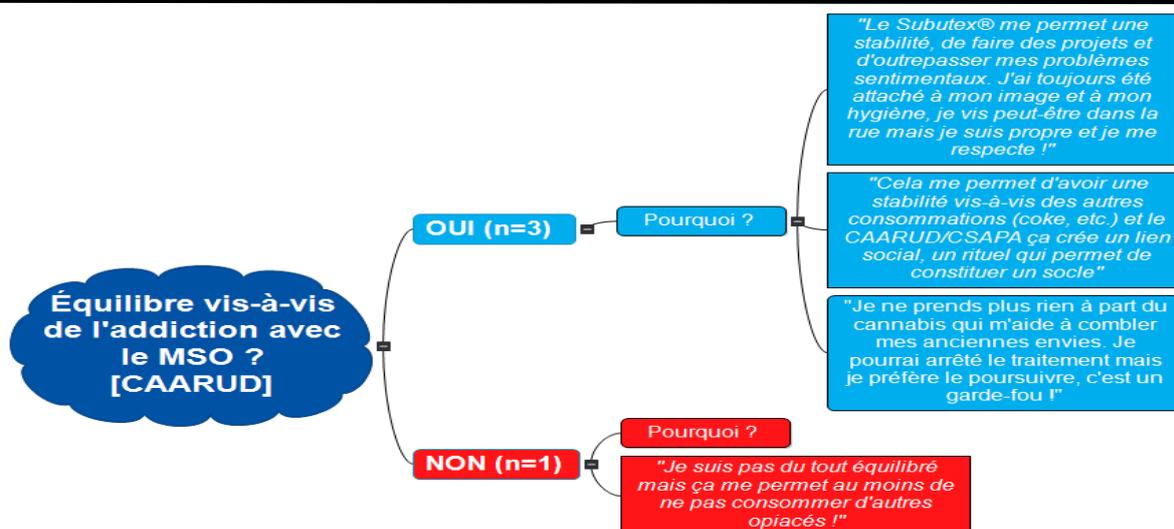
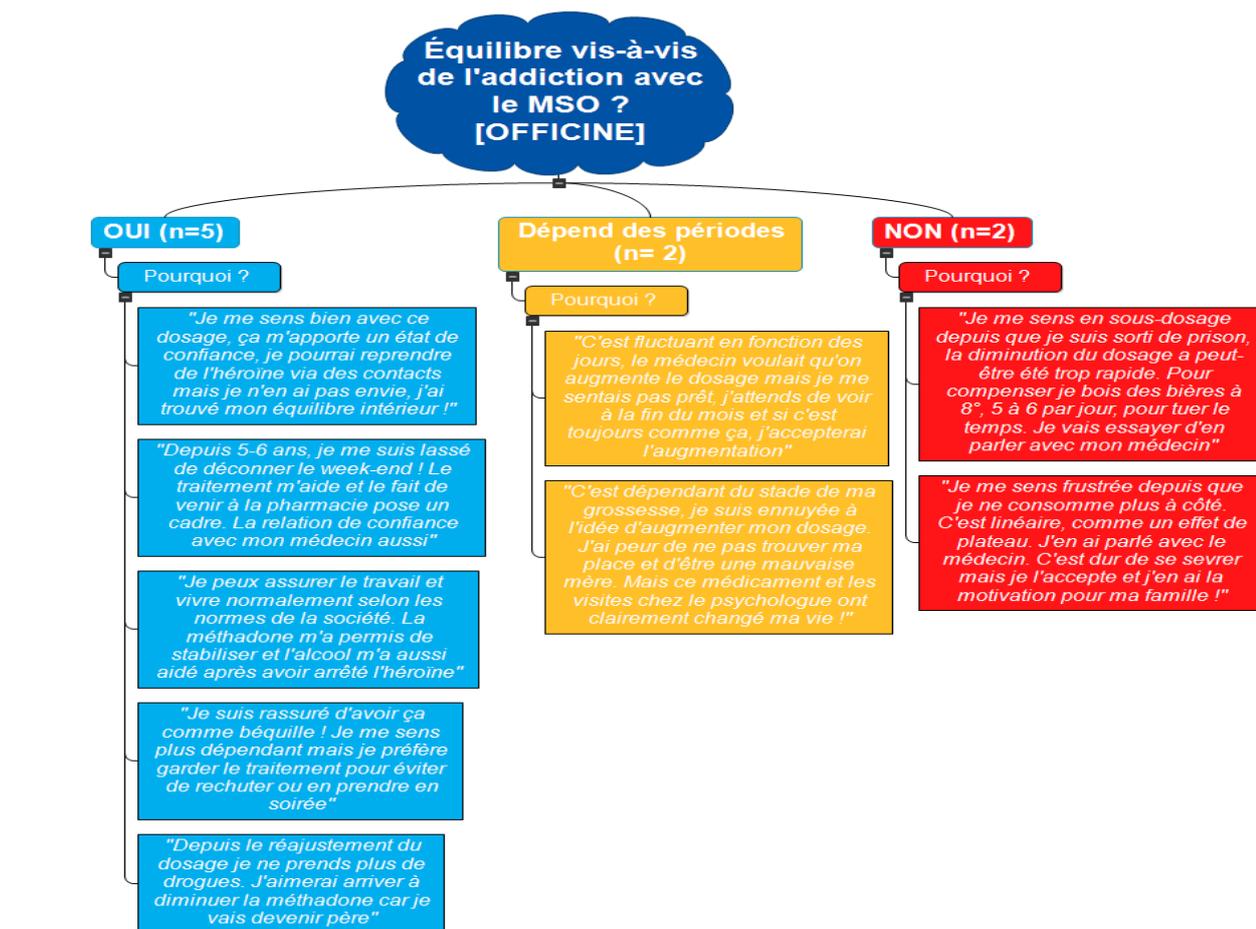
- **CAARUD**

Pour les sujets ayant participé au CAARUD, une absence de données exactes ne permet pas de les comparer aux données issues des participants à l'officine.

- **Effectif total**

**Contrairement aux patients de l'officine, pour les participants du CAARUD, les prises de MSO ne sont pas linéaires, on constate que ces prises sont cycliques. Les prises de MSO s'alternent entre phase de suivi et phase d'arrêt pour les quatre usagers interrogés.**

- Équilibre vis-à-vis de l'addiction avec le MSO ?



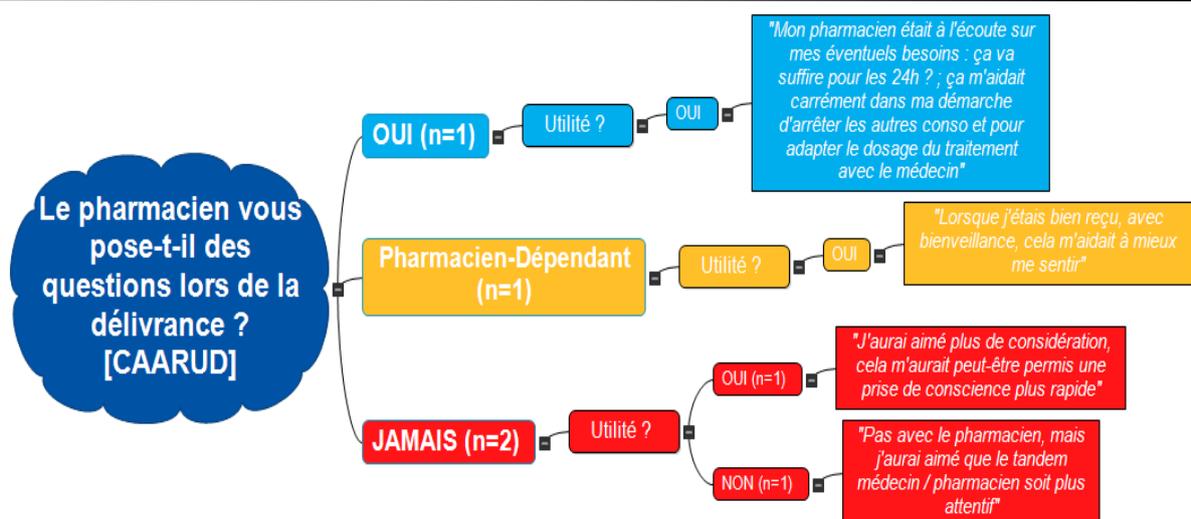
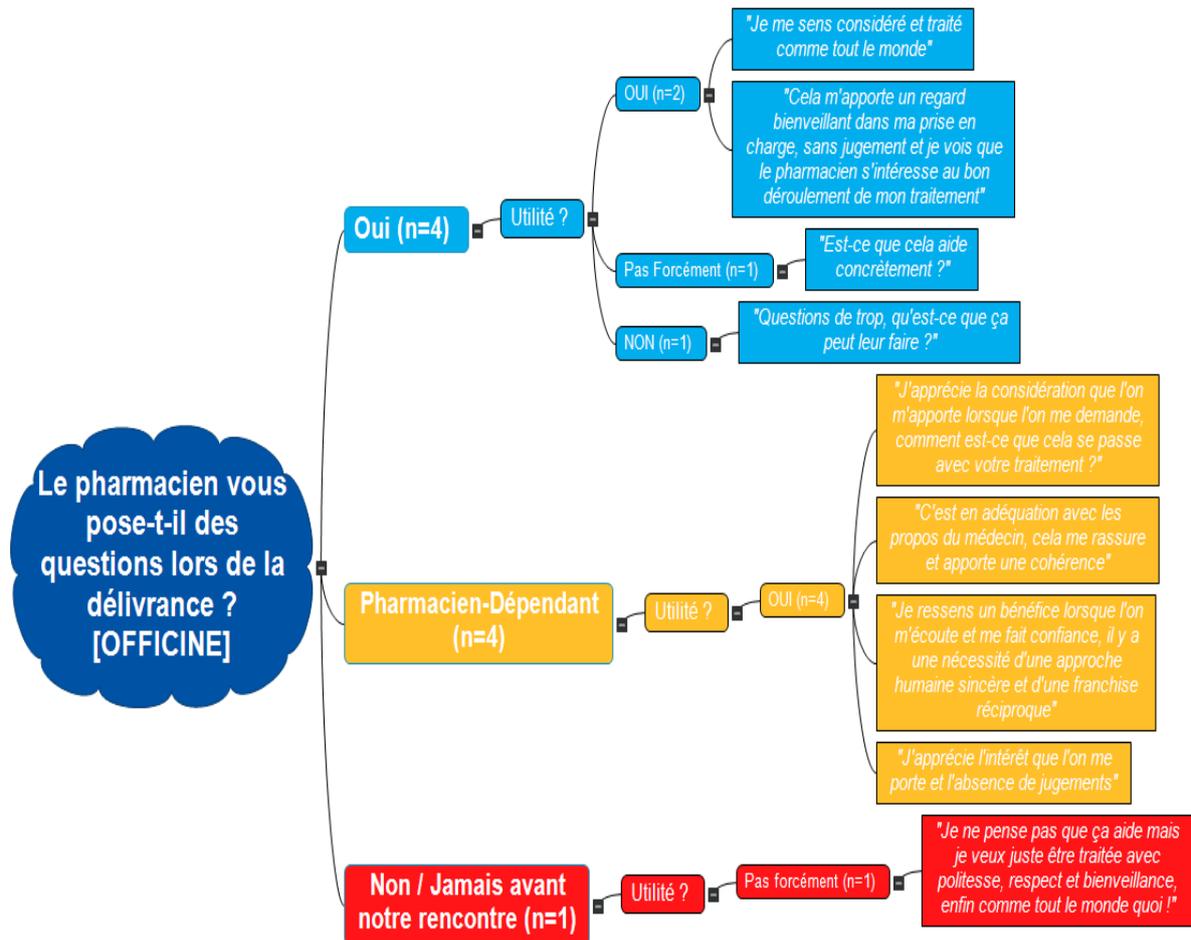
➤ Effectif total

Parmi les treize sujets, la majorité d'entre eux (n=8) estime que leur addiction est équilibrée avec la prise du MSO, trois sujets ne se sentent pas équilibrés et deux sujets estiment que c'est variable en fonction des périodes.

Les deux effectifs affirment que le MSO leur apporte un équilibre vis-à-vis de leur addiction, notamment par une meilleure stabilité, confiance en eux et leur permet la réalisation de projets.

## 2. Description des vécus des sujets quant à leur relation avec le pharmacien d'officine

### a. Le pharmacien pose-t-il des questions lors de la délivrance des médicaments ? :



- **Effectif total :**

Parmi les treize sujets, on retrouve à part égale, cinq ayant déclaré que le pharmacien leur pose des questions lors de la délivrance et cinq déclarants que cela dépend du pharmacien.

Trois d'entre eux déclarent ne jamais avoir reçu de questions de la part de leur pharmacien.

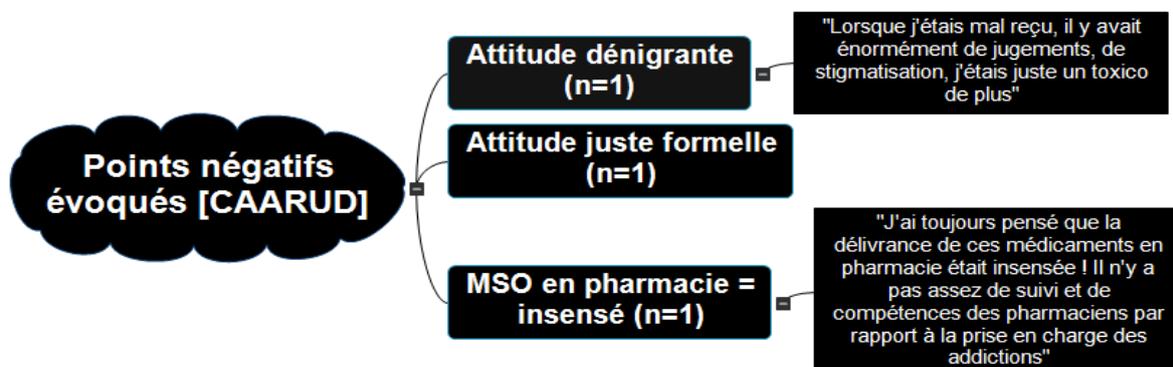
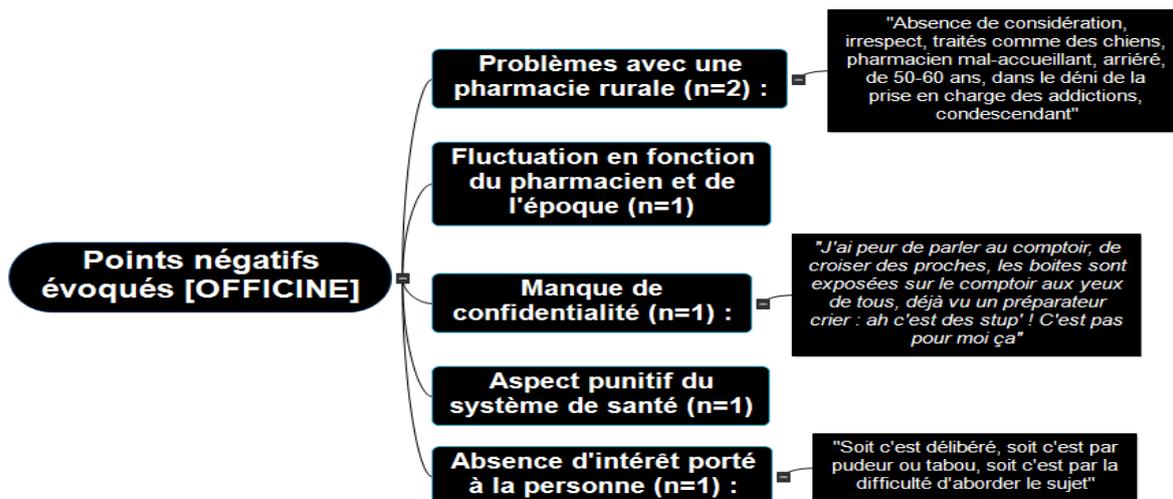
Concernant l'utilité de poser ces questions lors de la délivrance, la majorité d'entre eux (n=9) estime que c'est une bonne chose et évoque l'aspect de considération et d'écoute que cette attention du pharmacien apporte.

Deux doutent de l'utilité de cette attention et deux trouvent cela inutile venant du pharmacien.

**Pour les usagers du CAARUD, on constate majoritairement que les pharmaciens ne leur ont jamais posé de questions contrairement aux patients de l'officine qui eux affirment le contraire bien que cela soit pharmacien-dépendant.**

**Pourtant les usagers du CAARUD et les patients de l'officine, s'accordent à dire que lorsque le pharmacien leur pose des questions cela leur est utile et leur permet de se sentir considéré, écouté ainsi que de bénéficier d'une meilleure prise en charge.**

- **Points négatifs évoqués à ce moment de l'entretien :**

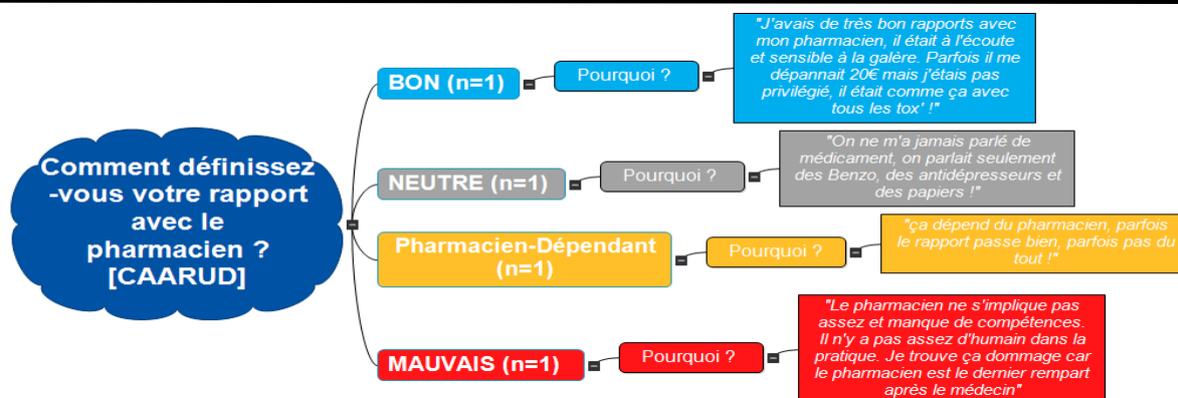
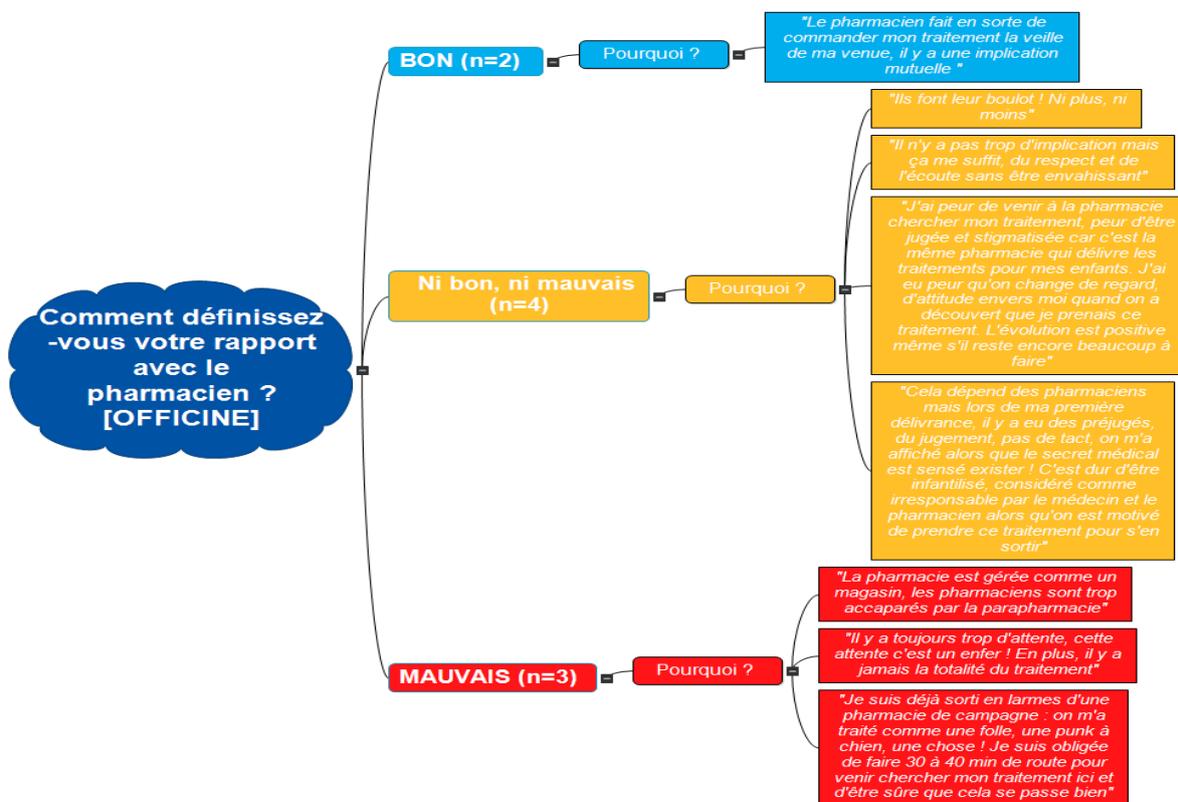


**Les deux effectifs ont évoqué des points négatifs communs concernant le pharmacien d'officine :**

- l'attitude dénigrante du pharmacien, emplie de jugements, de stigmatisation, d'irrespect ; l'absence de considération et d'implication de la part du pharmacien à l'égard du patient prenant un MSO.

Des points négatifs différents ont également été évoqués par les patients de l'officine (manque de confidentialité de l'officine et des comptoirs ; aspect punitif / infantilissant du système de santé) et par les usagers du CAARUD (absence de légitimité et de compétences du pharmacien quant à son rôle de délivrer des MSO à l'officine).

**b. Comment définissez-vous votre rapport avec le pharmacien ? :**



- **Effectif total :**

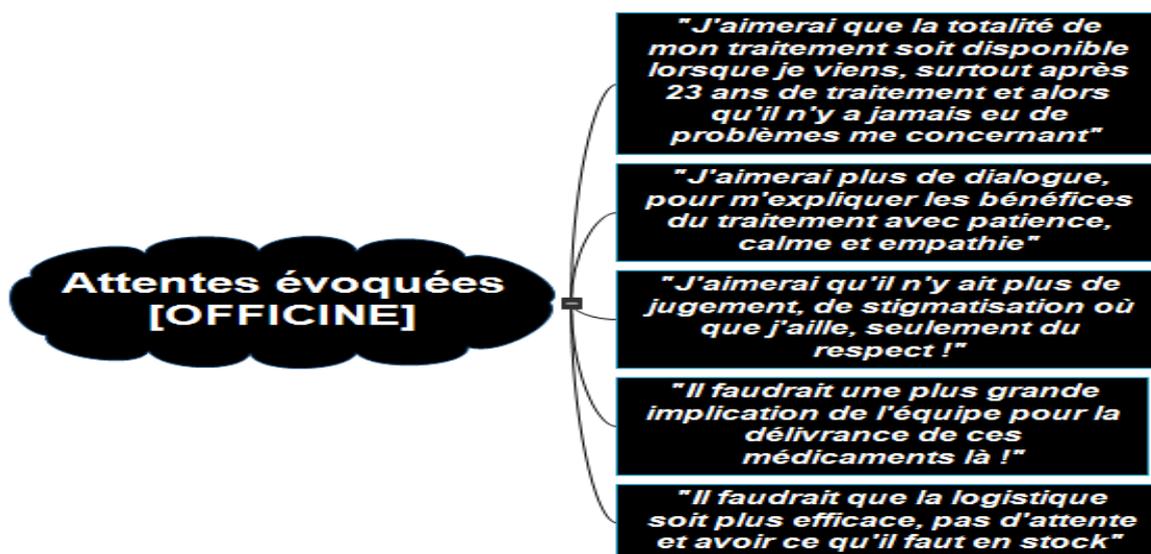
Parmi les treize sujets, la majorité d'entre eux (n=6) estime que leur rapport avec le pharmacien n'est ni bon, ni mauvais, pour les raisons suivantes : rapport dépendant du pharmacien et rapport formel avec le pharmacien.

Quatre sujets qualifient leur rapport avec leur pharmacien comme étant mauvais pour les raisons suivantes : problèmes logistiques (temps d'attente, stock détenu du traitement incomplet), absence d'implication et manque de compétences du pharmacien.

Enfin, trois sujets qualifient leur rapport avec leur pharmacien comme étant bons. Les raisons évoquées sont : écoute / empathie du pharmacien et bonne gestion logistique (traitement détenu en totalité).

**Les deux effectifs considèrent que ce rapport est dépendant du pharmacien rencontré à l'officine, la variabilité est énorme selon eux : « c'est une loterie, on ne sait pas sur qui on va tomber » ; mais également que trop souvent le pharmacien adopte une attitude formelle représentative d'un manque d'intérêt et / ou d'implication.**

- **Attentes évoquées :**



À ce moment de l'entretien, les patients interrogés à l'officine ont évoqué des attentes vis-à-vis du pharmacien d'officine contrairement aux usagers du CAARUD n'ayant pas émis d'attentes particulières de la part du pharmacien.

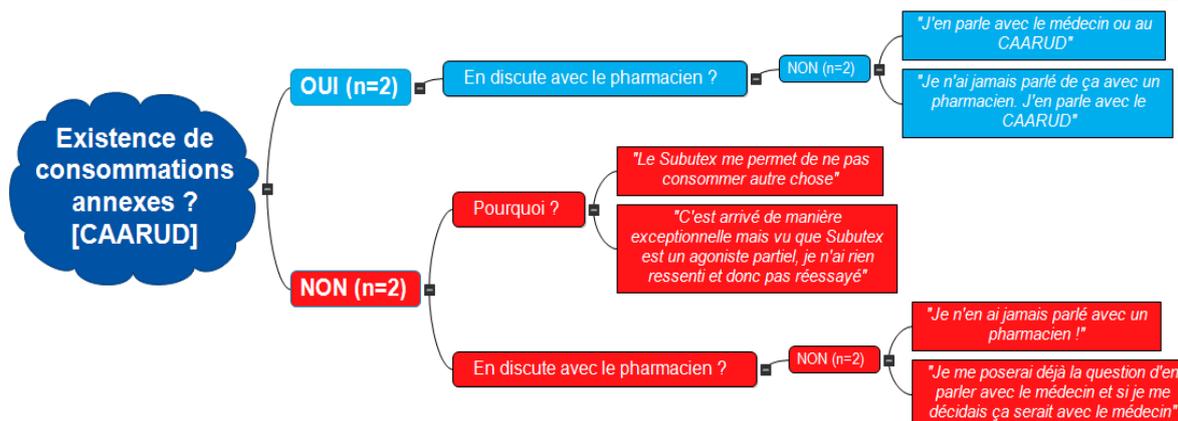
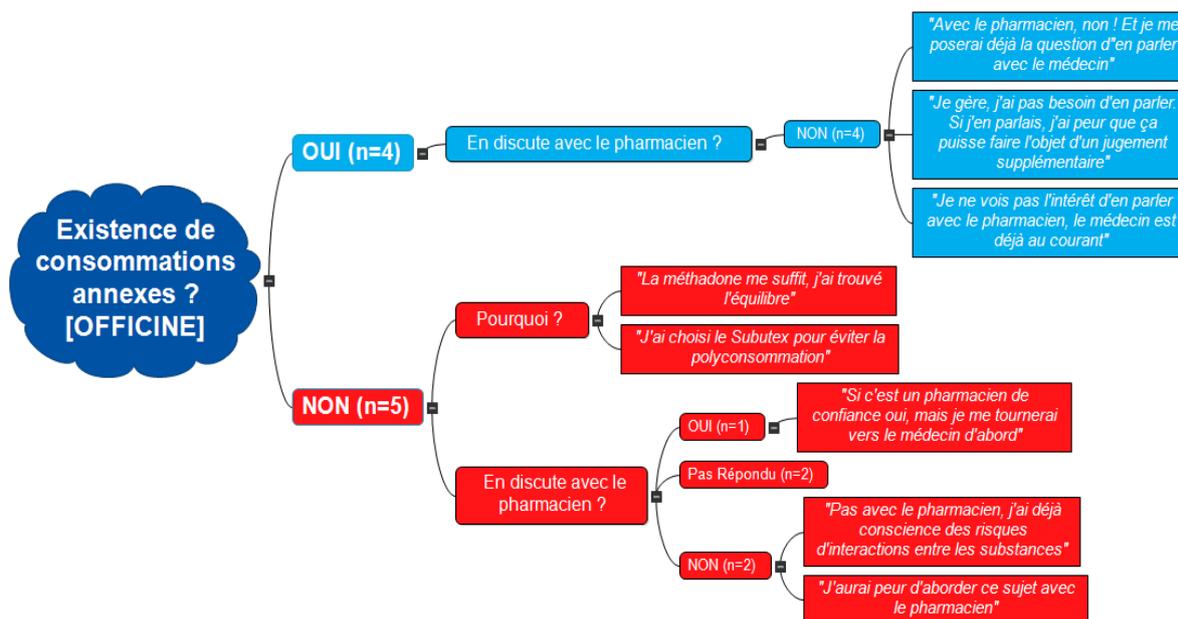
Ces attentes concernent essentiellement les points négatifs évoqués précédemment, à savoir :

- une plus grande implication du pharmacien (sur le point de vue logistique et humain) ;
- un rapport plus humain dénué de jugements.

### 3. Perceptions des rôles du pharmacien d'officine

#### a. Concernant les missions de RdR :

- Polyconsommation :



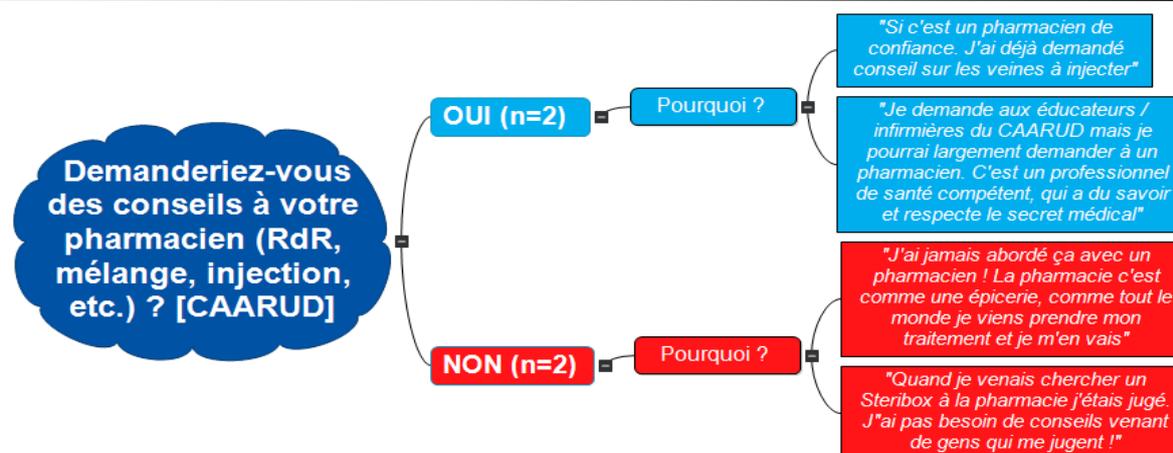
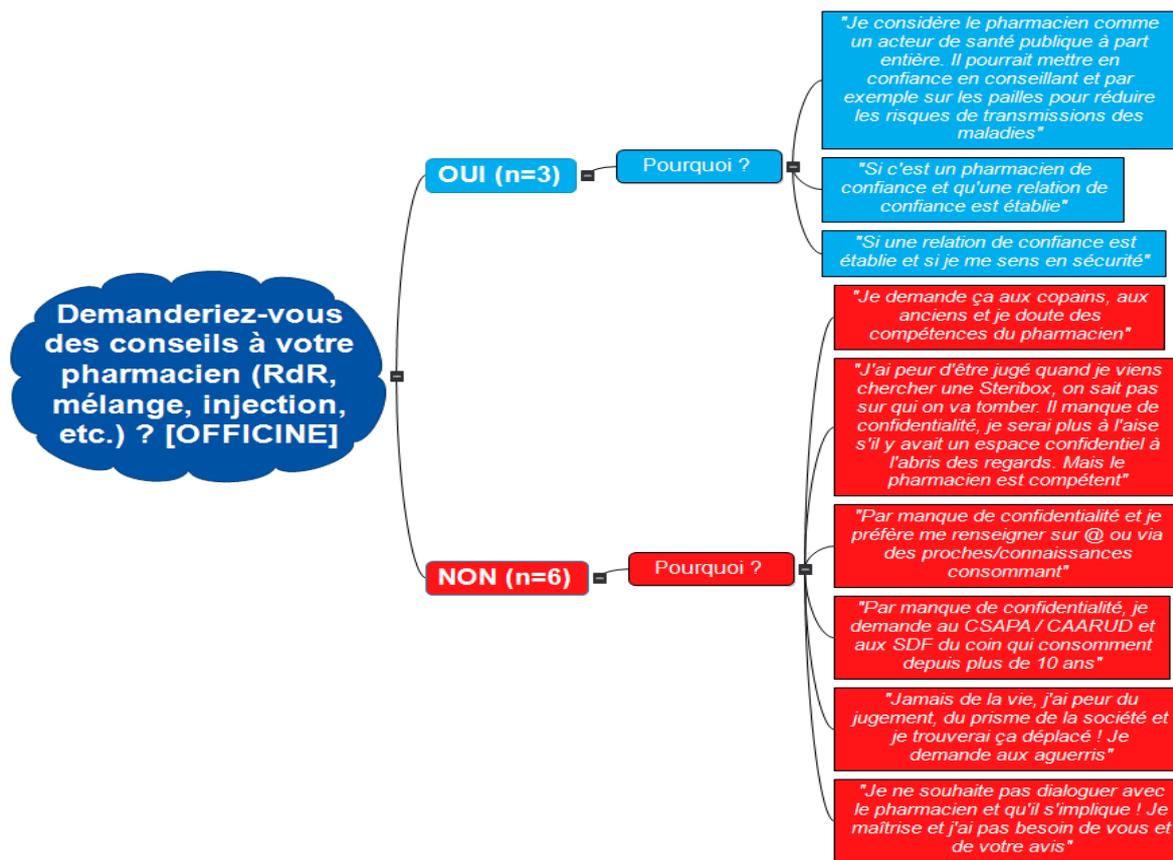
Parmi les treize sujets, sept d'entre eux affirment ne pas avoir de consommations annexes et six d'entre eux affirment en avoir une.

Ceux ne consommant pas (n=7) affirment que c'est grâce au MSO qu'ils ne consomment pas.

La majorité d'entre eux (n=10) n'évoquerait pas ce sujet avec un pharmacien (rôle du médecin / CAARUD ; peur d'être jugé).

**On retrouve à part égale des sujets consommant d'autres substances et des sujets ne consommant pas ; cependant pour les deux effectifs, en parler avec leur pharmacien n'est pas envisageable (peur d'être jugé et / ou « ce n'est pas le rôle du pharmacien »).**

- Conseils demandés au pharmacien :

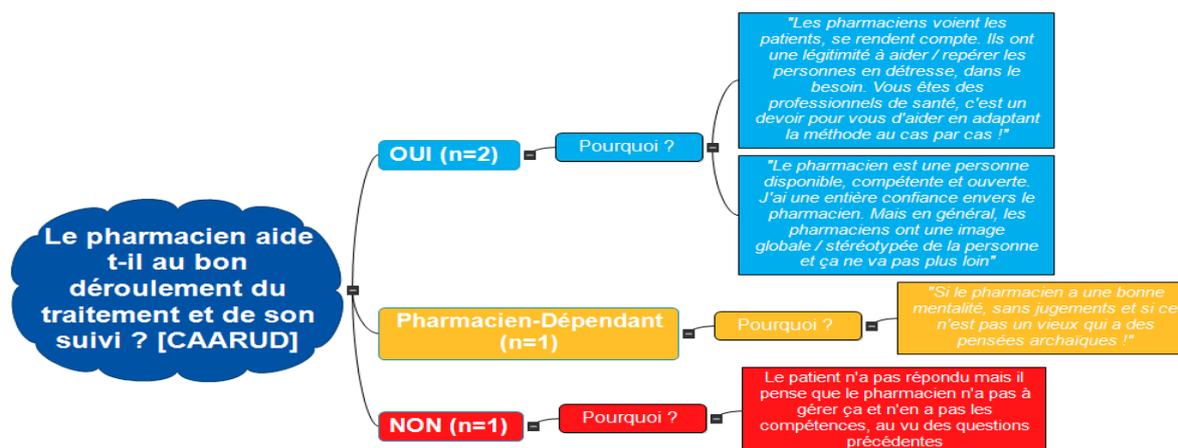
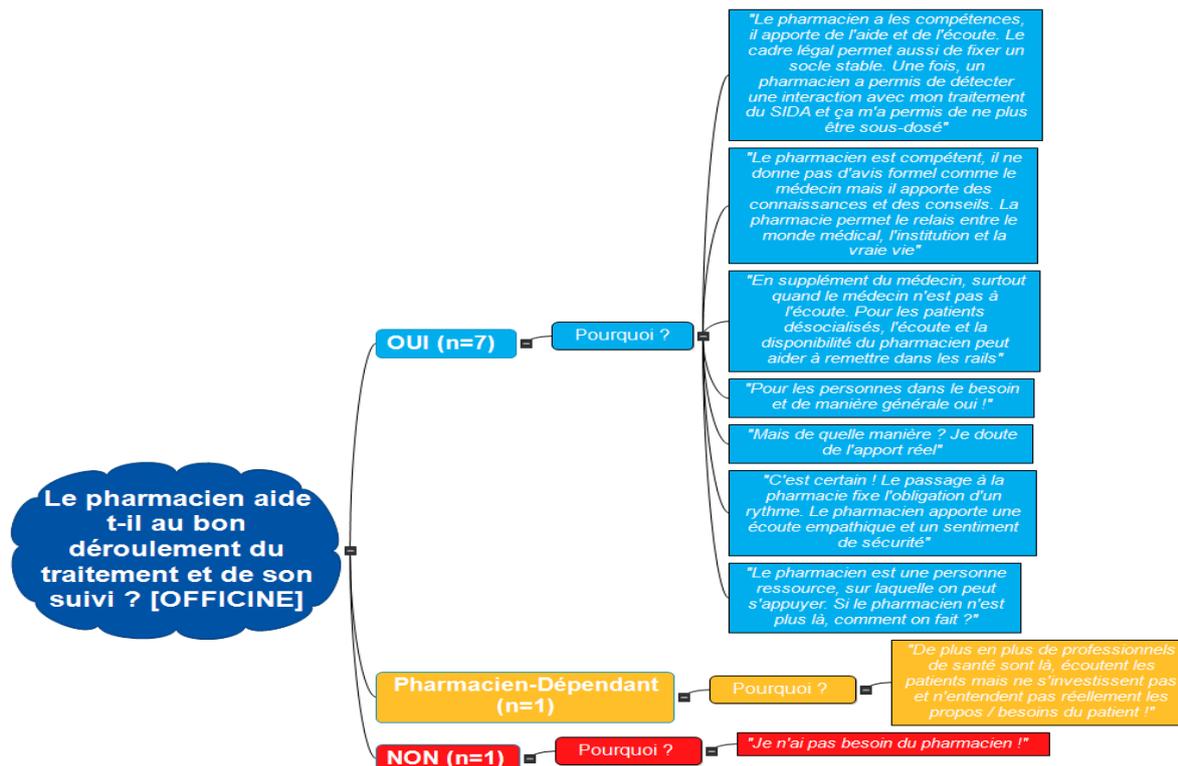


Parmi les treize sujets, la majorité (n=8) ne s'adresserait pas à leur pharmacien. Les raisons évoquées sont : demande à d'autres personnes (proches, médecin, CAARUD/CSAPA) ; recherche sur internet ; peur d'être jugé ; manque de confidentialité ; doute des compétences du pharmacien.

Les deux effectifs dans leur majorité affirment ne pas aborder ces sujets avec leur pharmacien (peur d'être jugé et / ou « ce n'est pas leur rôle »).

Cependant ceux qui envisagent d'en parler avec leur pharmacien le feraient seulement si c'est un pharmacien de confiance car ils reconnaissent le pharmacien comme un acteur de santé publique compétent et soumis au secret médical.

## b. Concernant l'accompagnement et le suivi du traitement par MSO :



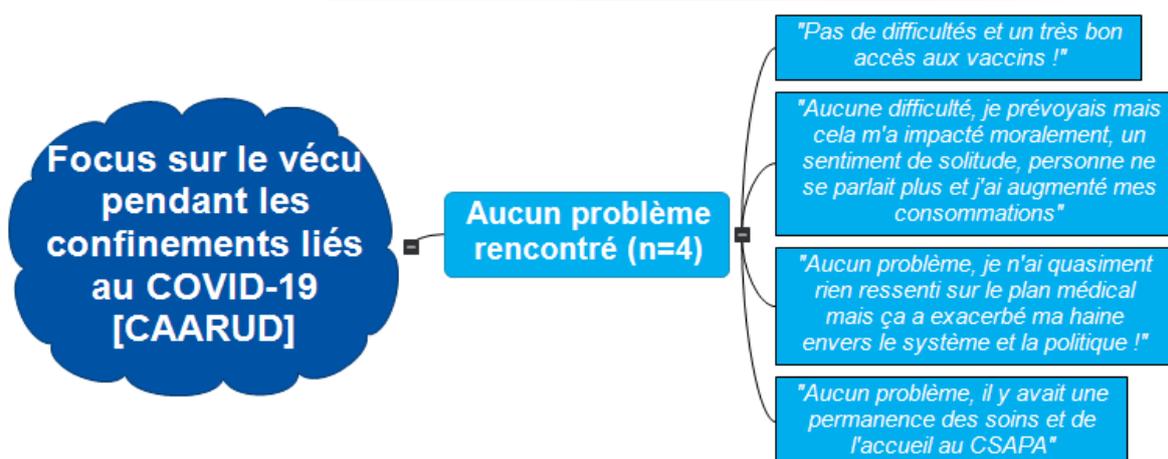
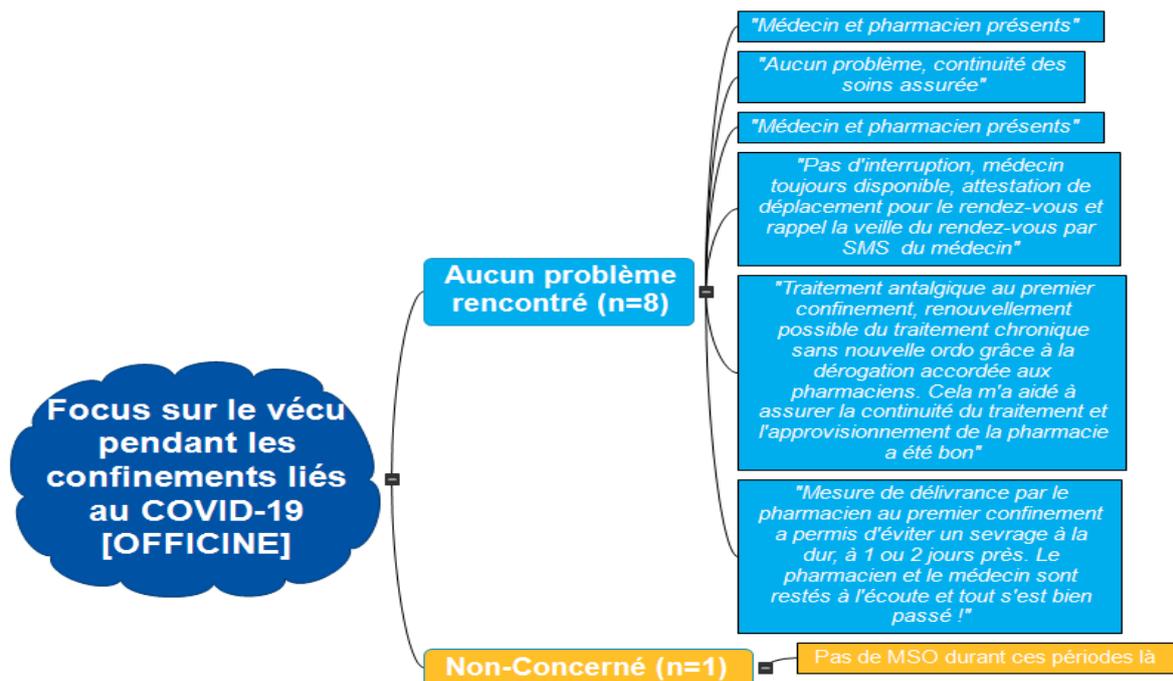
### • Effectif total :

Parmi les treize sujets, la majorité d'entre eux (n=9) estime que le pharmacien constitue une aide précieuse pour le bon déroulement de leur traitement et de son suivi.

Les raisons évoquées sont les suivantes : compétence, légitimité, disponibilité et écoute du pharmacien, ainsi que le passage à la pharmacie permet de définir un socle.

**Les deux effectifs reconnaissent le rôle primordial du pharmacien dans leur prise en charge. Selon eux, le pharmacien est un professionnel de santé compétent, légitime, accessible et contribuant à leur bien-être.**

#### 4. Focus sur le vécu pendant les confinements liés au COVID



- **Effectif total :**

Parmi les treize sujets, douze d'entre eux étaient concernés par cette question, la totalité (n=12) n'a rencontré aucun problème concernant les confinements liés à la pandémie COVID-19.

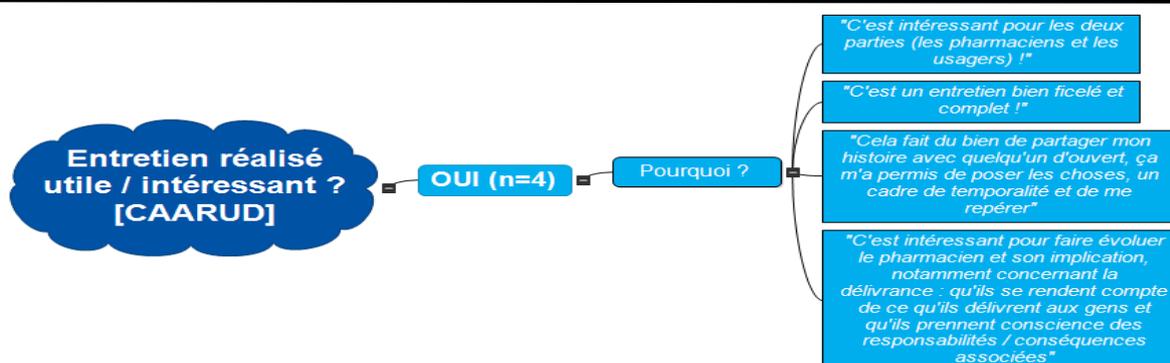
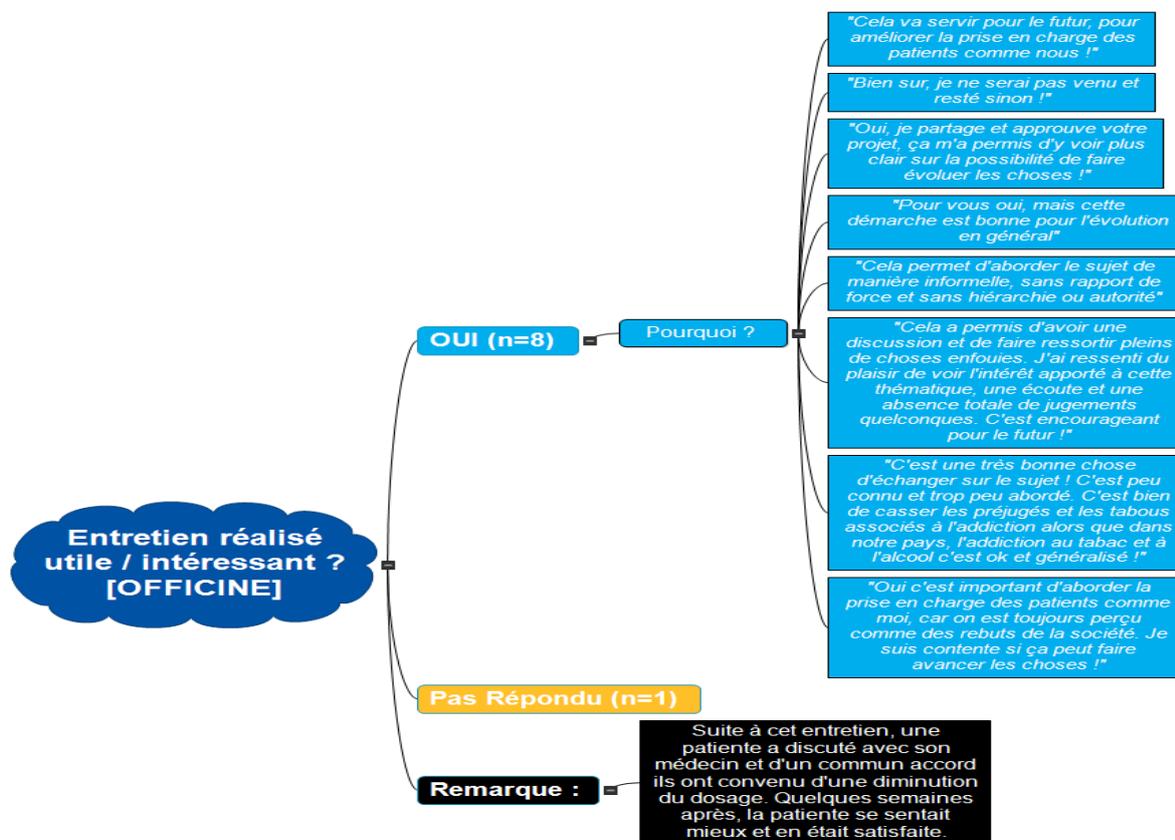
On peut souligner la continuité des soins assurée par les différents centres durant la pandémie ayant permis le bon déroulement du traitement pour les usagers.

De plus, le décret permettant aux pharmaciens d'officine de renouveler les traitements chroniques sans nouvelle ordonnance, a permis à deux sujets d'éviter de se retrouver dans une situation de sevrage thérapeutique.

**Pour les deux effectifs, les confinements liés à la pandémie de la COVID-19 n'ont pas entraîné de difficultés concernant leur prise en charge et la délivrance de leur MSO.**

## 5. Perceptions de l'intérêt d'un entretien pharmaceutique pour les sujets prenant un MSO et modalités possibles de mise en place

### a. L'entretien réalisé était-il utile/intéressant ? :



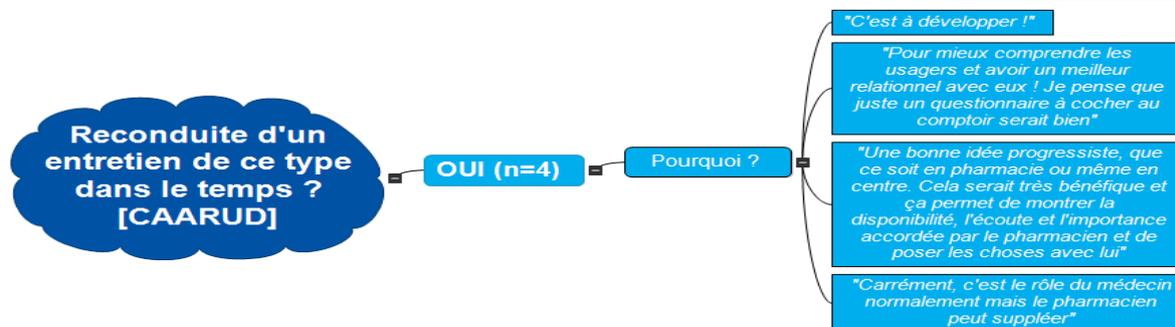
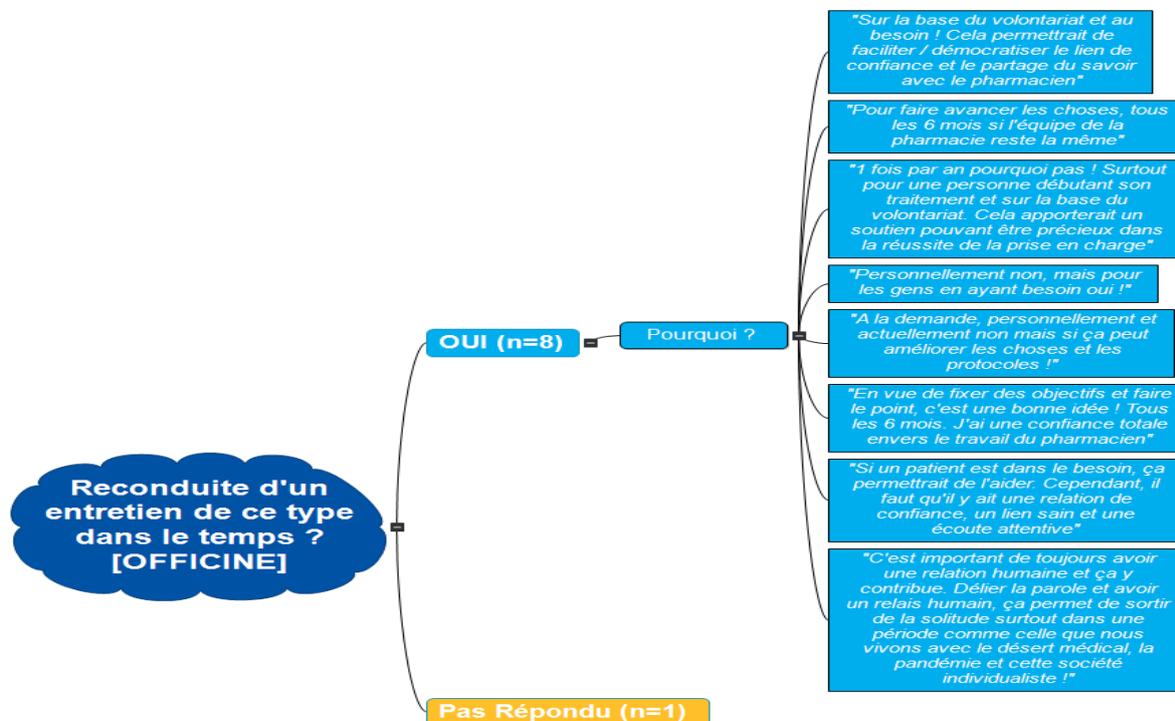
#### • Effectif total :

Parmi les treize sujets, la totalité d'entre eux ayant répondu à cette question (n=12) a trouvé cet entretien utile et intéressant.

Les raisons évoquées sont les suivantes : démarche partagée et appréciée ; permet un échange ; peut servir à améliorer les choses et l'implication du pharmacien ; intérêt positif porté à ces patients ; importance d'aborder cette thématique ; partager son vécu et poser les choses.

Les deux effectifs estiment que cet entretien était utile et intéressant car cet outil permet d'améliorer les choses, favoriser le partage, le dialogue, la confiance ainsi qu'entretenir des liens plus humains avec son pharmacien.

**b. Pensez-vous que reconduire ou proposer un entretien de ce type aux sujets prenant un MSO pourrait être une bonne idée ? :**



• **Effectif total :**

Parmi les treize sujets, la totalité d'entre eux ayant répondu à cette question (n=12) pense qu'il faut reconduire un entretien de ce type dans le temps.

Les raisons évoquées sont les suivantes : démocratiser le lien de confiance ; délier la parole ; fixer des objectifs et faire le point ; instaurer une approche plus humaine ; mieux comprendre les usagers ; montrer la disponibilité, l'écoute et l'importance accordée par le pharmacien ; suppléer le médecin.

**Les deux effectifs estiment que cet entretien pourrait être reconduit, sur la base du volontariat et quand les usagers / patients en ressentent le besoin. Cet outil incarne pour eux une manière d'améliorer leur prise en charge et d'éviter une certaine solitude thérapeutique.**

## **VI. Discussion**

### **1. Forces et limites de cette étude**

Les entretiens ont tous été réalisés par ma personne et avec des sujets ayant accepté d'y participer. Ces personnes ont accepté de participer car, si minime soit-il, un lien de confiance existe entre nous. Ce lien a peut-être pu modifier la vision initiale qu'ils avaient du pharmacien d'officine.

Cependant, lorsque les sujets évoquaient le lien entre eux et moi, ceux-ci me faisaient part de la distinction entre leur vécu / rapport antérieur avec le pharmacien d'officine et notre rapport. Cela a permis d'éviter de biaiser leurs témoignages et leurs visions.

De plus, ce lien a également permis de réaliser ce qui n'avait jamais été réalisé auparavant, à ma connaissance, par un pharmacien d'officine : des entretiens semi-directifs sur la prise en charge des sujets prenant un MSO.

L'absence d'usagers de sexe féminin ayant accepté de participer à cette étude pour l'effectif CAARUD est regrettable, cela aurait permis de comparer les résultats à ceux des usagers de sexe masculin mais également aux patientes ayant participé à l'officine.

Concernant les lieux d'investigations, la réalisation de cette étude pourrait être étendue à d'autres types de structures (CSAPA, service d'addictologie hospitalier) pour couvrir tous les lieux « conventionnels » de prise en charge des sujets prenant un MSO.

Une des forces principales de cette étude, incarnant à la fois sa principale limite, est la réalisation d'entretiens semi-directifs.

Cette méthode permet de recueillir et d'échanger sur de multiples aspects tout en respectant le cadre et les objectifs de l'étude.

Cependant, la retranscription fidèle ainsi que la classification réfléchie de ces recueils représentent un exercice délicat et difficile. L'enjeu est le suivant : retranscrire fidèlement la parole et le vécu de ces sujets tout en les organisant afin de pouvoir décrire de manière scientifique et intelligible la situation.

Cette méthode d'enquête est relativement difficile à mettre en place, celle-ci demande une préparation de l'intervention, de la disponibilité pour la réalisation des entretiens mais également d'établir une relation de confiance avec les participants.

Ainsi, une des limites est liée au nombre restreint de sujets inclus (13 patients), et ne peut prétendre être représentative de la population des sujets sous MSO.

### **2. Points clefs ressortant de cette étude**

#### **a. Profils rencontrés :**

Un échantillon de 13 sujets a été inclus dans cette étude (9 rencontrés à l'officine et 4 rencontrés au CAARUD). Ces sujets se distinguent par plusieurs aspects.

- **Effectif issu de l'officine :**

La population de cet effectif est plus âgée dans l'ensemble que celle issue du CAARUD (allant de 31 ans à 58 ans, pour un âge moyen de 43,8 ans versus 37,3 ans respectivement).

Leur situation socio-professionnelle et économique est moins précaire : tous possèdent un logement bien que 45 % d'entre eux soient sans-emplois.

L'âge de début de consommation est plus tardif (allant de 16 ans à 28 ans, pour un âge moyen de 20 ans versus 15,9 ans en CAARUD).

Le rapport avec le MSO est plus linéaire, même si des changements de posologies / de molécules sont observés, l'arrêt de prise de MSO n'a pas eu lieu.

En témoigne la durée moyenne de prise du MSO pour cet effectif ( $\approx$  11 ans versus non-évaluable pour les sujets vus en CAARUD).

Une consommation annexe est retrouvée mais celle-ci semble plus maîtrisée (adaptation de la prise du MSO lorsqu'une consommation annexe est prévue le week-end ou pour un évènement / une fête importante) et moins fréquente dans le temps.

La prise en charge à l'officine apporte un socle positif à la démarche de cette population bien que des aspects négatifs concernant cette prise en charge ressortent :

- manque d'implication du pharmacien, tant sur le plan logistique qu'humain ;
- manque de considération du pharmacien.

De ces points négatifs émergent des attentes vis-à-vis du pharmacien d'officine :

- une absence de jugement et de stigmatisation, « être traité comme tout le monde » ;
- que la totalité du traitement soit disponible, surtout lorsque le patient est connu et vient depuis longtemps chercher son traitement dans cette pharmacie.

**D'après les catégories définies par le rapport de l'ODFT de 2012 (cf. page 80), le profil majoritaire rencontré dans cette population est le « conformiste ».**

- **Effectif issu du CAARUD :**

La population de cet effectif est plus jeune dans l'ensemble (allant de 22 ans à 50 ans, pour un âge moyen de 37,3 ans versus 43,8 ans à l'officine).

Leur situation socio-professionnelle et économique est beaucoup plus précaire : tous sont sans-emplois et sans domicile fixe.

L'âge de début de consommation est beaucoup plus jeune (allant de 12 ans à 19 ans, pour un âge moyen de 15,9 ans versus 20 ans en officine) et semble être lié à la précarité accompagnant cette population dès le plus jeune âge.

Le rapport avec le MSO est cyclique, s'alternant entre phase de prise et phase d'arrêt et pour la plupart une consommation annexe existe (l'alcool majoritairement et la cocaïne).

Cette consommation annexe semble être liée à la précarité de la rue ainsi qu'à l'entourage et les fréquentations rencontrées « à la rue ».

L'absence de papiers à jour (carte vitale, C2S anciennement CMU ou AME) permettant d'assurer une prise en charge officinale et des règles trop exigeantes pour leur mode de vie semblent conditionner, en partie, leur nonaccès à la pharmacie d'officine.

**D'après les catégories définies par le rapport de l'OFDT de 2012 (cf. page 80), le profil majoritaire rencontré dans cette population est le « ritualiste ».**

### **b. L'attitude du pharmacien :**

L'attitude du pharmacien envers les sujets prenant un MSO est un des points le plus abordé et le plus problématique ressortant de cette étude qualitative.

Bien que l'attitude « mauvaise » du pharmacien envers le patient prenant un MSO, ne soit pas majoritaire, celle-ci a été évoquée et vécue au moins une fois par tous les sujets de cette étude.

En effet, que cela soit pour les patients rencontrés à l'officine ou les usagers rencontrés au CAARUD, lorsque le rapport avec le pharmacien ne se passe pas bien c'est avant tout l'attitude de jugement, de stigmatisation et l'absence de considération qui sont remis en cause.

Voici quelques propos recueillis auprès des sujets de cette étude :

- *« J'aimerais qu'il n'y ait plus de jugement, de stigmatisation, où que j'aille, seulement du respect » ;*
- *« Je suis déjà sortie en pleurant d'une pharmacie de campagne, on m'a traité comme une folle, une punk à chien, une chose ! Je suis obligée de faire 30 à 40 minutes de route pour venir chercher mon traitement ici et être sûre que cela se passe bien » ;*
- à la question, le pharmacien vous pose-t-il des questions lors de la délivrance ? : *« Je ne pense pas que ça aide mais je veux juste être traité avec politesse, respect et bienveillance, enfin comme tout le monde quoi ! ».*

Ces propos recueillis illustrent bien qu'une telle attitude ne peut aboutir à une prise en charge de qualité, dans la confiance et le respect mutuel.

En effet, tout cela se répercute dans la globalité de la prise en charge de ces patients mais également sur le rôle d'acteur à la préservation de la santé publique du pharmacien.

Alors même que la quasi-totalité des sujets de cette étude estime que le pharmacien est un professionnel de santé compétent, légitime et facilement accessible ; cette même proportion affirme ne pas vouloir s'orienter vers leur pharmacien pour des questions relatives au bon déroulement de leur traitement, de RdR ou encore de consommations annexes par peur d'être jugé et / ou parce qu'ils estiment que ce n'est pas leur rôle.

À la question « *Demanderiez-vous des conseils à votre pharmacien ?* », voici quelques propos recueillis :

- *« Quand je venais chercher un STERIBOX® à la pharmacie j'étais jugé. Je n'ai pas besoin de conseils venant de gens qui me jugent ! » ;*
- *« Jamais de la vie, j'ai peur du jugement, du prisme de la société et je trouverai ça déplacé ! Je demande aux plus aguerris ».*

De plus, la majorité des sujets de cette étude affirme que la prise du MSO leur apporte une stabilité vis-à-vis de leur addiction, une meilleure confiance en eux et leur permet de réaliser des projets.

Si le pharmacien d'officine adopte une telle attitude vis-à-vis de ces patients, les dénigre alors même que la délivrance du traitement doit obligatoirement se faire à l'officine, comment pouvons-nous espérer que ces patients arrivent à poursuivre leur traitement dans de bonnes conditions et arrivent à avancer dans la prise en charge de leur addiction ?

D'autant plus que pour la quasi-totalité des sujets de l'étude, le pharmacien incarne un rôle majeur à leurs yeux dans la prise en charge de leur addiction et son bon déroulement.

On constate également que les patients de l'officine évoquent que le fait de venir récupérer leur MSO à la pharmacie tous les jours / semaines / mois, représente un rituel positif et leur donne un cadre important à leur prise en charge.

Tous ces aspects soulignent l'importance et l'impact que peuvent avoir les pharmaciens d'officine dans la prise en charge des patients prenant un MSO ; le pharmacien peut incarner une aide précieuse lorsque celui-ci s'implique et considère le patient avec éthique et déontologie. Cependant, le pharmacien peut aussi incarner un frein à la prise en charge de ces patients et de ce fait agir contre l'intérêt de la santé publique, si celui-ci fait du mépris et du jugement les maîtres mots de son attitude.

La littérature existante tend également en ce sens :

- **Enquête ASUD (2018)** : rappel de la nécessité d'une campagne d'information à destination des pharmacies et des pharmaciens sur la délivrance des MSO (attitude, rappel des devoirs, rôle de santé publique et d'accompagnement des patients ayant des conduites addictives) ; création de contrôles des pharmacies refusant d'exercer leur devoir de prise en charge des patients sous MSO par l'ARS ; (161)

- **Guide d'addictologie en officine – RESPADD (2014)** : réalisation de ce guide afin de définir des objectifs concernant l'implication du pharmacien d'officine en addictologie et l'aider à y parvenir (*améliorer et optimiser le repérage et la prise en charge des personnes ayant une conduite addictive ; mieux faire connaître le pharmacien et ses compétences spécifiques auprès des secteurs médicosocial et sanitaire comme un interlocuteur à part entière de la prise en charge des personnes ayant des conduites addictives ; améliorer l'identification du pharmacien par les usagers comme un interlocuteur possible et compétent sur les questions d'addictions ; augmenter la participation des pharmaciens aux différents dispositifs et réseaux spécialisés*) ; (140)
- **Thèse de K. CONDÉ (2013)** : « *Dans cette optique, nous proposons que l'ensemble des pharmacies s'investissent dans les limites d'un « service minimum » acceptable et qu'une partie d'entre elles puissent s'impliquer de façon plus conséquente.* » ; (163)
- **Enquête nationale – Lapeyre-Mestre et Bœuf-Cazou (2010)** : « *améliorer les échanges existants entre les officines, les patients et usagers de drogues mais également les médecins et les acteurs de structures de soins et d'accueils des toxicomanes afin d'augmenter l'impact des mesures mises en place.* ». (162)

### c. Les entretiens thérapeutiques :

L'outil ayant permis de réaliser cette étude qualitative est l'entretien semi-directif.

À la fin de cet entretien, l'avis des sujets ayant participé a été sollicité quant à l'utilité et l'intérêt apporté par cet entretien. L'utilité et l'intérêt porté à une démocratisation de ce type d'entretien a également été sondé.

La totalité des sujets ayant répondu, affirme que cet entretien représente pour eux une solution positive à l'amélioration de leur prise en charge en favorisant notamment le partage, le dialogue et la confiance mais également en entretenant des liens plus humains avec le pharmacien d'officine.

Des liens qui, selon eux, permettent d'éviter une situation de solitude thérapeutique et de ce fait participent à limiter l'échec thérapeutique.

Voici quelques citations de sujets ayant répondu :

- « *Cela va servir pour le futur, pour améliorer la prise en charge des patients comme nous !* » ;
- « *Oui, c'est important d'aborder la prise en charge des patients comme moi car on est toujours perçu comme des rebus de la société. Je suis contente si ça peut faire avancer les choses !* » ;

- « *C'est intéressant pour faire évoluer le pharmacien et son implication notamment concernant la délivrance : qu'ils se rendent compte de ce qu'ils délivrent aux gens et qu'ils prennent conscience des responsabilités et des conséquences associées* ».

Une attente importante ressort à l'issue de ces entretiens : les sujets placent beaucoup d'espoir en cette démarche quant à l'amélioration des pratiques et de leur prise en charge par le pharmacien d'officine mais aussi plus globalement par le système de santé en général.

Les conditions évoquées par les sujets quant à la mise en place et la démocratisation d'entretiens de ce type sont les suivantes : entretiens réalisés sur la base du volontariat, pour les personnes en ressentant le besoin, réalisés tous les 6 mois à 1 an pour fixer des objectifs, ou faire le point, dans un cadre respectant la confidentialité.

Voici quelques citations des sujets ayant répondu :

- « *En vue de fixer des objectifs et de faire le point, c'est une bonne idée ! Tous les 6 mois. J'ai une confiance totale envers le pharmacien.* » ;
- « *C'est important de toujours avoir une relation humaine et ça y contribue. Délivrer la parole et avoir un relais humain, ça permet de sortir de la solitude surtout dans une période comme celle que nous vivons avec désert médical, la pandémie et cette société individualiste.* » ;
- « *Une bonne idée progressiste, que ce soit en pharmacie ou même en centre. Cela serait très bénéfique et ça permet de montrer la disponibilité, l'écoute, l'importance accordée par le pharmacien et de poser les choses avec lui.* ».

Dans un contexte de plus en plus marqué par le désert médical, touchant lui-même le maillage officinal français, où l'augmentation des décès par overdose aux opiacés est constatée, notamment à la suite de l'usage de méthadone, tout en sachant qu'environ 160 000 patients prenant un MSO sont suivis en pharmacie d'officine, le constat suivant apparaît évident : le pharmacien d'officine a un rôle important à jouer dans la prise en charge de l'addiction de ces patients et dans la préservation de la santé publique.

Cependant, ce rôle implique des responsabilités et si celles-ci ne sont pas assumées par la profession, l'effet inverse se produit et le pharmacien d'officine incarne alors un frein à la prise en charge de cette addiction ainsi qu'un facteur aggravant la santé publique.

### **3. Quelles idées d'améliorations applicables en pratique ?**

Après avoir analysé, présenté et discuté des résultats obtenus par cette étude qualitative, des pistes et idées d'améliorations applicables en pratique sont modestement proposées :

- **un rappel du rôle du pharmacien auprès des patients, des usagers de drogues et aux pharmaciens eux-mêmes par le biais d'une campagne d'information.** Celle-ci pourrait être organisée par l'ANSM, les ARS et l'ordre national des pharmaciens afin de faire prendre conscience des enjeux liés aux questions concernant l'addiction et éviter la dégradation du système de santé publique français comme cela a pu être le cas aux États-Unis récemment avec la crise des opioïdes. En ce sens, Catherine WOLF-THAL, présidente du conseil national de l'ordre des pharmaciens, déclarait en 2018 : *« Il est totalement illégal et absolument intolérable que certaines pharmacies refusent de prendre en charge ces patients. Le pharmacien contribue à la lutte contre la toxicomanie et doit porter secours à toute personne en danger immédiat. Nous devons prendre en charge n'importe quel patient, et s'assurer de la continuité de ses soins. Refuser un patient sous prétexte qu'on a peur des fausses ordonnances ou qu'on ne le connaît pas est interdit. S'il y a des difficultés avec un patient, on contacte son médecin, on trouve avec lui de nouvelles solutions... Mais on le prend en charge. »* ; (159)
- **également un rappel de l'existence des PESP** ainsi que la délivrance de matériels d'injections / de petits matériels, gratuitement par le biais des centres, est possible et facile à mettre en place pour les pharmacies d'officine ;
- **la mise en place d'entretiens pharmaceutiques concernant la prise en charge des addictions sur le modèle des entretiens pharmaceutiques déjà existants** (entretiens anti-cancéreux, bilan de médication partagé, etc.) et ayant montré leur utilité dans la prise en charge des patients ;
- **permettre une prise en charge par la sécurité sociale de la délivrance par le pharmacien d'officine de l'antidote aux opiacés aux patients et usagers se présentant sans ordonnance ;**
- **encourager et inciter l'existence d'un lien fort entre le prescripteur, le patient et le pharmacien** en s'appuyant sur ce qui est en train de se développer depuis plusieurs années, notamment à travers la création des maisons de santé ou des CPTS, structures favorisant le dialogue et l'approche pluridisciplinaire ;
- **rappeler que lorsque l'engagement des pharmaciens est homogène, total et fort, les pharmaciens sont capables d'avoir un impact positif énorme sur le système de santé français et sur la préservation de la santé publique** : pour exemple récent, l'engagement sans faille des pharmaciens dans la gestion de la crise COVID-19 ayant permis de dépister, orienter et protéger la population française (réalisation massive de tests, vaccination et relais indispensable à la compréhension des règles et enjeux de santé publique).

## VII. Conclusion

Près de 30 ans après la mise sur le marché des médicaments substitutifs aux opiacés, force est de constater l'amélioration qu'ont pu apporter ces médicaments dans la prise en charge des patients et usagers dépendant aux opiacés (notamment en termes de diminution de la mortalité par surdose opioïde, mais aussi de qualité de vie).

Cette amélioration a également été permise grâce à la mise en place d'une politique de santé publique menée et basée sur la réduction des risques.

Cependant, durant les dix dernières années, des paramètres clés comme : l'augmentation du nombre d'overdose impliquant directement l'usage de méthadone ; la stabilisation du nombre de nouveaux cas de VIH / VHC (l'objectif français concernant le VHC étant son éradication d'ici 2030) et l'augmentation de la précarité avec les différentes crises vécues (économique, sociale, pandémie COVID-19, diminution de l'offre de soin et déserts médicaux) doivent alerter le système de santé français et les pharmaciens d'officine.

En effet, le pharmacien d'officine possède les compétences, les caractéristiques et les ressources nécessaires (disponible sans consultation payante, amplitude horaire élevée, maillage officinal, réalisation de TROD, vaccination, délivrance de matériels, conseils associés aux médicaments, etc.) pour participer à l'amélioration de la prise en charge des patients ayant des conduites addictives.

Bien que la majorité des pharmaciens s'implique, tous ne se sentent pas concernés et certains font même obstacle à la prise en charge. Sensibiliser, informer et rappeler la nécessité de l'implication du pharmacien d'officine apparaît essentiel.

De plus, la période vécue actuellement, est une période charnière pour la profession, le paradigme voulant que le pharmacien soit rémunéré, tel un commerçant, au nombre de boîtes facturées à la sécurité sociale s'essouffle.

Les pharmaciens ont compris que leur savoir-faire et leurs engagements devraient dorénavant définir leur rémunération (réalisation d'entretiens pharmaceutiques, de TROD, de bilan partagé de médication, vaccination, etc.).

À cette prise de conscience s'accompagne également une nécessité nouvelle : travailler dans la pluridisciplinarité en mettant le patient au centre du projet.

En effet, l'exercice pluridisciplinaire est désormais considéré comme indispensable à la prise en charge optimale des patients et ouvre la voie à des responsabilités sur le plan clinique pour le pharmacien (délivrance d'antibiothérapie sous protocole lorsque celui-ci fait partie d'une maison de santé ou d'une CPTS).

Compte-tenu de toutes ces évolutions, l'application semblable de toutes ces innovations au domaine de l'addictologie est souhaitable, apparaît possible et est à espérer.

Avec l'aide des instances publiques, ordinaires et représentant les droits des patients, le pharmacien pourrait enfin devenir l'acteur légitime et nécessaire à l'amélioration de la prise en charge des patients / usagers dépendant aux opiacés.

Ce travail de thèse a donc pour finalité, humblement, d'essayer de tendre vers cet objectif et d'inciter les pharmaciens d'officine à abandonner les anciennes pensées désuètes, ancrées dans le jugement afin de laisser place à ce que le pharmacien d'officine est et se doit d'être : un professionnel de santé indispensable et un acteur majeur du système de santé français.

## VIII. ANNEXES

### Annexe 1 - Exemple d'ordonnance sécurisée conforme à la délivrance d'un médicament classé comme stupéfiant :

**1**  
Docteur DUPONT François-Charles  
Médecine générale  
RPPS 10025215330  
5 rue des Océans 75000 Paris FRANCE  
☎ +33 1 44 49 43 49  
✉ françois.dupont@gmail.com

**2** 04 janvier 2015

**3** Mademoiselle Durand Léa Sophie  
Femme  
26/02/1990  
1m69 65 kg

**4** Spécialité stupéfiant  
Une gélule de soixante milligrammes matin et soir pendant 28 jours

Pharmacie des ponts  
Monsieur CHAPEAU

**5** Dupont

**6** 06712045

**7**

- 1 Informations prescripteur**  
Noms et prénoms du prescripteur  
Qualité, titre ou spécialité le cas échéant  
N° d'identification (Adeli ou RPPS)  
Adresse professionnelle précisant la mention « France »  
Coordonnées téléphoniques précédées de « +33 »  
Adresse électronique  
Nom de l'établissement ou du service de santé et n° FINESS le cas échéant
- 2 Date de rédaction de l'ordonnance**
- 3 Informations patient**  
Nom, prénoms, sexe, date de naissance du malade  
Taille et poids si nécessaire
- 4 Informations prescription**  
Dénomination du médicament et dénomination commune  
**En toutes lettres** :- Nombre d'unités thérapeutiques de prise  
- Nombre de prises  
- Dosage  
Durée du traitement ou nombre d'unités de conditionnement
- 5 Signature du prescripteur** immédiatement sous la dernière ligne de la prescription
- 6 Numéro d'identification du lot d'ordonnances sécurisées**
- 7 Nombre de spécialités prescrites**

## **Annexe 2 - Commandes à usage professionnel de médicaments stupéfiants :**

Les médecins, chirurgiens-dentistes et les sage-femmes ne peuvent se faire délivrer et détenir pour leur usage professionnel des médicaments classés comme stupéfiants seulement dans la limite d'une provision pour soins urgents. Les commandes issues de vétérinaire sont également possibles. (167)

Les sage-femmes ne peuvent commander que des ampoules injectables de Chlorhydrate de Morphine, dosées à 10mg, dans la limite de deux ampoules par patiente. (168)

Les demandes et les prescriptions ne peuvent être exécutées que par un des pharmaciens domiciliés dans la commune du praticien ou par un pharmacien de la commune la plus proche, si la commune du praticien est dépourvue d'officine.

Le praticien déclare au conseil de l'Ordre dont il dépend le nom du pharmacien auprès duquel il s'approvisionne. Cette provision est fixée à 10 unités de prise.

La constitution de la provision à usage professionnel doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée qui indique lisiblement :

- Le nom, la qualité, le N° d'inscription à l'ordre, l'adresse et la signature du praticien ainsi que la date de rédaction de l'ordonnance ;
- La dénomination (dosage en toute lettre) et la quantité du médicament (nombre d'unité de prise en toute lettre) ;
- La mention « Usage professionnel », le prescripteur appose sa signature immédiatement après la dernière ligne ou rend inutilisable l'espace laissé entre la dernière ligne et sa signature par tout moyen approprié.

La reconstitution de la provision pourra être effectuée au vu des prescriptions d'urgence rédigées sur ordonnances sécurisées mentionnant les noms des bénéficiaires, les quantités des produits utilisés et les dates de soins.

Un relevé trimestriel indiquant le nom des praticiens, la nature et les quantités des médicaments délivrés est adressé par le pharmacien d'officine à l'ARS dont il relève. Les feuilles de commandes seront conservées par le pharmacien d'officine durant 3 ans.

## **Annexe 3 - Les substances et médicaments pouvant majorer ou entraîner une hypokaliémie et devant être employés avec une précaution maximale : (43)**

- Amphotéricine B par voie IV ; glucocorticoïdes ; diurétiques hypokaliémiants seuls ou associés ; laxatifs stimulants ; réglisse ; rhubarbe ; ricin ; tétracosactide.

## Annexe 4 - Spécificités pharmacologiques de la méthadone et conséquences cliniques : (169)

**Schéma : Spécificités pharmacologiques de la méthadone et conséquences cliniques** issus de l'article publié dans la revue *Thérapie* « améliorer la balance bénéfice risque de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques » (Frauger et al 2019)

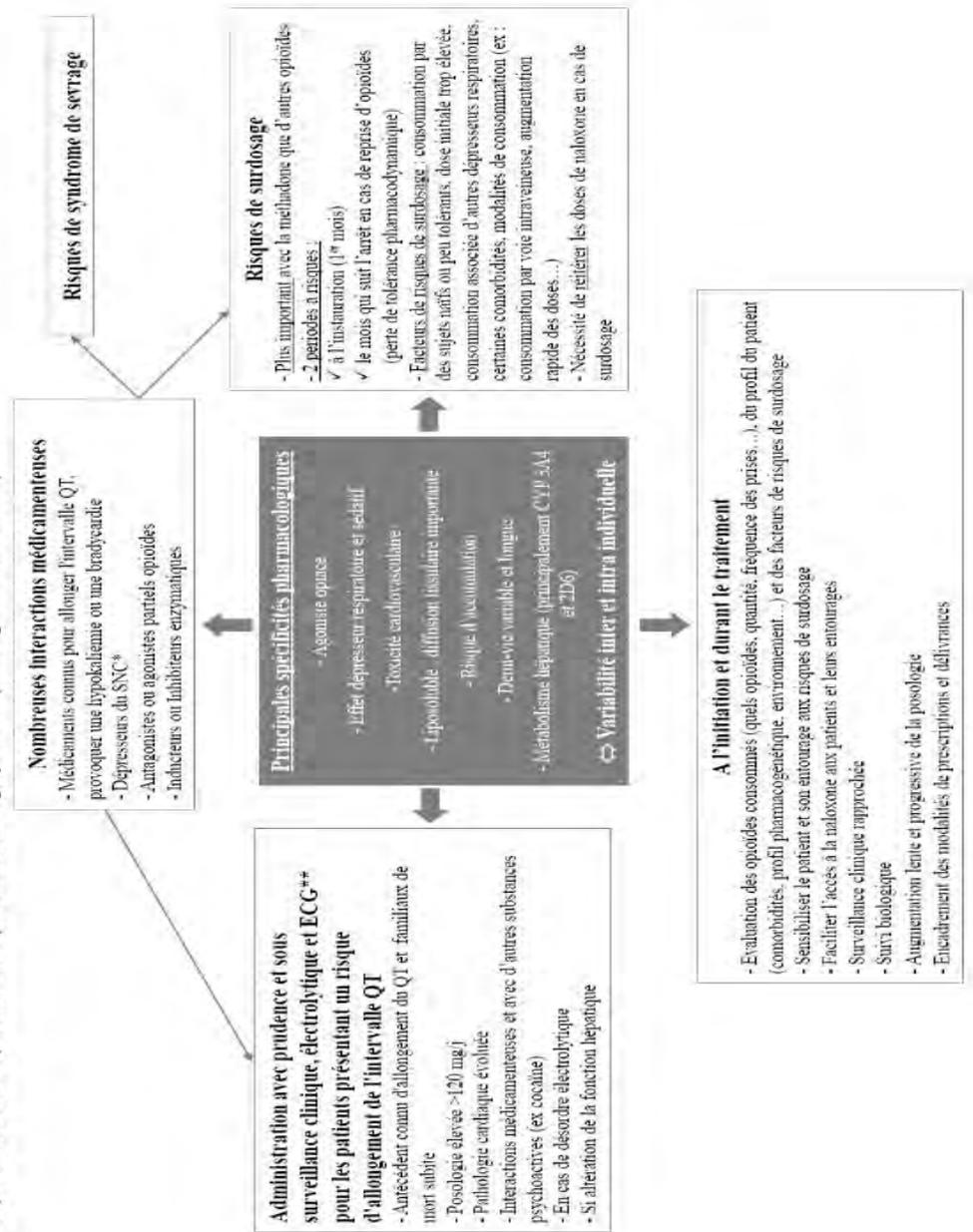
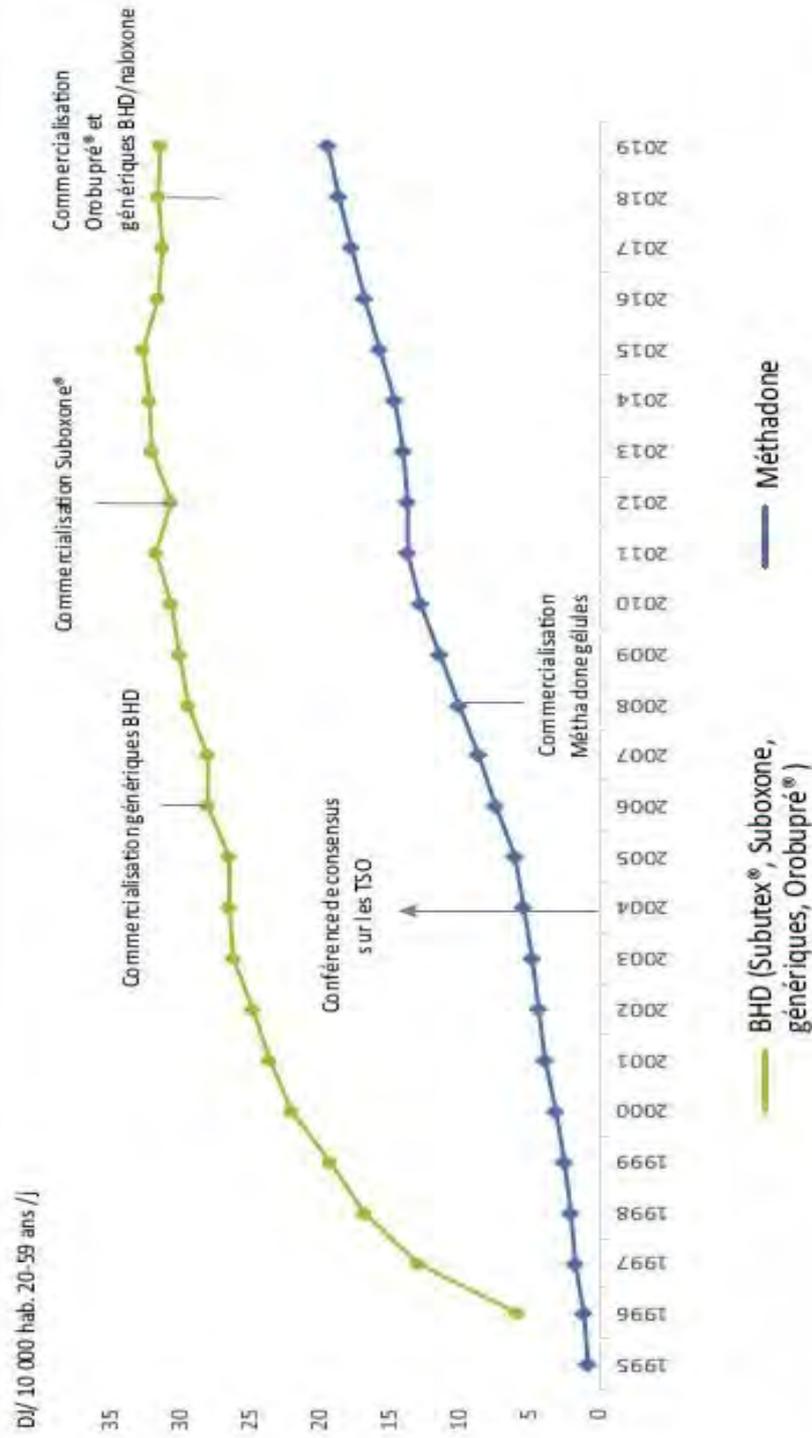


Figure 5. Consommation de BHD et de méthadone de 1995 à 2019 (Dose journalière/10 000 habitants âgés de 20 à 59 ans/j)



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

Source : Données de vente Siamois (Gers), laboratoire Bouchara-Recordati, Médic'AM, Insee

## CHARTRE de la RÉDUCTION DES RISQUES EN PHARMACIE D'OFFICINE dans le cadre d'un programme d'échange de seringues



Les signataires s'inscrivent dans une démarche de santé publique et reconnaissent que la réduction des risques a fait la preuve de son efficacité pour réduire les dommages somatiques, psychologiques et sociaux liés aux usages de produits psychoactifs, notamment en ce qui concerne la prévention des transmissions virales.

Ils s'engagent donc :

- 1 à **PERMETTRE** aux usagers de drogues l'accès gratuit au matériel stérile d'injection et aux matériels de réduction des risques liés aux autres modes de consommation selon les conditions fixées par le programme dans lequel ils s'inscrivent ;
  - 2 à **FAIRE CONNAÎTRE** l'existence du programme d'échange de seringues en pharmacie auquel ils participent auprès des usagers de drogues qui fréquentent leurs officines et leurs structures ;
  - 3 à **GARANTIR** la confidentialité, si nécessaire l'anonymat, des usagers de drogues qui le souhaitent ;
  - 4 à **ORIENTER, RENSEIGNER et INFORMER** les usagers de drogues : de manière individualisée en répondant aux demandes exprimées ou en les devançant s'ils jugent que la situation le justifie et/ou de manière collective en relayant et diffusant les messages de réduction des risques, les conseils et les guides élaborés à leur destination par les associations et les institutions ;
  - 5 à **PROMOUVOIR** le recours régulier et fréquent des usagers de drogues au dépistage des infections virales au VHC, au VHB et au VIH et, dans le cas du VHB, à **INCITER** à la vaccination ;
- et aussi,*
- 6 à **RESPONSABILISER** les usagers de drogues en leur donnant les moyens de s'approprier les outils et les méthodes permettant de réduire les risques pour eux et pour leur entourage, en expliquant notamment les principales règles à suivre pour la récupération du matériel d'injection et en valorisant leurs compétences et les bonnes pratiques qu'ils mettent déjà en œuvre ;
  - 7 à **RESPECTER** les usagers de drogues en se gardant de tout jugement et de toute discrimination, en reconnaissant leur autonomie, **tout en conservant leur libre arbitre pour évaluer les demandes des usagers et intervenir au mieux dans le respect de leurs éthiques professionnelles et des réglementations relatives à leurs professions respectives ;**
  - 8 à **COMBATTRE** les préjugés qui circulent sur les personnes qui consomment des produits psychoactifs licites ou illicites en rappelant que les produits ne sont pas l'unique cause de l'addiction, et que les individus ne doivent pas être réduits à leurs consommations et à leurs pratiques ;
  - 9 à **ASSURER** la bonne gestion des matériels d'injection stérile, en respectant les règles de qualité, d'approvisionnement, de stockage et de récupération qui ont été fixées par le programme et les textes réglementaires, en signalant tout dysfonctionnement, en faisant évoluer si nécessaire les procédures ;
  - 10 à **PARTICIPER** à l'amélioration collective du programme afin que celui-ci s'adapte aux nouvelles réalités et offre une prestation de qualité en collaborant aux évaluations internes et externes, en proposant des pistes d'amélioration, en se formant et en veillant à la formation de leurs équipes.

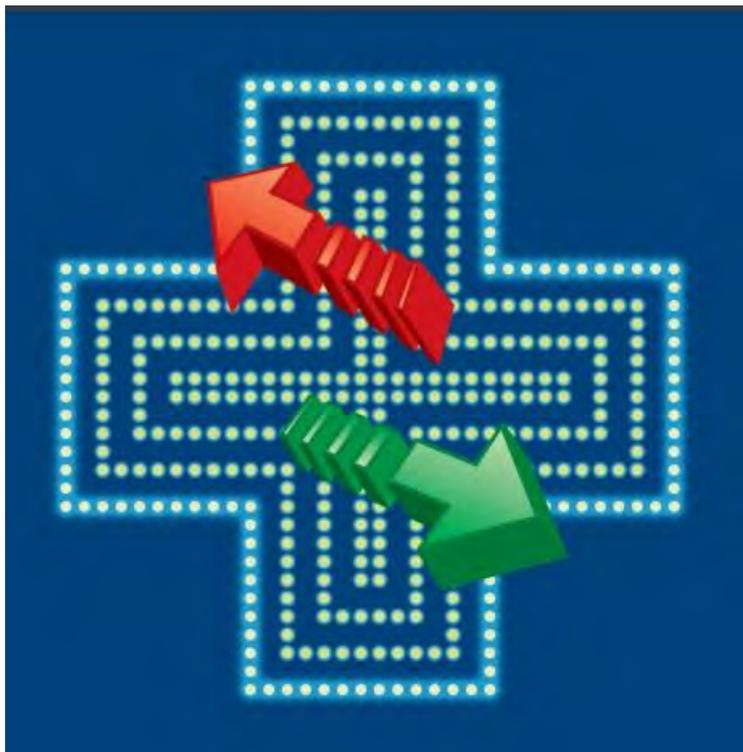
RESPONSABLE DE L'OFFICINE

RESPONSABLE DE LA STRUCTURE MÉDICO-SOCIALE

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Annexe 7 - Sticker permettant aux usagers de savoir que l'officine participe à un PESP :**



## Annexe 8 - Plaquette Addictovigilance Naloxone :



### INFORMATION DU RESEAU FRANCAIS D'ADDICTOVIGILANCE 14 AVRIL 2020 Intérêt d'une diffusion large de Naloxone

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) récence environ 70 000 décès par surdosage d'opioïdes dans le monde chaque année. Ces décès se déroulent dans 70 % des cas en présence d'un témoin. Dans ce contexte, l'OMS a encouragé les autorités de santé à mettre à disposition des personnes à risque d'overdose un antidote la naloxone. En France, la feuille de route 2019-2022 Prévenir et agir face aux surdoses d'opioïdes en souligne d'ailleurs l'importance. Cette mise à disposition s'accompagne d'un plan d'information et de formation sur les overdoses. Les décès par overdose sont évitables, la prévention repose sur une meilleure connaissance des risques et une meilleure prise en charge. A partir de juillet 2016, une forme nasale (Nalscue®) a été mise à disposition dans les services spécialisés (CAARUD, CSAPA ou service hospitalier). Depuis juin 2019, une nouvelle forme intramusculaire de naloxone (Prenoxad®) est disponible dans les services spécialisés et également en officine.

#### Ce qu'il faut savoir sur le Prenoxad®

- ❑ Prenoxad® est indiqué chez l'adulte dans le traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, caractérisés ou suspectés, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou une dépression du système nerveux central, dans l'attente d'une prise en charge par une structure médicalisée.
- ❑ **Comment l'obtenir en officine et dans les structures?** Toute commande s'effectue exclusivement auprès du dépositaire « Centre Spécialités Pharmaceutiques » (CSP) par e-mail ([commande\\_adv@csp-epl.com](mailto:commande_adv@csp-epl.com)) ou fax (04 73 69 89 43 ou 44) en y joignant un bon de commande (modèle non fourni, selon votre convenance). Pour toute demande de renseignement sur les commandes, contactez CSP (téléphone : 04 73 69 97 57). Les commandes de 2 kits ou plus sont exonérées de frais de ports.
- ❑ Le prix d'achat est de 19,00 euros HT (23,16 euros TTC), remboursé à 65 % en cas de prescription.
- ❑ **Pour recevoir le matériel éducatif (vidéo, brochures, check-list) contacter le laboratoire :** au 06 74 67 10 40 ; mail : [prenoxad@ethypharm.com](mailto:prenoxad@ethypharm.com) ; Internet : <https://www.prenoxad.fr>
- ❑ Avec chaque kit sera transmis une brochure et la carte patient
- ❑ **Contenance du kit :** Un kit → Un patient → Un seul épisode de surdosage
  - ✓ Seringue pré-remplie avec 5 doses de 0,4mg, Injection IM
  - ✓ A chaque utilisation, administrer une dose (correspond à une graduation)

Deux aiguilles à assembler (la 2<sup>ème</sup> aiguille sert si la première est endommagée)

Une notice médicament avec informations et schémas explicatifs



Une seringue (contenant 5 doses délimitées par des lignes noires)

Une boîte en plastique rigide pour le transport

#### ❑ Modalités de délivrance

- ✓ 1/ Prescription médicale facultative mais remboursée si prescription
- ✓ 2/ Nécessité de **former** l'usager/tiers à son utilisation, informer des signes de surdosage et de l'importance de contacter les secours
- ✓ 3/ Remettre au patient la brochure patient et Carte patient

#### ❑ Que faire en cas d'overdose?





### Ce qu'il faut savoir sur les opioïdes

En France, d'après le dispositif DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances), la majorité des décès liés à l'abus, implique un opioïde. La 1<sup>ère</sup> substance impliquée est la méthadone (taux de décès 8 fois plus élevé avec méthadone qu'avec buprénorphine). Les décès liés à l'abus impliquent également des antalgiques opioïdes (y compris le tramadol).

#### Les facteurs pouvant augmenter le risque de surdosage

#### Quels sont les signes de surdosage ?

- CONSCIENCE**  
 Troubles de la conscience ou forte somnolence  
 Absence de réaction
- RESPIRATION**  
 Respiration faible ou irrégulière <10 respirations par minute  
 Lèvres bleues
- PUPILLES**  
 Myosis

**Consommations associées à d'autres sédatifs et déprimeurs respiratoires**

- ✓ alcool, benzodiazépines, autres opioïdes, gabapentinoïdes (prégabaline, gabapentine) ...

**Modalités de consommation**

- ✓ Puissance pharmacologique de l'opioïde consommé,
- ✓ Voie intraveineuse, dosage important, prise occasionnelle

**FACTEURS**

**Individuels**

- ✓ Personnes dépendantes ayant une tolérance réduite (après un sevrage, sortant de prison, interruption du traitement, à l'arrêt d'un médicament de substitution aux opioïdes)
- ✓ Personnes ayant des comorbidités associées (hépatique, pulmonaire, VIH, dépression...)

**Accès au produit**

- ✓ Proche en possession d'opioïdes

#### Comment sécuriser la prescription, la délivrance des opioïdes au bénéfice du patient ?

- La mise en place d'un médicament de substitution aux opioïdes est un facteur protecteur du risque de décès. Mais, il existe **deux périodes à risque de surdosage : en début de traitement et le mois qui suit l'arrêt.**
- Ne pas banaliser la prescription** des médicaments opioïdes et **évaluer** les modalités d'utilisation par le patient :
  - ✓ Dose, voie d'administration réellement utilisées
  - ✓ Bénéfices attendus et réels
  - ✓ Effets liés à la prise : effets ressentis et effets indésirables
  - ✓ Repérer l'existence d'une tolérance, d'un mésusage (à l'aide de l'échelle POMI), d'une addiction, de facteurs de risque de surdose, de complications sanitaires, de signes de surdosage

### Rôle du pharmacien dans la diffusion de la naloxone

- Jouant un rôle considérable en santé publique, les pharmaciens sont fortement impliqués dans la veille sanitaire et dans la promotion du bon usage des médicaments opioïdes. Ils participent : 1) à sensibiliser les patients/usagers aux risques de surdosage, 2) à promouvoir l'intérêt d'une diffusion large de naloxone auprès des usagers/patients ou tiers et 3) à informer sur les modalités d'usage de naloxone.
- Des documents de formations sont disponibles sur Internet et auprès des laboratoires (en cliquant sur [Nalscue®](#), [Prenoxad®](#) et la formation en ligne « Apprendre en une heure à sauver une vie » de l'association SAFE en cliquant [ICI](#))

N'hésitez pas à nous contacter pour toute question sur les médicaments et substances psychoactives, pour toute déclaration de cas d'abus ou de pharmacodépendance



Bulletin rédigé par le Réseau Français d'Addictovigilance  
 Retrouvez votre centre d'addictovigilance sur notre site Internet à la rubrique [www.addictovigilance.fr/centres](http://www.addictovigilance.fr/centres)

## **Annexe 9 - Guide d'entretien utilisé pour la réalisation des entretiens semi-directifs :**

### **GUIDE D'ENTRETIEN :**

*Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce questionnaire dans le cadre de ma thèse d'exercice en vue du titre de Docteur en Pharmacie.*

*Je vous rappelle que cet entretien est anonyme, que vous pouvez ne pas répondre à une question ainsi que décider d'arrêter l'entretien à tout moment si vous le souhaitez.*

- 1- Souhaitez-vous me parler de l'origine de votre addiction ?
- 2- Comment votre MSO a été mis en place ?
- 3- Depuis combien de temps suivez-vous un MSO ?
- 4- Selon vous, votre traitement actuel vous permet-il de vous sentir équilibré vis-à-vis de votre addiction ?
- 5- Lors de la délivrance de votre traitement, le pharmacien vous pose-t-il des questions concernant le bon déroulement du traitement ?
  - a. Si oui, est-ce que cela vous permet de mieux suivre votre traitement ?
  - b. Si non, souhaiteriez-vous que votre pharmacien s'implique plus ?
- 6- Trouvez-vous que le rapport avec votre pharmacien est bon ?
  - a. Si oui, décrivez brièvement pour quelles raisons.
  - b. Si non, qu'attendez-vous de plus de votre pharmacien ?
- 7- Avez-vous des problèmes de polyconsommation malgré votre MSO ?
  - a. Si oui, parlez-vous en à votre pharmacien ?
    - i. Dans le cas contraire, pour quelles raisons n'en parlez-vous pas ?
- 8- Demanderiez-vous conseil à votre pharmacien sur les manières de s'injecter/prendre un « produit » en toute sécurité/mélanger des substances (légal, illégal ou les deux) ?
  - a. Si oui, expliquez pourquoi vous vous adresseriez à votre pharmacien.
  - b. Si non, pour quelles raisons ? (peur d'être jugé/stigmatisé ? manque de confiance ? manque de compétence ?)
- 9- Pensez-vous que votre pharmacien peut être d'une aide précieuse au bon déroulement de votre traitement et de votre sevrage ?
- 10- Avez-vous ressenti des difficultés à vous procurer votre traitement depuis la pandémie COVID-19 ?
  - a. Si oui, quelles ont été les difficultés rencontrées ?
  - b. Si non, qu'est-ce qui vous a permis de poursuivre votre traitement dans de bonnes conditions ?
- 11- Avez-vous trouvé cet entretien utile/intéressant ?
  - a. Si oui, pour quelles raisons ?
  - b. Si non, pour quelles raisons ?
- 12- Souhaiteriez-vous que ce type d'entretien soit reconduit dans le temps afin d'évaluer le bon déroulement de votre traitement, le suivi de votre pathologie, des renseignements sur l'usage des substances ou une quelconque autre raison ?
  - a. Si oui, à quelle fréquence ? Pour quelles raisons ?
  - b. Si non, pour quelles raisons ?
- 13- Quel est votre genre (masculin/féminin) ?
- 14- Quel âge avez-vous ?
- 15- À quelle catégorie socio-économique appartenez-vous (d'après la nomenclature européenne ESeG ci-dessous) ?

**ESeG, Classification socio-économique européenne :**  
**groupes (niveau agrégé) et sous-groupes (niveau détaillé) (version susceptible de quelques modifications)**  
ESeG 2014, basée sur la CITP (= Isco 2008) et le statut d'emploi (e=salarié/se=non-salarié)

**1. Cadres dirigeants**

- 1.1 Chefs d'entreprises, hors hôtellerie, restauration, commerce
- 1,2 Chefs d'entreprises, hôtellerie, restauration, commerce
- 1.3 Cadres dirigeants salariés, hors hôtellerie, restauration, commerce
- 1,4 Cadres dirigeants et gérants, hôtellerie, restauration, commerce

**2. Professions intellectuelles et scientifiques**

- 2.1 Ingénieurs et spécialistes des sciences, des techniques, des technologies de l'information et des communications
- 2.2 Médecins et professionnels de santé
- 2.3 Cadres administratifs, financiers et commerciaux
- 2.4 Professionnels de la justice, des sciences sociales et de la culture
- 2.5 Enseignants et professionnels de l'enseignement

**3. Professions intermédiaires salariées**

- 3.1 Professions intermédiaires des sciences, des techniques, des technologies de l'information et des communications
- 3.2 Professions intermédiaires salariées de la santé
- 3.3 Professions intermédiaires de finance, vente et administration
- 3.4 Professions intermédiaires des services juridiques, des services sociaux et assimilés
- 3,5 Sous-officiers des forces armées

**4 Petits entrepreneurs (non-salariés)**

- 4.1 Exploitants agricoles
- 4.2 Commerçants et assimilés
- 4.3 Artisans

**5 Employés qualifiés**

- 5.1 Employés de bureau et assimilés
- 5.2 Employés de réception, guichetiers et assimilés
- 5.3 Aides-soignants, gardes d'enfants et aides-enseignants
- 5.4 Personnels des services de protection et de sécurité et des armées

**6, Ouvriers qualifiés salariés**

- 6.1 Ouvriers qualifiés de la construction, sauf électriciens
- 6.2 Ouvriers qualifiés de l'alimentation, du travail sur bois, de l'habillement
- 6.3 Ouvriers qualifiés de la métallurgie, de la construction mécanique, de l'imprimerie, de l'électricité et de l'électronique
- 6.4 Conducteurs de machines et d'installations fixes, ouvriers qualifiés de l'assemblage
- 6.5 Conducteurs de véhicules et de matériels et engins mobiles

**7. Professions salariées peu qualifiées**

- 7.1 Personnels de services et employés de commerces
- 7.2 Ouvriers peu qualifiés et manœuvres
- 7.3 Agents d'entretien
- 7.4 Ouvriers agricoles

**8. Retraités et personnes hors du marché du travail de 65 ans ou plus**

- 8.1 Cadres dirigeants retraités
- 8.2 Retraités des professions intellectuelles et scientifiques
- 8.3 Retraités des professions intermédiaires salariées
- 8.4 Petits entrepreneurs retraités
- 8.5 Employés qualifiés retraités
- 8.6 Ouvriers qualifiés retraités
- 8.7 Salariés peu qualifiés retraités
- 8.8 Autres personnes de 65 ans et plus, hors du marché du travail

**9. Autres personnes sans emploi**

- 9.1 Étudiants
- 9.2 personnes handicapées inaptes de moins de 65 ans
- 9.3 Chômeurs non classés dans une autre catégorie
- 9.4 Autres personnes hors du marché du travail et de moins de 65 ans

*Je vous remercie pour votre participation à cet entretien et de m'avoir exprimé votre confiance.*

**Annexe 10 - Affiche exposée au CAARUD Intermède afin de diffuser mon étude aux usagers de drogues et susciter à la participation :**

USAGERS SOUS  
MÉDICAMENTS  
SUBSTITUTIFS AUX  
OPIACÉS (SUBUTEX® ;  
MÉTHADONE®) : VOS  
RESSENTIS ET VOS AVIS  
SUR LA PRISE EN  
CHARGE EN PHARMACIE  
COMPTENT !

ENTRETIENS ANONYMES ET  
CONFIDENTIELS DE 30 MINUTES  
AVEC UN PHARMACIEN D'OFFICINE  
(DANS LE CADRE DE LA RÉALISATION  
DE SA THÈSE)

Contact : [jeremy.casanava@univ-tlse3.fr](mailto:jeremy.casanava@univ-tlse3.fr)



## **Annexe 11 - Note d'information pour les participants à l'étude qualitative :**



### **APPEL À PARTICIPER À UNE ÉTUDE**

**« Vécus et représentations des patients sous médicaments de substitution de la dépendance opioïde dans leur prise en charge à l'officine : une étude qualitative par entretiens semi-directifs »**

**Faculté de pharmacie de Toulouse – Université de Toulouse III Paul Sabatier**

### **NOTE D'INFORMATION POUR LES PARTICIPANTS**

Madame, Monsieur,

Vous êtes invité(e) à participer à une étude :

- menée par. Jérémy CASANAVA dans le cadre de sa thèse d'exercice en vue de l'obtention du titre de Docteur en pharmacie à la faculté de pharmacie de Toulouse.

Le présent document décrit l'étude à laquelle il vous est proposé de participer et répond aux questions que vous êtes susceptible de vous poser à partir des informations actuellement disponibles.

Avant de choisir d'y participer ou non, il est important que vous preniez connaissance du but de cette étude et de ce qu'elle implique.

#### **1) Pourquoi vous propose-t-on de participer à cette étude ?**

Cette étude vous est proposée car vous êtes majeur et prenez actuellement un médicament de substitution de la dépendance opioïde, (MSO), qui est, ou a été pendant un temps, dispensé par une pharmacie d'officine.

#### **2) Quels sont les objectifs de l'étude ?**

L'objectif principal de cette étude est de recueillir votre vécu, décrire vos ressentis et perceptions lors de votre prise en charge pendant votre traitement par MSO par le pharmacien d'officine. Il s'agit d'une étude qualitative de recueil d'informations, utilisant un entretien semi-directif.

#### **3) Quels sont les bénéfices attendus de votre participation à l'étude ?**

Vous donnez la parole concernant la perception de votre prise en charge en tant que patient. Participer à une étude soucieuse de questionner, voire amener à l'amélioration de la pratique des pharmaciens d'officine vis-à-vis des patients sous MSO.

#### **4) Votre participation à l'étude comporte-t-elle des risques et/ou des contraintes particulières ?**

La participation à cette étude ne comporte aucun risque, les données seront anonymes. Vous êtes seul à décider de votre participation et pouvez décider à tout moment de quitter cette étude. Vous pouvez également décider de ne pas répondre aux questions posées si vous ne souhaitez pas y répondre.

#### **5) Comment va se dérouler l'étude ?**

L'étude se déroulera sous la forme d'un entretien semi-directif de 30 à 45 minutes dans un espace confidentiel sur le lieu d'exercice de Jérémy CASANAVA (Pharmacie [REDACTED]) ou au CAARUD ([REDACTED]), à une date et heure préalablement définies ensemble.

Les données seront anonymisées et recueillies sous forme de prise de notes instantanée sur papier. Votre rôle sera de participer à cet entretien en répondant aux questions (de votre choix) préalablement définies par un guide d'entretien qui vous sera présenté au début de l'entretien sous format papier. Les entretiens pourront être proposés jusqu'au 12 septembre 2021.

#### **6) Quels sont vos droits en tant que participant à la recherche ?**

Vous êtes totalement libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude sans avoir à vous justifier, et sans que cela n'entraîne de conséquence pour vous, ni pour votre prise en charge habituelle par votre professionnel de santé.

Vous disposez du temps que vous estimez nécessaire pour prendre votre décision.

En cas d'acceptation, vous pourrez à tout moment revenir sur votre décision, sans nous en préciser la raison. en contactant la pharmacie [REDACTED] où travaille le responsable de l'étude (Jérémy CASANAVA, [REDACTED]) ou par simple courriel adressé à [jeremy.casanava@univ-tlse3.fr](mailto:j Jeremy.casanava@univ-tlse3.fr).

### 7) Cette étude implique-t-elle un traitement de vos données à caractère personnel ?

Votre participation implique la réalisation d'un traitement de données à caractère personnel à partir des informations qui vous concernent et qui seront produites dans le cadre de cette étude.

Ce traitement poursuit une finalité de recherche scientifique et a pour base légale l'exécution d'une mission d'intérêt public (art. 6.1.e du Règlement général sur la protection des données).

- Le responsable de traitement est l'Université Toulouse III- Paul Sabatier .

### 8) Quels sont vos droits à l'égard de vos données à caractère personnel ?

Vous pouvez accéder aux données vous concernant ou demander leur effacement au cours de l'entretien. Vous disposez également d'un droit d'opposition, d'un droit de rectification et d'un droit à la limitation du traitement de vos données.

Pour exercer ces droits ou poser des questions au sujet de cette recherche, vous pouvez vous adresser directement à l'investigateur principal de l'étude (**Jérémy CASANAVA**) pendant l'entretien ou en amont. Une réponse vous sera apportée immédiatement.

Si vous estimez, après nous avoir contactés, que vos droits « Informatique et Libertés » ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL ([www.cnil.fr](http://www.cnil.fr)).

### 9) Comment sont gérées vos données personnelles ?

Dans le cadre de cette étude, les informations suivantes sont collectées et analysées :

- *Age, genre, lieu de l'entretien (pharmacie [REDACTED] ou CAARUD [REDACTED])*
- *Vie personnelle (habitudes de vie)*
- *Vie professionnelle (situation socio-économique)*
- *Données concernant la santé*
- *Consommation de tabac, alcool ou drogues*

Ces données sont traitées par :

- Le responsable de l'étude (. Jérémy CASANAVA) et son maître de thèse (. Camille PONTÉ)

Pour garantir la sécurité et la confidentialité de vos données, les mesures suivantes sont mises en place :

- Absence de donnée permettant de vous identifier

Une fois l'étude terminée, seules les données non-identifiantes seront intégrées aux résultats de la recherche afin d'empêcher toute réidentification des personnes concernées.

Cette note d'information vous appartient et vous pouvez la communiquer et en parler à votre médecin traitant et/ou à vos proches pour avis.

Nous vous remercions, Madame, Monsieur, de votre participation.

#### Contacts :

Investigateur principal : Mr. Jérémy CASANAVA  
Coordonnées : [jeremy.casanava@univ-tlse3.fr](mailto:jeremy.casanava@univ-tlse3.fr)

Coordinateur de la recherche : Dr. Camille PONTÉ  
Coordonnées : [ponte.c@chu-toulouse.fr](mailto:ponte.c@chu-toulouse.fr)

## Annexe 12 - Résultat de l'analyse de risque concernant le traitement des données de l'étude :

# Risques

## Vue d'ensemble des risques

### Impacts potentiels

Aucun : données anonymes

### Menaces

Vol des questionnaires

Perte des questionnaires

Accès illégitime aux données

### Sources

Source humaine

### Mesures

Sécurité physique

Anonymisation

Accès illégitime à des données

Gravité : Limitée

Vraisemblance : Limitée

Modification non désirées de données

Gravité : Limitée

Vraisemblance : Limitée

Disparition de données

Gravité : Limitée

Vraisemblance : Limitée

## IX. Bibliographie

1. Wojciechowski JB. Pratiques médicales et usages de drogues : linéaments de la construction d'un champ. *Psychotropes*. 2005 ;11(3-4) :179-207.
2. OFDT Rapport Substitution aux Opiacés - 1996 à 2001 [Internet]. [cité 21 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/epfxofj6.pdf>
3. Steffen M. Bergeron Henri, L'État et la toxicomanie. Histoire d'une singularité française. *Rev Fr Sociol.* :5.
4. Simmat-Durant (L) et autres, L'utilisateur de stupéfiants entre répression et soins, la mise en œuvre de la loi 1970 (1998).pdf.
5. Historique de l'hôpital et des soins aux usagers de drogues | Hôpital Marmottan [Internet]. [cité 22 mars 2022]. Disponible sur : [https://www.hopital-marmottan.fr/wordpress/?page\\_id=2975](https://www.hopital-marmottan.fr/wordpress/?page_id=2975)
6. 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. 72-200 mars 13, 1972.
7. Hachet P. Chapitre 15. Une secte pour les toxicomanes : Le Patriarce. In : *Psychologue dans un service d'aide aux toxicomanes* [Internet]. Toulouse : Érès ; 2002. p. 135-8. (Pratiques du champ social). Disponible sur : <https://www.cairn.info/psychologue-dans-un-service-d-aide-aux-toxicomanes--9782749200774-p-135.htm>
8. Simone Veil avait initié le droit à la réduction des risques infectieux et œuvré contre les ravages du sida [Internet]. VIDAL. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/21670-simone-veil-avait-initie-le-droit-a-la-reduction-des-risques-infectieux-et-oeuvre-contre-les-ravages-du-sida.html>
9. ministère des Affaires sociales de la santé et de la ville, DGS D générale de la santé, GIRARD JF, ministère des Affaires sociales, de la santé et de la ville. Circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants aux opiacés : Circulaire dite « Girard ». 1995.
10. DOLE VP, NYSWANDER ME, KREEK MJ. Narcotic Blockade. *Arch Intern Med*. 1 oct. 1966 ;118(4) :304-9.
11. MONTASTRUC (J.), Synthèse des données scientifiques sur l'utilisation des sulfates de morphine dans le traitement des personnes dépendantes des opiacés, Direction générale de la santé, ministère de la Santé, Paris, 2001. [Internet]. [cité 30 mars 2022]. Disponible sur : [https://bdoc.ofdt.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=12574](https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=12574)
12. Bergeron H. L'État et la Toxicomanie Histoire d'une singularité française. Paris cedex 14 (Humensis 170 bis, boulevard du Montparnasse 75680) : Presses Universitaires de France ; 1999. 402 p. (Sociologies).
13. plan\_triennal1999-2001.pdf [Internet]. [cité 5 avr. 2022]. Disponible sur : [https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan\\_triennal1999-2001.pdf](https://www.drogues.gouv.fr/sites/drogues.gouv.fr/files/atoms/files/plan_triennal1999-2001.pdf)

14. sociales M du travail et des affaires, 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.
15. FFA [Internet]. [cité 5 avr. 2022]. Disponible sur : [http://www.addictologie.org/spip.php?page=sanstitre&id\\_rubrique=2](http://www.addictologie.org/spip.php?page=sanstitre&id_rubrique=2)
16. Rapport national OFDT 2008 - OFDT [Internet]. [cité 5 avr. 2022]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-nationaux/rapport-national-ofdt-2008/>
17. Daulouède JP. Traitement de l'addiction, succès et challenges. :5.
18. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Presse Médicale. oct. 2004 ;33(18) :41-7.
19. (RO) Plan gouvernemental de lutte contre les drogues IV.indd. 2017 2013 ;121.
20. Les traitements de substitution aux opiacés : données récentes - Tendances 94 - octobre 2014 - OFDT [Internet]. [cité 5 avr. 2022]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-traitements-de-substitution-aux-opiaces-donnees-recentes-tendances-94-octobre-2014/>
21. Plan national de mobilisation contre les addictions 2018-2022 [Internet]. [cité 5 avr. 2022]. Disponible sur : <https://www.drogues.gouv.fr/la-mildeca/le-plan-gouvernemental/mobilisation-2018-2022>
22. Meddispar - Critères [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Criteres#nav-buttons>
23. Meddispar - Détention [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Detention#nav-buttons>
24. Meddispar - 3400934004155 - CHLORHYDRATE DE MÉTHADONE ASSISTANCE PUBLIQUE - HÔPITAUX DE PARIS [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Medicaments/CHLORHYDRATE-DE-METHADONE-ASSISTANCE-PUBLIQUE-HOPITAUX-DE-PARIS-40-B-1>
25. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>
26. Meddispar - 3400937914918 - METHADONE AP-HP [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : [http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-20-B-7/\(type\)/letter/\(value\)/M/\(cip\)/3400937914918](http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-20-B-7/(type)/letter/(value)/M/(cip)/3400937914918)
27. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>

28. Meddispar - Délivrance par procédure exceptionnelle d'une boîte supplémentaire [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Delivrance-par-procedure-exceptionnelle-d-une-boite-supplementaire#nav-buttons>
  
29. [Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+médicaments+de+substitution+aux+opiacés.pdf](http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/376626/1813620/version/1/file/Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+m%C3%A9dicaments+de+substitution+aux+opiac%C3%A9s.pdf) [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/376626/1813620/version/1/file/Recommandations+ordinales++prescription+et+dispensation+des+m%C3%A9dicaments+de+substitution+aux+opiac%C3%A9s.pdf>
  
30. Meddispar - Transcriptions et enregistrements [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Transcriptions-et-enregistrements#nav-buttons>
  
31. Meddispar - Comptabilité [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Comptabilite#nav-buttons>
  
32. Meddispar - Destruction [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Destruction#nav-buttons>
  
33. Meddispar - 3400933944421 - SUBUTEX [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/\(type\)/name/\(value\)/subutex/\(cip\)/3400933944421#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/(type)/name/(value)/subutex/(cip)/3400933944421#nav-buttons)
  
34. Meddispar - 3400937761550 - SUBOXONE [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-8-B-7/\(type\)/letter/\(value\)/S/\(cip\)/3400937761550](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBOXONE-8-B-7/(type)/letter/(value)/S/(cip)/3400937761550)
  
35. Médicaments à marge thérapeutique étroite : conditions d'exclusion de la substitution par le pharmacien - Communications - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Medicaments-a-marge-therapeutique-etroite-conditions-d-exclusion-de-la-substitution-par-le-pharmacien>
  
36. Légifrance - Publications officielles - Journal officiel - JORF n° 0068 du 20/03/2012 [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=VnBrxMDSbInpvFim-tnd4z87ciU-LSNug9vaT-wWOVU=>
  
37. Chevalier C, Nguyen A. Approche globale du traitement de substitution aux opioïdes. Actual Pharm. oct. 2017 ;56(569) :23-30.
  
38. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. mars 2008 ;11(2 Suppl.): S133-153.
  
39. Kreek MJ, Borg L, Ducat E, Ray B. Pharmacotherapy in the Treatment of Addiction: Methadone. J Addict Dis. avr. 2010 ;29(2) :200-16.

40. Maldonado R. Le système opioïde endogène et l'addiction aux drogues. *Ann Pharm Fr.* janv. 2010 ;68(1) :3-11.
41. Corso C. Le potentiel de dépendance de la buprénorphine : revue bibliographique. 1998 ;159.
42. Pharmacologie : Des cibles à la thérapeutique Ed. 4 - ScholarVox Université de Toulouse [Internet]. [cité 8 avr. 2022]. Disponible sur : <https://univ--toulouse-scholarvox-com-s.docadis.univ-tlse3.fr/reader/docid/88870364/page/421>
43. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 20 mg, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 8 avr. 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63009443&typedoc=R>
44. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med.* 2016 ;67 :433-51.
45. Crowley NA, Kash TL. Kappa Opioid Receptor Signaling in the Brain: Circuitry and Implications for Treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1 oct. 2015 ;62 :51-60.
46. Résumé des caractéristiques du produit - SUBUTEX 8 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 avr. 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68945058&typedoc=R#RcpPropPharmacodynamiques>
47. Pinson A. Place de la buprénorphine dans la prise en charge de la douleur en soins palliatifs : revue systématique de la littérature. 4 déc. 2020 ;66.
48. Craving | Mildeca [Internet]. [cité 9 avr. 2022]. Disponible sur : <https://www.drogues.gouv.fr/taxonomy/term/492>
49. Masson E. Méthadone : de la pharmacocinétique à la pharmacologie clinique [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 9 avr. 2022]. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/137576/methadone-de-la-pharmacocinetique-a-la-pharmacolo>
50. Ferrari A, Coccia C, Bertolini A, Sternieri E. Methadone—metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res.* déc. 2004 ;50(6) :551-9.
51. Tableau Cytochrome P450 - Hôpitaux Genève [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur : [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf)
52. Campbell SD, Crafford A, Williamson BL, Kharasch ED. The Mechanism of Autoinduction of Methadone N-demethylation in Human Hepatocytes. *Anesth Analg.* juill. 2013 ;117(1) :10.1213/ANE.0b013e3182918252.
53. BIP Occitanie 2018 - Variabilité interindividuelle polymorphisme génétique 2D6 [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur :

[https://www.bip31.fr/bip/BIP%20Occitanie%202018,%202025,%20\(1\),%201%20-%2024.pdf](https://www.bip31.fr/bip/BIP%20Occitanie%202018,%202025,%20(1),%201%20-%2024.pdf)

54. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: Clinical Pharmacokinetics in the Treatment of Opioid Dependence. Clin Pharmacokinet. 2005 ;44(7) :661-80.
55. Chiang C. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. Drug Alcohol Depend. mai 2003 ;70(2) : S39-47.
56. Fiche info - SUBOXONE 8 mg/2 mg, comprimé sublingual - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64381336#>
57. Résumé des caractéristiques du produit - PRENOXAD 0,91 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62968616&typedoc=R#RcpPropPharmacocinetiques>
58. Impact des opioïdes sur les fonctions hypothalamiques [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/26262.pdf>
59. Makunts T, U A, Atayee RS, Abagyan R. Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone in contrast to other opioids. Sci Rep. déc. 2019 ;9(1) :12490.
60. boss. Hypoglycémie, un effet indésirable du tramadol de plus en plus documenté [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2019 [cité 7 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/hypoglycemie-un-effet-indesirable-du-tramadol-de-plus-en-plus-documente/>
61. SyndromeSerotoninergique\_FR\_fr\_EMG\_ORPHA43116.pdf [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeSerotoninergique\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA43116.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeSerotoninergique_FR_fr_EMG_ORPHA43116.pdf)
62. RESERVES IUTD. Orphanet : Syndrome sérotoninergique [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Expert=43116&Lng=FR](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=43116&Lng=FR)
63. Guide - Les effets indésirables de la méthadone [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur : [http://www.cran.qc.ca/sites/default/files/effets\\_secondaires\\_methadone.pdf](http://www.cran.qc.ca/sites/default/files/effets_secondaires_methadone.pdf)
64. Shulman M, Wai JM, Nunes EV. Buprenorphine Treatment for Opioid Use Disorder: An Overview. CNS Drugs. juin 2019 ;33(6) :567-80.
65. Baldo BA. Toxicities of opioid analgesics: respiratory depression, histamine release, hemodynamic changes, hypersensitivity, serotonin toxicity. Arch Toxicol. août 2021 ;95(8) :2627-42.

66. Iléus - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/abdomen-aigu-et-chirurgie-digestive/il%C3%A9us>
67. La naltrexone et le nalméfène pour les patients dépendants à l'alcool [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur : [https://www.cochrane.org/fr/CD001867/ADDICTN\\_la-naltrexone-et-le-nalmefene-pour-les-patients-dependants-lalcool](https://www.cochrane.org/fr/CD001867/ADDICTN_la-naltrexone-et-le-nalmefene-pour-les-patients-dependants-lalcool)
68. Wilquin DM, Robinet S. Interactions médicamenteuses avec la méthadone et implications pratiques. :6.
69. Taboulet P. Intervalle QT. 1. Mesure [Internet]. e-cardiogram. 2019 [cité 9 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.e-cardiogram.com/intervalle-qt-1-generalites/>
70. 20201013-rapport-methadone-ceip-novembre-2019.pdf [Internet]. [cité 6 juill. 2022]. Disponible sur : <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2022/05/20201013-rapport-methadone-ceip-novembre-2019.pdf>
71. Gillman PK. Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. Br J Anaesth. oct. 2005 ;95(4) :434-41.
72. SyndromeSerotoninergique\_FR\_fr\_EMG\_ORPHA43116.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeSerotoninergique\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA43116.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeSerotoninergique_FR_fr_EMG_ORPHA43116.pdf)
73. McCance-Katz EF, Sullivan L, Nallani S. Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and other Frequently Prescribed Medications: A Review. Am J Addict. 2010 ;19(1) :4-16.
74. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Presse Médicale. oct. 2004 ;33(18) :41-7.
75. Fiche-Reperes-Classifications-conduites-addictives.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur : <https://addictions-france.org/datafolder/uploads/2021/02/Fiche-Reperes-Classifications-conduites-addictives.pdf>
76. Cours-DIU-addiction-opioides.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur : <http://www.addictauvergne.fr/addictauvergne/wp-content/uploads/2014/05/Cours-DIU-addiction-opioides.pdf>
77. Guide-pratique-daide-à-la-PEC-TSO.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur : <https://feditobxl.be/site/wp-content/uploads/2020/04/Guide-pratique-daide-%C3%A0-la-PEC-TSO.pdf>
78. Accueil [Internet]. Cran. 2016 [cité 30 mai 2022]. Disponible sur : <http://www.cran.qc.ca/fr/cran-centre-dexpertise/accueil>
79. Places respectives de la méthadone, de la buprénorphine et de l'association buprénorphine-naloxone [Internet]. [cité 15 juin 2022]. Disponible sur :

<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>

80. Résumé des caractéristiques du produit - METHADONE AP-HP 1,33 mg/ml, sirop - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 21 juin 2022]. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67255773&typedoc=R#HautDePage>
81. Instauration du traitement et adaptation de la posologie de méthadone dans le traitement de substitution opiacée [Internet]. [cité 21 juin 2022]. Disponible sur : <https://rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/penser-ensemble-les-prises-en-charge/therapeutiques/substitut-methadone/743-instauraton-du-traitement-et-adaptation-de-la-posologie-de-methadone-dans-le-traitement-de-substitution-opiacee.html>
82. Prescription de méthadone [Internet]. ADDICTOHUG. 2018 [cité 21 juin 2022]. Disponible sur : <https://pro.addictohug.ch/methadone/>
83. médicale (Inserm) | national de la santé et de la recherche. Médicaments psychotropes : Consommations et pharmacodépendances. Collect Expert Collect Inserm [Internet]. 2012 [cité 28 juin 2022] ; Disponible sur : <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/2072>
84. Information de sécurité - Décès d'enfants suite à l'ingestion a - ANSM [Internet]. [cité 30 juin 2022]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/deces-denfants-suite-a-lingestion-accidentelle-de-methadone-rappels-des-regles-de-bon-usage>
85. Mésusage - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 3 juill. 2022]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/mesusage>
86. boss. Mésusage médicamenteux [Internet]. RESEAU FRANCAIS DES CENTRES REGIONAUX DE PHARMACOVIGILANCE. 2020 [cité 3 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.rfcrpv.fr/mesusage-medicamenteux/>
87. Rigg KK, Ibañez GE. Motivations for non-medical prescription drug use: A mixed methods analysis. J Subst Abuse Treat. 1 oct. 2010 ;39(3) :236-47.
88. Vidal-Trecañ G, Varescon I, Nabet N, Boissonnas A. Intravenous use of prescribed sublingual buprenorphine tablets by drug users receiving maintenance therapy in France. Drug Alcohol Depend. 1 mars 2003 ;69(2) :175-81.
89. Brisacier AC. Mise à jour septembre 2020. :21.
90. Costes JM. Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 : vus au travers du dispositif TREND. Saint-Denis-La Plaine : OFDT ; 2010.

91. Un autre regard sur les médicaments de substitution [Internet]. [cité 28 juin 2022]. Disponible sur : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/therapeutiques/substitution-mso/495-un-autre-regard-sur-les-medicaments-de-substitution.html>
92. OROBUPRE 8 mg lyoph oral [Internet]. VIDAL. [cité 11 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/orobupre-8-mg-lyoph-oral-187798.html>
93. BUVIDAL 24 mg sol inj à libération prolongée [Internet]. VIDAL. [cité 11 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/buvidal-24-mg-sol-inj-a-liberation-prolongee-197369.html>
94. Robinet S, Benslimane M, Lançon PC, Lopez DR, de BERNARDIS DE. Buprénorphine, de nouvelles formes arrivent à la conquête de Bupréland !! :11.
95. naloxone-fichememo-usagers-maj\_janv\_2022.pdf [Internet]. [cité 11 juill. 2022]. Disponible sur : [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/naloxone-fichememo-usagers-maj\\_janv\\_2022.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/naloxone-fichememo-usagers-maj_janv_2022.pdf)
96. Flyer\_FedAddiction\_naloxone.pdf [Internet]. [cité 11 juill. 2022]. Disponible sur : [https://naloxone.tagalis.com/Document/Flyer\\_FedAddiction\\_naloxone.pdf](https://naloxone.tagalis.com/Document/Flyer_FedAddiction_naloxone.pdf)
97. Canada H. About the Good Samaritan Drug Overdose Act [Internet]. 2017 [cité 11 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/opioids/about-good-samaritan-drug-overdose-act.html>
98. Plaquette-DRAMÉS-2019.pdf [Internet]. [cité 12 juill. 2022]. Disponible sur : <https://addictovigilance.fr/wp-content/uploads/2021/08/Plaquette-DRAMÉS-2019.pdf>
99. Michot I. Julien Morel d'Arleux Coordination : Julie-Emilie Adès Maquette : Frédérique Million Documentation : 2019 ;8.
100. Méthadone et grossesse : revue récente de la littérature [Internet]. [cité 6 avr. 2022]. Disponible sur : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/contextes-de-vulnerabilite/grossesse/215-methadone-et-grossesse-revue-recente-de-la-litterature.html>
101. TSO en France - Données Récentes (2014) - OFDT [Internet]. [cité 12 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxabua.pdf>
102. Lejeune C, Simmat-Durand L. Enquête sur les femmes enceintes substituées à la méthadone ou à la buprénorphine haut dosage et caractéristiques de leurs nouveau-nés. :144.
103. CRAT - Fiche Méthadone [Internet]. [cité 12 juill. 2022]. Disponible sur : [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=474](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=474)
104. CRAT - Fiche Buprénorphine [Internet]. [cité 6 avr. 2022]. Disponible sur : [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=47](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=47)

105. Davy P. Grossesses et naissances sous traitement de substitution aux opiacés : étude rétrospective descriptive menée du 01/01/2010 au 31/05/2012 dans les établissements d'un réseau de périnatalité. :63.
106. Traitements d'entretien pour les femmes enceintes dépendantes aux opiacés [Internet]. [cité 12 juill. 2022]. Disponible sur : [https://www.cochrane.org/fr/CD006318/ADDICTN\\_traitements-dentretien-pour-les-femmes-enceintes-dependantes-aux-opiaces](https://www.cochrane.org/fr/CD006318/ADDICTN_traitements-dentretien-pour-les-femmes-enceintes-dependantes-aux-opiaces)
107. Recommandations Dépendance aux opiacés (traitement de substitution) [Internet]. VIDAL. [cité 12 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/dependance-aux-opiaces-traitement-de-substitution-1696.html>
108. 59-SD-DE-SEVRAGE-NNE-de-mère-toxicomane-Validé-11-09-07.pdf [Internet]. [cité 12 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.aurore-perinat.org/wp-content/uploads/2017/09/59-SD-DE-SEVRAGE-NNE-de-m%c3%a8re-toxicomane-Valid%c3%a9-11-09-07.pdf>
109. TRÉMULATION : Définition de TRÉMULATION [Internet]. [cité 12 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/definition/tr%C3%A9mulation>
110. EXCORIATION : Définition de EXCORIATION [Internet]. [cité 12 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.cnrtl.fr/definition/excoriation>
111. Conséquences Sanitaires et Réduction des risques - Rapport national 2015 [Internet]. [cité 13 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/Worbook2015ConsequenceSanitaire.pdf>
112. Hépatite C [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatite-c>
113. Hépatites B et D [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/hepatites-virales/hepatites-b-et-d>
114. VIH/sida [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-sexuellement-transmissibles/vih-sida>
115. Situation critique de l'exposition au VIH pour les usagers de drogues en France | ANRS [Internet]. [cité 13 juill. 2022]. Disponible sur : <https://www.anrs.fr/fr/presse/communiqués-de-presse/352/situation-critique-de-l'exposition-au-vih-pour-les-usagers-de>
116. Profils et pratiques des usagers reçus en CAARUD en 2019 - Tendances 142 - décembre 2020 - OFDT [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur : <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/profils-et-pratiques-des-usagers-recus-en-caarud-en-2019-tendances-142-decembre-2020/>

117. Brouard C. Hépatites B, C et delta : des données épidémiologiques aux recommandations en vue de l'élimination / Hepatitis B, C and delta : From epidemiological data to recommendations for elimination. :58.
118. Hépatites B et C : données épidémiologiques 2019 [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2021/hepatites-b-et-c-donnees-epidemiologiques-2019>
119. JO République Française - n°151 du 02 juillet 2015 [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur : [https://bdoc.ofdt.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=20826](https://bdoc.ofdt.fr/doc_num.php?explnum_id=20826)
120. addiction\_et\_comorbidites\_a\_benyamina\_opt.pdf [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur : [https://www.cunea.fr/sites/default/files/addiction\\_et\\_comorbidites\\_a\\_benyamina\\_opt.pdf](https://www.cunea.fr/sites/default/files/addiction_et_comorbidites_a_benyamina_opt.pdf)
121. FARGES F. Approche communautaire des toxicomanies. Paris : PUF ; 1998. 126 p. (Médecine et société).
122. [PDF] Comorbidités psychiatriques chez les usagers de - iPubli - Free Download PDF [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur : [https://nanopdf.com/download/comorbidites-psychiatriques-chez-les-usagers-de-ipubli\\_pdf](https://nanopdf.com/download/comorbidites-psychiatriques-chez-les-usagers-de-ipubli_pdf)
123. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Edlund MJ, Frank RG, Leaf PJ. The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: implications for prevention and service utilization. *Am J Orthopsychiatry*. janv. 1996 ;66(1) :17-31.
124. Farrell M, Howes S, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, Lewis G, et al. Nicotine, alcohol and drug dependence and psychiatric comorbidity. Results of a national household survey. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. nov. 2001 ;179 :432-7.
125. Chiang SC, Chan HY, Chang YY, Sun HJ, Chen WJ, Chen CK. Psychiatric comorbidity and gender difference among treatment-seeking heroin abusers in Taiwan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007 ;61(1) :105-11.
126. Jones CM, McCance-Katz EF. Co-occurring substance use and mental disorders among adults with opioid use disorder. *Drug Alcohol Depend*. avr. 2019 ;197 :78-82.
127. Swofford CD, Scheller-Gilkey G, Miller AH, Woolwine B, Mance R. Double jeopardy: schizophrenia and substance use. *Am J Drug Alcohol Abuse*. août 2000 ;26(3) :343-53.
128. Graham HL, Maslin J, Copello A, Birchwood M, Mueser K, McGovern D, et al. Drug and alcohol problems amongst individuals with severe mental health problems in an inner-city area of the UK. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. sept 2001 ;36(9) :448-55.
129. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke BZ, Keith SJ, Judd LL, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the

- Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. JAMA. 21 nov. 1990 ;264(19) :2511-8.
130. Leucht S, Burkard T, Henderson J, Maj M, Sartorius N. Physical illness and schizophrenia: à review of the literature. Acta Psychiatr Scand. nov. 2007 ;116(5) :317-33.
131. Meade CS, Sikkema KJ. Voluntary HIV Testing Among Adults with Severe Mental Illness: Frequency and Associated Factors. AIDS Behav. 2005 ;9(4) :465-73.
132. Troubles psychiatriques associés à la toxicomanie (2004) [Internet]. [cité 3 août 2022]. Disponible sur : <https://www.rvh-synergie.org/prises-en-charge-des-addictions/comorbidites/comorbidites-psychiatriques/167-troubles-psychiatriques-associes-a-la-toxicomanie.html>
133. Zhu Y, Mooney LJ, Yoo C, Evans EA, Kelleghan A, Saxon AJ, et al. Psychiatric comorbidity and treatment outcomes in patients with opioid use disorder: Results from a multisite trial of buprenorphine-naloxone and methadone. Drug Alcohol Depend. nov. 2021 ;228 :108996.
134. Brisacier AC. Tableau de Bord TSO 2020 - OFDT. :21.
135. Arrêté du 19 mars 2020 complétant l'arrêté du 14 mars 2020 portant diverses mesures relatives à la lutte contre la propagation du virus covid-19.
136. Arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.
137. Chapitre V : Déontologie (Articles R4235-1 à R4235-77) - Légifrance [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006178625/2020-10-05](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006178625/2020-10-05)
138. Code de déontologie. Santé Publique. 2016 ;18.
139. Serment de Galien - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 29 août 2022]. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Comment-devenir-pharmacien/Serment-de-Galien>
140. Guide Addictologie en Officine - RESPADD.pdf.
141. Nombre d'officines - Les pharmaciens - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines>
142. Les pharmacies depuis 2000 - Insee Première - 1525 [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1281354>

143. Le rôle et la place des pharmaciens dans la crise du Coronavirus [Internet]. IFOP. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.ifop.com/publication/le-role-et-la-place-des-pharmaciens-dans-la-crise-du-coronavirus/>
144. Article L1411-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000031930722/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000031930722/)
145. Article R5125-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000024479517/2022-09-06/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000024479517/2022-09-06/)
146. Article R4235-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913655/2022-09-06/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913655/2022-09-06/)
147. Rôle du pharmacien dans la lutte contre la toxicomanie – Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/role-du-pharmacien-dans-la-lutte-contre-la-toxicomanie-2/>
148. Article R4235-61 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913718/2022-09-06/](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913718/2022-09-06/)
149. Outils du bon usage pour les professionnels - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/outils-du-bon-usage-pour-les-professionnels>
150. Pharmacodépendance (Addictovigilance) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : [https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/\(offset\)/0](https://archiveansm.integra.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/(offset)/0)
151. Michels D. Les programmes d'échange de seringues en pharmacies (PESP) Etat des lieux 2014. 2014 ;11.
152. Beauvillier E. ÉVALUATION MULTICENTRIQUE DE TROIS PROGRAMMES D'ÉCHANGE DE SERINGUES EN PHARMACIE (PESP). :166.
153. Naloxone.fr [Internet]. Naloxone.fr. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <http://naloxone.fr/>
154. Pharmaciens et addictions – RESPADD [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.respadd.org/pharmaciens-et-addictions/>

155. CP+Convention+CNOP+MILDECA+Vdef.pdf [Internet]. [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/155171/762109/version/1/file/CP+Convention+CNOP+MILDECA+Vdef.pdf>
156. Naloxone : donnez-nous votre avis sur les outils ! [Internet]. Fédération Addiction. 2022 [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.federationaddiction.fr/naloxone-donnez-nous-votre-avis-sur-les-outils/>
157. Robinet S. La place des addictions en officine [Internet]. ASUD. 2015 [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <http://www.asud.org/2015/03/29/la-place-des-addictions-en-officine/>
158. 2012 - TSO vus par les patients.pdf.
159. actu365. « On ne veut pas de problèmes » : pourquoi des pharmaciens refusent-ils de délivrer leur traitement aux toxicomanes ? [Internet]. Actu365. 2018 [cité 3 oct. 2022]. Disponible sur : [https://www.francetvinfo.fr/societe/drogue/salles-de-shoot/on-ne-veut-pas-de-problemes-pourquoi-des-pharmaciens-refusent-ils-de-delivrer-leur-traitement-aux-toxicomanes\\_3024431.html#xtor=RSS-3-%5Blestitres%5D](https://www.francetvinfo.fr/societe/drogue/salles-de-shoot/on-ne-veut-pas-de-problemes-pourquoi-des-pharmaciens-refusent-ils-de-delivrer-leur-traitement-aux-toxicomanes_3024431.html#xtor=RSS-3-%5Blestitres%5D)
160. Ces pharmacies qui refusent de servir les ex-toxicomanes - Le Parisien [Internet]. [cité 3 oct. 2022]. Disponible sur : <https://www.leparisien.fr/societe/ces-pharmacies-qui-refusent-de-servir-les-ex-toxicomanes-02-11-2018-7933866.php#xtor=AD-1481423554>
161. ASUD. Traitements de substitution aux opiacés : L'ODU tire la sonnette d'alarme ! [Internet]. ASUD. 2018 [cité 6 sept 2022]. Disponible sur : <http://www.asud.org/2018/11/03/traitements-de-substitution-aux-opiaces-lodu-tire-la-sonnette-dalarme/>
162. Lapeyre-Mestre DM, Bœuf-Cazou DO. Rôle du pharmacien dans la réduction des risques liés à la toxicomanie Point de vue des patients sous médicaments de substitution aux opiacés (MSO) et des usagers de drogues. 2011 ;95.
163. Condé MK. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE DISPOSITIF DE RÉDUCTION DES RISQUES LIÉS A L'USAGE DE DROGUES. 2013 ;99.
164. Claude G. L'entretien semi-directif : définition, caractéristiques et étapes [Internet]. Scribbr. 2019 [cité 15 sept 2022]. Disponible sur : <https://www.scribbr.fr/methodologie/entretien-semi-directif/>
165. Methodo qualitative MISP ppt 4 Enqueter\_ entretiens individuels.pdf.
166. Livret d'Accueil PMSA 2021.pdf.
167. Meddispar - Commandes à usage professionnel de médicaments stupéfiants [Internet]. [cité 7 avr. 2022]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Commandes-a-usage-professionnel-de-medicaments-stupefiants#nav-buttons>

168. Arrêté du 12 octobre 2011 fixant la liste des médicaments que peuvent prescrire les sages-femmes et portant abrogation de dispositions réglementaires.
169. Frauger E, Fouilhé Sam-Laï N, Mallaret M, Micallef J. Améliorer la balance bénéfices/risques de la méthadone en respectant ses spécificités pharmacologiques. Therapies. 1 juin 2019 ;74(3) :383-8.

**VÉCUS ET REPRÉSENTATIONS DES PATIENTS SOUS MÉDICAMENTS DE SUBSTITUTION DE LA DÉPENDANCE OPIOÏDE DANS LEUR PRISE EN CHARGE À L'OFFICINE : UNE ÉTUDE QUALITATIVE PAR ENTRETIENS SEMI-DIRECTIFS.**

---

**RÉSUMÉ :**

Près de 30 ans après la mise sur le marché des médicaments substitutifs aux opiacés (MSO) en France, environ 160 000 patients sont suivis par les pharmaciens d'officine. Bien que ces médicaments aient permis d'améliorer considérablement la prise en charge de ces patients (réduction de la mortalité par surdose aux opioïdes ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie), la pratique et l'attitude des pharmaciens restent encore trop hétérogènes et constituent parfois un frein à la prise en charge. De ce constat est né l'envie d'explorer les vécus et représentations de ces patients prenant des médicaments substitutifs aux opiacés vis-à-vis de leur prise en charge par le pharmacien d'officine. Pour y parvenir, une étude qualitative par entretiens semi-directifs a été réalisée auprès de neuf patients rencontrés dans une pharmacie d'officine et quatre usagers rencontrés au sein d'un centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues (CAARUD). L'objectif principal de cette étude était de recueillir les vécus et représentations des sujets vis-à-vis de leur prise en charge par le pharmacien d'officine afin de pouvoir mettre en évidence, dans un second temps, des éventuelles perspectives d'améliorations dans l'attitude du pharmacien d'officine et le rapport que ces patients entretiennent avec leur pharmacien d'officine.

---

**EXPERIENCES AND REPRESENTATIONS OF PATIENTS ON SUBSTITUTION MEDICINES FOR OPIOID DEPENDENCY IN THEIR CARE AT THE PHARMACY: A QUALITATIVE STUDY BY SEMI-DIRECTIVE INTERVIEWS.**

---

**SUMMARY:**

Nearly 30 years after the marketing of opioid substitute treatment (OST) in France, about 160,000 patients are followed by community pharmacists. Although these drugs have made it possible to considerably improve the care of these patients (reduction of mortality by opioid overdose as well as an improvement in the quality of life), the practice and attitude of pharmacists still are too heterogeneous and sometimes constitute a barrier to care. From this observation was born the desire to explore the experiences and representations of these patients taking opiate substitute drugs about their care by the community pharmacist. To achieve this, a qualitative study by semi-structured interviews was carried out with nine patients met in a community pharmacy and four users met in a reception and support center for the reduction of user risks drugs (CAARUD). The main aim of this study was to collect the experiences and representations of the subjects regarding their care by the community pharmacist to be able to highlight, in a second stage, potential future improvements in the attitude of the community pharmacist and the relationship that these patients have with their community pharmacist.

---

**DISCIPLINE administrative : PHARMACIE**

---

**MOTS-CLES : Addiction – Médicaments de substitution aux opiacés – Méthadone – Buprénorphine – Réduction des risques – Entretiens pharmaceutiques**

---

**UFR – FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES DE TOULOUSE – UNIVERSITÉ PAUL SABATIER TOULOUSE III – 35 Chemin des Maraîchers – 31400 TOULOUSE – France.**

**Directeur de thèse : Docteur PONTÉ Camille.**

**Date et lieu de soutenance : Le vendredi 04 novembre 2022 à la Faculté des sciences pharmaceutiques de Toulouse.**

**Auteur : CASANAVA Jérémy.**