

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2014

THESES 2014 TOU3 2026

**THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Céline JUSTIS**

**REDUIRE LES RISQUES LIES AU MESUSAGE ET AU  
DETOURNEMENT D'USAGE DES TRAITEMENTS DE  
SUBSTITUTION AUX OPIACES A L'OFFICINE**

Le 6 Juin 2014

Directeur de thèse : Docteur Robert PUJOL

**JURY**

Président :	Professeur Anne ROUSSIN
1er assesseur :	Docteur Robert PUJOL
2ème assesseur :	Docteur Monique CHARPIN
3ème assesseur :	Docteur Jean-Marc MONTBROUSSOUS
4ème assesseur :	Monsieur Guillaume SUDERIE



*A mon papa, mon étoile bienveillante, qui me manque tant.  
Je t'offre ce modeste travail, je suis sûre que tu serais très fier de moi.*

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur Robert PUJOL,**

Ce fut un vrai plaisir de travailler sur cette thématique et un honneur de le faire sous votre direction. Je vous remercie pour votre aide, vos nombreux conseils, et vous prie de voir dans cette thèse l'expression de ma profonde estime et de ma vive reconnaissance.

### **A Madame Anne ROUSSIN,**

Je vous remercie pour tout l'intérêt que vous avez manifesté vis-à-vis de ce travail ainsi que pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Vos qualités pédagogiques m'ont aidée tout au long de la réalisation de ce travail. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et vous invite à trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect.

### **A Monsieur Guillaume SUDERIE,**

Au regard de votre implication professionnelle sur cette thématique, votre expérience était la bienvenue. Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger au sein de ce jury et vous prie de recevoir l'expression de ma très respectueuse considération.

### **A Madame Monique CHARPIN,**

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de juger mon travail, ainsi que pour toute l'aide que vous m'avez apportée lors la réalisation de cette thèse et plus particulièrement pour la mise en place de cette enquête de proximité. Mon passage à la pharmacie Saint Aubin reste pour moi une expérience unique, très enrichissante tant au niveau professionnel que personnel. Merci pour votre bonne humeur constante, votre soutien précieux et vos nombreux conseils. Merci d'être toujours là pour moi, encore aujourd'hui.

### **A Monsieur Jean-Marc MONTBROUSSOUS,**

Je suis très touchée que tu aies accepté de faire partie de mon jury et, ainsi de m'accompagner jusqu'à bout de mes études. Tu as toujours su me conseiller et me soutenir durant ces longues années et je t'en suis infiniment reconnaissante. De par ta passion pour le métier et ton travail exemplaire, tu m'as permis de trouver ma vocation professionnelle. Je ne te remercierai jamais assez pour ton écoute attentive, tes précieux conseils, tant au niveau professionnel que personnel. Merci pour tout.

A **Jérôme, ma maman, ma sœur, ma famille et mes amis**, qui m'ont tant apporté dans la réalisation de ce travail. Je vous remercie infiniment pour votre accompagnement précieux, votre soutien sans faille et votre amour durant toutes ces années.

Enfin, au terme de ce modeste travail, c'est avec beaucoup d'émotion que je voudrais exprimer ma gratitude envers tous ceux et celles qui, directement ou indirectement, de près ou de loin, ont contribué à l'aboutissement de ces sept années d'étude.

Merci du fond du cœur

# **TABLES DES MATIERES**

<b>TABLES DES MATIERES</b>	<b>5</b>
<b>TABLES DES ILLUSTRATIONS</b>	<b>9</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	<b>10</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>12</b>
<b>Chapitre 1 : LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (TSO)</b>	<b>14</b>
<b>I. Indication: traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés.</b>	<b>14</b>
1) Présentation des opiacés et état des lieux des consommations actuelles	14
2) Principaux effets des opiacés	17
3) Addiction et conduites addictives	19
4) Différents comportements de consommations	21
5) Facteurs de vulnérabilité au développement de la pharmacodépendance	25
6) Mécanismes neurobiologiques de la pharmacodépendance aux opiacés	26
a. Le circuit de la récompense	27
b. Les récepteurs dopaminergiques	29
c. Drogues et circuits de renforcement	29
7) Stratégies de prise en charge pharmacologique de la pharmacodépendance aux opiacés	35
<b>II. Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO)</b>	<b>35</b>
1) MSO, un appui pour une stratégie globale	35
2) Les outils du traitement de substitution : Méthadone, BHD, Suboxone	36
3) Description des outils du TSO	37
a. Méthadone	37
<input type="checkbox"/> Propriétés pharmacologiques	37
<input type="checkbox"/> Pharmacocinétique	38
<input type="checkbox"/> Tolérance du traitement	39
<input type="checkbox"/> Contre-indications	41
<input type="checkbox"/> Interactions médicamenteuses	41
b. Buprénorphine Haut Dosage	43
<input type="checkbox"/> Propriétés pharmacologiques	43
<input type="checkbox"/> Pharmacocinétique	45
<input type="checkbox"/> Tolérance du traitement	45
<input type="checkbox"/> Contre-indications	46
<input type="checkbox"/> Interactions médicamenteuses	47
c. Suboxone	48
4) Cadre réglementaire des TSO	48
a. Généralités sur les stupéfiants et assimilés stupéfiants (Meddispar, 2013)	48
<input type="checkbox"/> Détention	48
<input type="checkbox"/> Conditions de prescription	49
<input type="checkbox"/> Transcriptions et enregistrements	50
<input type="checkbox"/> Comptabilité	51
<input type="checkbox"/> Destruction	51

<b>III. De la substitution au sevrage</b>	<b>52</b>
1) Choix du MSO et stratégie thérapeutique	53
2) Instauration du traitement	54
a. Instauration du traitement par méthadone.	55
b. Instauration du traitement par BHD	58
3) Suivi du traitement de maintenance	58
4) Arrêt du traitement de maintenance	60
5) Le sevrage	61
a. Le sevrage progressif	62
b. Le sevrage rapide	62
c. Le sevrage ultra-rapide	63
<b>IV. Profils comparés des patients sous Méthadone et BHD</b>	<b>63</b>
<b>V. Quelques situations spécifiques</b>	<b>66</b>
1) Patients psychiatriques	66
2) Polytoxicomanie	66
3) Grossesse	66
4) Allaitement	69
5) Infections virales	69
<b>Chapitre 2 : MESUSAGE ET USAGE DETOURNE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES</b>	<b>70</b>
<b>I. Tendances et perception des TSO</b>	<b>70</b>
1) Une disponibilité croissante des TSO	70
2) Une implication croissante des médecins généralistes	71
3) Population concernée	71
4) Perception des traitements de substitution aux opiacés	71
<b>II. Définition du mésusage et de l'usage détourné</b>	<b>72</b>
<b>III. Description des différents types de mésusages et de détournement d'usage et état des lieux en France</b>	<b>73</b>
1) L'auto-substitution	74
2) L'usage toxicomane	75
3) Le recours à une autre voie d'administration que celle recommandée dans l'AMM (inhalation, sniff, injection, etc...)	75
4) La prise de doses inappropriées	77
5) Le fractionnement des prises	78
6) L'association problématique à d'autres produits (polyconsommation)	79
7) Le nomadisme médical : polyprescription	82
8) Le détournement (trafic des produits prescrits sur le marché noir local, voire international)	83
<b>IV. Enquête de proximité pharmacie Saint Aubin</b>	<b>86</b>
1) Titre de l'enquête	86
2) Objectifs de l'enquête	86
3) Méthodologie	86
4) Lettre d'information	87
5) Description du questionnaire partie I	89
6) Analyse des résultats de la partie I	96

a.	Analyse de la partie « Données personnelles » _____	97
b.	Analyse de la partie I : évaluation du mésusage et de l'usage détourné des TSO	
	100	
<input type="checkbox"/>	Evaluation du mésusage _____	106
<input type="checkbox"/>	Evaluation du détournement d'usage _____	113
7)	Conclusion _____	115
8)	Limites de cette enquête _____	115
<b>V.</b>	<b>Classification et description des risques associés au mésusage et au détournement des TSO</b> _____	<b>117</b>
1)	Les risques sanitaires au sens strict _____	117
a.	Les risques sanitaires infectieux _____	117
<input type="checkbox"/>	Les risques infectieux à potentiel épidémique _____	117
<input type="checkbox"/>	Les risques infectieux individuels _____	119
b.	Les risques sanitaires non infectieux _____	120
<input type="checkbox"/>	Risque d'overdose _____	120
<input type="checkbox"/>	Risque d'intoxication des jeunes enfants _____	121
<input type="checkbox"/>	Complications liées à l'injection _____	122
<input type="checkbox"/>	Complications liées au sniff _____	123
2)	Les risques non sanitaires _____	124
<b>VI.</b>	<b>Addictovigilance</b> _____	<b>124</b>
	<b>Chapitre 3 : REDUCTION DES RISQUES (RDR) A L'OFFICINE</b> _____	<b>126</b>
<b>I.</b>	<b>Histoire et concept de la réduction des risques</b> _____	<b>126</b>
1)	Historique de la politique de réduction des risques _____	126
2)	Concept de réduction des risques _____	127
3)	Dispositifs existants _____	128
a.	Les CSAPA _____	129
b.	Les communautés thérapeutiques _____	130
c.	Les CAARUD _____	130
4)	Place du pharmacien d'officine dans la démarche de réduction des risques. ____	131
<b>II.</b>	<b>Prise en charge du patient sous TSO à l'officine</b> _____	<b>133</b>
1)	Rôle du pharmacien dans la prise en charge globale du patient à l'officine ____	133
2)	Rôle du pharmacien à chaque étape de la prise en charge _____	135
a.	Phase d'initiation du TSO _____	135
<input type="checkbox"/>	Cadre relationnel avec le prescripteur _____	135
<input type="checkbox"/>	Le traitement de substitution proprement dit _____	135
<input type="checkbox"/>	Les règles de bon usage _____	138
<input type="checkbox"/>	Le cadre réglementaire : particularités des TSO _____	139
b.	Phase d'entretien _____	141
<input type="checkbox"/>	Instauration d'une relation de confiance _____	141
<input type="checkbox"/>	Adaptation posologique _____	142
c.	Arrêt éventuel du TSO _____	142
<b>III.</b>	<b>Conseils pharmaceutiques face au mésusage et au détournement d'usage</b> <b>145</b>	
1)	L'injection et le sniff à moindre risque _____	145
a.	Description du matériel stérile pour l'injection _____	146
<input type="checkbox"/>	Les seringues _____	147

□	Le Stéricup _____	147
□	Le tampon désinfectant _____	149
□	L'eau stérile _____	149
b.	Descriptif du matériel stérile pour le sniff _____	149
c.	Désinfection du matériel _____	150
d.	Déroulement d'une injection _____	150
e.	Points d'injection intraveineuse _____	151
f.	Prendre soin des veines _____	152
g.	Déroulement d'un sniff _____	153
h.	Infections et dépistage _____	153
i.	Conduite à tenir après un accident d'exposition au sang (AES) _____	154
2)	Co-consommations et mélanges _____	155
3)	Intoxications aux TSO _____	157
a.	BHD et overdose _____	157
b.	Méthadone et overdose _____	158
c.	Sevrage et overdose _____	158
d.	Signes caractéristiques d'une overdose et premiers gestes de secours _____	158
e.	Naloxone : antidote _____	160
f.	Intoxications aux MSO chez les enfants : mesures préventives et conduite à tenir 160	
4)	Le détournement d'usage _____	162
<b>IV.</b>	<b>Enquête de proximité : Pharmacie Saint Aubin _____</b>	<b>163</b>
1)	Description du questionnaire partie II _____	163
2)	Analyse des résultats de la partie II _____	165
3)	Conclusion _____	170
<b>V.</b>	<b>Amélioration de la prise en charge officinale _____</b>	<b>170</b>
1)	Complexité de la mise en place d'un projet d'éducation thérapeutique du patient (ETP) _____	171
a.	Définition de l'ETP _____	171
b.	Organisation d'un programme d'ETP _____	171
c.	Limites de l'ETP chez les toxicomanes _____	173
2)	Mise en place d'entretiens pharmaceutiques personnalisés _____	173
a.	Déroulement de ces entretiens pharmaceutiques _____	174
b.	Thématiques indicatives proposées _____	174
3)	Elaboration d'un livret conseil de réduction des risques en lien avec le mésusage et le détournement d'usage des TSO _____	175
a.	Objectif _____	175
b.	Destinataires _____	175
c.	Description _____	176
d.	Distribution _____	181
e.	Intérêt _____	182
	<b>CONCLUSION _____</b>	<b>183</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE _____</b>	<b>185</b>

# **TABLES DES ILLUSTRATIONS**

## Tableaux

Tableau 1 : Les principaux effets des opiacés et leurs mécanismes d'action.....	18
Tableau 2 : Critères de l'addiction d'après Goodman (1990) .....	19
Tableau 3 : Abus de substances psychoactives DSM-IV (1994).....	22
Tableau 4 : Utilisation nocive pour la santé (CIM-10).....	22
Tableau 5 : Dépendance DSM-IV (1994).....	23
Tableau 6 : Les récepteurs opioïdes peuvent être classés selon leurs fonctions .....	31
Tableau 7 : Score de LIPSITZ .....	68

## Figures

Figure 1 : Systèmes de régulation du circuit de la récompense .....	28
Figure 2 : La dopamine et ses récepteurs.....	29
Figure 3 : Action des opiacés sur le circuit de la récompense (1) .....	32
Figure 4 : Action des opiacés sur le circuit de la récompense (2) .....	33
Figure 5 : Résumé schématique d'une prise aiguë et d'une prise chronique d'opiacés.....	34

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**AFSSAPS** : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (devenue ANSM)

**Ag** : Antigène

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

**ANAES** : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (devenue Haute Autorité de Santé, **HAS**)

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ex **AFSSAPS**)

**ASUD** : Auto-Support des Usagers de Drogues

**ATV** : Aire Tegmentale Ventrale

**BHD** : Buprénorphine Haut dosage

**BZD** : Benzodiazépine

**CCAA** : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie

**CAARUD** : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

**C(I)DAG** : Centre (d'Information et) de Dépistage Anonyme et Gratuit

**CEIP** : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

**CIDDIST** : Centre d'Information de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles

**CIM** : Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé convexes

**CIRDD** : Centre d'Information Régional sur les Drogues et les Dépendances

**CNSP** : Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (commission Afssaps)

**CSAPA** : Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie

**CSP** : Code de la Santé Publique

**CSST** : Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes

**DASRI** : Déchets d'Activités de Soins à Risques Infectieux

**DSM** : Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders

**EMA** : European Medicines Agency

**HPST (loi)** : Hôpital, Patients, Santé et Territoire

**Ig** : Immunoglobuline

**INPES** : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

**INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

**MILDT** : Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie

**MSO** : Médicament de substitution aux opiacés

**MTD** : Méthadone

**NICE** : National institute for health and clinical excellence

**OCRTIS** : Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants

**OFDT** : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONU** : Organisation des Nations Unies

**OPPIDUM** : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

**PES** : Programme d'Echange de Seringues

**PKA** : Protéine Kinase A

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RDR** : Réduction Des Risques

**SIDA** : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

**SNC** : Système Nerveux Central

**SSNN** : Syndrome de sevrage néo-natal

**TSO** : Traitement de Substitution aux Opiacés

**UD** : Usager de Drogues

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

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**VHC** : Virus de l'Hépatite C

# **INTRODUCTION**

En France, le sevrage des usagers de drogues a longtemps été considéré comme la seule option thérapeutique, notamment pour les consommateurs d'opiacés. Cependant, l'apparition des traitements de substitution aux opiacés (TSO) au milieu des années 1990, a bouleversé cette tendance. Le développement rapide de ces traitements s'est effectué en parallèle de la mise en œuvre d'une politique de réduction des risques.

Les traitements de substitution aux opiacés ne se limitent pas à la prescription de médicaments de substitution aux opiacés (MSO), mais comportent aussi des notions de prise en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient.

Il existe deux types de MSO : la Méthadone (MTD) mise sur le marché en 1995 et la Buprénorphine Haut Dosage (BHD) rendue disponible l'année suivante, pour laquelle des formes génériques existent depuis 2006. Les objectifs de ces TSO sont multiples : ils compensent les effets de manque à l'arrêt de la consommation d'opiacés illicites chez les sujets dépendants, suppriment le besoin compulsif d'héroïne (craving), et permettent d'instaurer un maintien psychologique et social favorisant une insertion sociale convenable.

Le traitement de substitution aux opiacés (TSO) constitue une étape prolongée de l'existence du toxicomane qui lui permet d'améliorer sa qualité de vie. En effet, ces traitements facilitent l'accès au dépistage, le traitement des comorbidités et des complications somatiques et psychiques conséquentes de la dépendance.

Malgré une mise en place polémique de ces TSO, le bilan de cette thérapeutique est clairement positif en France après plus de quinze ans de prescription, tant sur le plan sanitaire (forte diminution des décès par surdose, meilleur accès aux soins) que social (amélioration des conditions de logement, de l'insertion sociale permanente avec en parallèle une diminution de la délinquance).

Cependant, le développement des TSO s'est accompagné de l'émergence de pratiques de mésusages et de détournement d'usage de ces produits, au même titre que d'autres médicaments. Par ces dérives d'usage, les patients s'exposent à de nombreux risques pouvant menacer leur état de santé.

Malgré quelques réticences, la notion de réduction des risques s'est finalement imposée aux acteurs de santé comme un élément incontournable d'une politique de santé publique pragmatique et efficace. La réduction des risques liée à ces diverses

pratiques nécessite une prise en charge globale des patients, menée par une équipe pluridisciplinaire, dont le pharmacien d'officine fait partie.

Néanmoins, l'investissement des officinaux semble pouvoir être améliorée dans ce domaine, et la place du pharmacien d'officine dans ce processus de gestion des risques doit être précisée. C'est pourquoi, dans ce travail, nous nous sommes attachés à la place du pharmacien d'officine dans le processus de réduction des risques liés au mésusage et au détournement d'usage des TSO.

Afin d'aborder au mieux cette thématique, nous traiterons, dans une première partie, le concept de l'addiction et les différents types de consommation. Nous évoquerons ensuite la pharmacodépendance aux opiacés plus précisément, avant de s'intéresser aux MSO proprement dit. En ce qui concerne ces traitements, nous développerons toutes les données essentielles à connaître sur ces traitements, en partant de l'initiation du traitement, jusqu'à l'arrêt éventuel, sans oublier les caractéristiques de chaque molécule (Méthadone et BHD).

Dans une deuxième partie, nous nous intéresserons au mésusage et à l'usage détourné de ces traitements, en faisant premièrement un état des lieux de ces pratiques en France. Nous décrirons ensuite les différentes pratiques de mésusage et de détournement d'usage, avant d'expliquer les risques encourus par les patients.

Dans la troisième et dernière partie, nous aborderons la démarche de réduction des risques de ces pratiques au sein de l'officine, après avoir énoncé brièvement les principes fondateurs de cette politique de réduction des risques. Nous émettrons ensuite des propositions d'amélioration de cette prise en charge officinale.

Ce travail sera étayé par les résultats d'une enquête de proximité réalisée dans une pharmacie d'officine, ayant pour objectif d'évaluer le mésusage et le détournement d'usage des patients sous TSO de cette pharmacie, mais également leur volonté d'amélioration de leur propre prise en charge officinale.

# **Chapitre 1 : LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (TSO)**

## **I. Indication: traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés.**

### **1) Présentation des opiacés et état des lieux des consommations actuelles**

Les opiacés constituent une famille de produits dérivés de l'opium, substance provenant de la culture du pavot. La morphine (ou sulfate de morphine) est le produit de référence de cette famille. Certains opiacés sont produits de façon semi-synthétique, comme l'héroïne et la buprénorphine haut dosage (BHD), ou totalement synthétique comme la méthadone (MTD). L'héroïne, dont l'action est très rapide et l'effet beaucoup plus puissant que celui de la morphine, reste l'opiacé le plus recherché en tant que drogue.

En France, les opiacés se rencontrent sous diverses formes:

- Les substances illicites produites clandestinement, telles que l'héroïne, l'opium ou le rachacha
- Les substances utilisées dans une gamme de médicaments à base d'opiacés qui sont produits légalement par des laboratoires pharmaceutiques

Les substances médicamenteuses répondent à deux objectifs thérapeutiques principaux. Le premier consiste à traiter les douleurs intenses et/ou rebelles aux autres analgésiques (Codéine, Morphine); le second repose sur le traitement des pharmacodépendances majeures aux opiacés (MTD et BHD) (OFDT, 2013). Bien que ces deux médicaments (Méthadone et BHD) ne provoquent pas d'effet « flash » (montée intense et rapide du plaisir) comme le fait l'héroïne par exemple, ils font parfois l'objet d'usage en tant que drogues (Cadet-Tairou A., Coquelin A. et al., 2010 ; Cadet-Tairou A., Gandilhon M., et al., 2010 ; Coste JM. et Cadet-Tairou A., 2004 ; Escots S. et Fahet G., 2004).

Concernant le niveau de consommation des opiacés, on observe un usage plutôt rare en population générale. En effet, le niveau d'expérimentation (usage au moins

une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est faible (1,2% chez les 18-64 ans), que ce soit chez les 18-34 ans (1,7%) ou les 35-64 ans (1,0%).

Reflet d'une diffusion persistante, l'expérimentation en 2010 a augmenté par rapport à 2005, hausse uniquement portée par les hommes (1,9% contre 1,4%) (Beck F. et al., 2011). Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France parmi les 11-75 ans est estimé à 500000 personnes. En ce qui concerne les jeunes de 17 ans, la proportion d'expérimentateurs d'héroïne, après une hausse entre 2005 et 2008, est en diminution. Elle concerne en 2011, 0,9% de ces jeunes (1% des garçons et 0,8% des filles) (Spilka S. et al., 2012).

Les opiacés occupent, en revanche, une place prédominante dans les consommations des usagers actifs de drogues. En effet, les données de 2010 montrent que plus de 70% des usagers accueillis dans les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques (CAARUD) ont consommé au moins un opiacé au cours du mois. Cependant, contrairement à la situation des années 1980, cette famille de substances, et notamment l'héroïne, ne constitue plus l'essentiel des produits consommés, mais appartient à la longue liste de produits qui alimentent la polyconsommation (Cadet-Tairou A., Gandilhon M. et al., 2010). Ainsi, parmi les 31,3% d'usagers des CAARUD qui consomment de l'héroïne au cours d'un mois donné, moins d'un quart en prend quotidiennement. Dans cette population, la BHD est le produit le plus consommé (39,5%), dans une visée thérapeutique ou non, après le cannabis (71,7%) et l'alcool (63%) (Cadet-Tairou A., 2012). On constate, en effet, que la BHD est fréquemment consommée comme une drogue, et particulièrement chez les usagers précaires de par son faible coût dans le marché parallèle et sa grande disponibilité. La méthadone est, en revanche, moins concernée par ce type d'usage, même si ce produit est de plus en plus accessible sur le marché parallèle (Cadet-Tairou A., 2012).

Parmi les usagers de drogues vus dans les structures de réduction des risques, la voie d'administration prédominante de l'héroïne est la voie injectable. En 2010, la part des usagers d'héroïne fréquentant les CAARUD qui ont injecté cette substance au cours du mois atteint 60 %, mais diminue au profit d'autres voies d'administration : le sniff (42,0%) et l'inhalation à chaud (absorption par voie pulmonaire des vapeurs d'héroïne), également appelée « chasse au dragon » (28,9%) (Cadet-Tairou A., 2012).

Parmi les usagers pris en charge dans les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou en médecine de ville, c'est désormais la

voie nasale (sniff) qui semble être prépondérante pour consommer de l'héroïne (69% des usagers au cours de la dernière semaine en 2011), alors que l'inhalation et l'injection représentent respectivement 22% et 23% (CEIP de Marseille, 2012).

Une des caractéristiques majeures des opiacés est leur capacité à induire une forte dépendance psychique et physique. Les opiacés sont également à l'origine de surdose fréquente, en particulier en cas d'association avec de l'alcool ou des benzodiazépines. En 2010, parmi les usagers actifs qui fréquentent les CAARUD, 43% considèrent que c'est la consommation d'un opiacé qui leur pose le plus de problèmes avec par ordre de priorité la BHD, puis l'héroïne, le sulfate de morphine et enfin la méthadone (Cadet-Tairou A., 2012).

Les conséquences de l'usage problématique d'opiacés conduisent une partie des usagers de drogues à avoir recours au système de soins spécialisé en addictologie (CSAPA, consultations hospitalières, équipes de liaison spécialisées et unités de sevrage) ou aux médecins généralistes en médecine de ville. Parmi les personnes vues dans les CSAPA accueillant majoritairement des usagers de drogues illicites en 2011, près de 40% sont prises en charge à titre principal pour un problème de consommation d'opiacés (OFDT, 2011). Dans 77% des cas, c'est l'héroïne qui est principalement en cause. Il s'agit de la BHD dans 12% des cas, de la méthadone ou du sulfate de morphine, chacun dans 5,5% des cas.

Le nombre total de personnes traitées dans un CSAPA en raison de leur consommation d'opiacés est estimé à 53000 en 2010. Par ailleurs, on estime à 110000 le nombre total de patients dépendants aux opiacés vus par les médecins de ville en 2009 (Gautier A., 2011).

Les opiacés restent les principales substances à l'origine de décès par surdose (87% des décès en 2010) et cette proportion est en augmentation constante ces dernières années. L'augmentation du nombre annuel de décès liés aux opiacés (héroïne, méthadone et, dans une moindre mesure, BHD) est ainsi à l'origine de la hausse des surdoses mortelles depuis le début des années 2000.

En 2010 et 2011, alors que la part d'usage d'héroïne diminue après un pic en 2009, celle des opiacés médicamenteux (méthadone surtout) est en nette augmentation. Ces substances (opiacés médicamenteux) sont responsables de près de 8 surdoses mortelles sur 10 en 2011, contre 4 sur 10 en 2006. Les produits associés, en grande

partie responsables de ces surdoses, sont en majorité l'alcool et les benzodiazépines (anxiolytiques ou hypnotiques) (Cadet-Tairou A., 2012).

En France, l'héroïne est de plus en plus disponible depuis la seconde partie de la décennie 2000, après avoir connu, pendant presque dix ans, un effondrement relatif de son marché à la suite de la diffusion des traitements de substitution (Costes JM. et al., 2010). Le prix de détail moyen du gramme d'héroïne brune, la plus disponible en France, a fortement chuté au cours des années 2000 : 60 euros au début des années 2000, 45 euros en 2007-2008, autour de 40 euros en 2011 ((Lahaie E. et al., 2010). La qualité de l'héroïne qui circule, est jugée médiocre par la plupart des usagers (Cadet-Tairou et al., 2012). Pour autant, la pureté en héroïne dans les échantillons est souvent sur-évaluée par les usagers, qui la chiffraient en moyenne, en 2008, à 22 %, alors qu'elle se situait autour de 8% (Lahaie E. et al., 2010). En 2008, un échantillon moyen de l'étude SINTES<sup>1</sup> comprenait 40% de paracétamol (antalgique), 20 % de caféine (excitant) et 9 % d'héroïne, la part restante étant composée de substances pharmacologiquement inactives (amidon, glucoses) (Lahaie E. et al., 2010). Depuis quelques années, des lots coupés avec une benzodiazépine, l'Alprazolam (Xanax®), ont plusieurs fois été retrouvés, en particulier à l'occasion de surdoses fortement favorisées par cette association (DGS, InVS, AFSSAPS, OFDT et MILDT, 2009).

## **2) Principaux effets des opiacés**

Les effets des opiacés, initialement recherchés lors d'une consommation détournée (apaisement, euphorie, sensation d'extase, antalgie, sédation) s'amenuisent avec l'apparition de la tolérance et la gestion de la dépendance physique. La dépendance s'installe rapidement dans la majorité des cas. Le consommateur oscille entre soulagements euphoriques et états de manque.

Outre ces effets recherchés, les opiacés provoquent une multitude d'effets par leur implication dans de nombreux systèmes de neurotransmission (Seidenberg A. et Honegger U., 2001).

Le tableau suivant résume les principaux effets des opiacés et leur mécanisme d'action.

---

<sup>1</sup> Le dispositif SINTES-Observation de l'OFDT a pour objectif principal d'étudier la composition des substances psychoactives illicites à un stade du « circuit de distribution » où le produit ne sera plus coupé, pour ensuite mesurer les écarts avec les données de saisies. Le produit est donc recueilli directement auprès de l'utilisateur.

Tableau 1 : Les principaux effets des opiacés et leurs mécanismes d'action

<b>Zone d'action</b>	<b>Effet</b>
Centres respiratoires	Dépression respiratoire, bronchoconstriction (à l'origine des surdoses mortelles)
Centres de la toux (bulbe rachidien)	Dépression : inhibition du réflexe de la toux
Système cardio-vasculaire	Vasodilatation périphérique avec hypotension artérielle, bradycardie sinusale
Fibres musculaires lisses	Spasmes multiples, rigidité musculaire
Thalamus, tronc cérébral, corne dorsale de la moelle épinière	Analgésie, altération du seuil d'équilibre de la régulation thermique, myosis, sédation, altération de la vigilance, euphorie, troubles de l'humeur
Hippocampe	Diminution du seuil épileptogène
Trigger zone et appareil vestibulaire	Nausées et vomissements
Peau	Prurit
Vessie	Rétention urinaire (effet antidiurétique par augmentation de l'ADH, diminution de la tonicité du détrusor, augmentation du tonus du sphincter vésical, inhibition du réflexe d'évacuation urinaire)
Estomac	Diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique, de la motilité gastrique, augmentation du tonus de repos
Intestin	Diminution des sécrétions biliaires, pancréatiques, intestinales, augmentation du tonus de repos
Colon	Constipation
Vésicule biliaire	Hausse de la pression vésiculaire, contraction du sphincter d'Oddi

### **3) Addiction et conduites addictives**

Le **concept d'addiction** n'est pas présent dans les classifications psychiatriques actuelles du DSM IV<sup>2</sup> et de la CIM 10<sup>3</sup>. Il apparaît sous le terme de « troubles liés aux substances ». En effet, « la tendance de ces classifications consiste à individualiser un ensemble de comportements et de conséquences, qui doivent suffire à créer une entité, en dehors de toute considération sur l'ensemble de la personnalité, l'histoire, les autres troubles ou difficultés présentées par le sujet » (Fernandez L. et Catteuw M., 2005).

Le concept d'addiction a tout d'abord été appliqué aux seules substances psychoactives, pour être étendu à un ensemble de conduites multiples caractérisées par la notion de contrainte, d'emprise, de répétition et de besoin, aliénant l'individu.

Le psychiatre Aviel Goodman (Goodman A., 1990) définit le concept d'addiction en 1990 comme « le processus selon lequel un comportement devient compulsif, irrépressible, caractérisé par l'échec répété de son contrôle, malgré les conséquences négatives ». Cette conduite peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur. C'est à partir de nombreux critères listés dans le tableau ci-dessous qu'Aviel Goodman formule la définition de l'addiction. Cette définition, retenue par un grand nombre d'auteurs, ne fait pas de distinction entre la dépendance physique et psychique (Fernandez L. et Catteuw M., 2005).

Tableau 2 : Critères de l'addiction d'après Goodman (1990)

A : Impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement

B : Sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement

C : Plaisir ou soulagement pendant sa durée

D : Sensation de perte de contrôle pendant le comportement

E : Présence d'au moins 5 des 9 critères suivants :

Préoccupation intense au sujet du comportement ou de sa préparation

Intensité et durée des épisodes plus importantes que souhaitées à l'origine

<sup>2</sup> Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, quatrième édition. C'est le manuel de référence le plus utilisé internationalement pour diagnostiquer les troubles psychiatriques. Il est édité par l'American Psychiatric Association (APA).

<sup>3</sup> Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé convexes. Elle est publiée par l'OMS.

Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement

Temps important consacré à préparer le comportement et l'entreprendre, où à s'en remettre

Survenue fréquente du comportement (lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles ou universitaires, familiales ou sociales)

Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement

Perpétuation du comportement bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre financier, psychologique ou physique

Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité

Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement

F : Certains éléments du syndrome ont duré plus d'un mois ou se sont répétés pendant une période plus longue

G : Agitation ou irritabilité en cas d'impossibilité de s'adonner au comportement

Soutenus par les apports de l'épidémiologie, de la neurobiologie et de la psychopathologie, les critères de définition de l'addiction selon Goodman, s'appliquent à diverses conduites : dépendance à une ou plusieurs substances psychoactives (pharmacodépendance), mais également au jeu pathologique, aux troubles du comportement alimentaire (Corcos M. et al., 2000), aux achats pathologiques, à la dépendance à certaines formes d'hypersexualité, au travail, à l'activité physique intensive, au mouvement (Carrier C., 2000), à la kleptomanie, aux dépendances affectives, aux cyberdépendances (Tisserand I., 2000) et enfin à certaines conduites à risques et troubles narcissiques de l'adolescence incluant les tentatives de suicide (Venisse JL., 1991).

Le débat porte également sur les limites de ce concept, d'autant plus floues que le mot « addiction » est vulgarisé pour désigner tous types de dépendances et signes d'attachement à l'objet (café, télévision...).

Les définitions générales de l'addiction la caractérisent comme une relation de dépendance, plus ou moins aliénante pour l'individu et plus ou moins acceptée par l'environnement social du sujet (Richard D. et al., 2009).

#### **4) Différents comportements de consommations**

L'**usage** est caractérisé par la consommation de substances psychoactives n'entraînant ni complication somatique ni dommage sanitaire, psychologique, social ou judiciaire pour l'individu ou son entourage. Ainsi, l'usage ne peut être considéré comme pathologique. En théorie, ce mode de consommation ne nécessiterait pas de soins, mais plutôt des actes de prévention pour prévenir le risque de passage au stade d'abus.

L'intensité de cette consommation varie et peut ainsi être qualifiée d'expérimentale, occasionnelle ou de régulière (Richard D. et al., 2009) :

- L'usage **expérimental** (consommation au moins une fois au cours de sa vie) est un essai ponctuel, sans lendemain, typique des expérimentations des adolescents ou jeunes adultes.
- L'usage **occasionnel**, non régulier implique une circonstance particulière de consommation, souvent en groupe, pendant les loisirs. Le sujet ne cherche pas les occasions de consommations et ne crée pas de situations propices à la consommation.
- L'usage **régulier** ou répété concerne les consommations régulières avec une notion de répétition, une pérennité du comportement.

Le passage de la consommation régulière à l'**abus** (usage nocif) représente un stade critique. En effet, c'est à ce moment que s'installe progressivement la neuroadaptation, marquant l'accoutumance de l'organisme à la consommation, en modifiant la réponse produite par la substance.

L'abus (DSM, tableau 2) ou usage nocif (CIM, tableau 3) est caractérisé par une consommation répétée induisant des dommages somatiques, psychoaffectifs et sociaux, soit pour le sujet lui-même soit pour son environnement. Le caractère pathologique de cette consommation est caractérisé à la fois par la répétition de la consommation mais également par la constatation des dommages induits (Reyraud M., 2005 ; Richard D. et al., 2009 ).

Tableau 3 : Abus de substances psychoactives DSM-IV (1994)

A : Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de douze mois :

- Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absences, exclusions temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères).
- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance).
- Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).
- Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B : Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance

Tableau 4 : Utilisation nocive pour la santé (CIM-10)

Mode de consommation d'une substance psychoactive qui est préjudiciable à la santé. Les complications peuvent être physiques ou psychiques.

Le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques (ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et a souvent des conséquences sociales négatives).

La désapprobation par autrui ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales négatives ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic.

L'abus de substances psychoactives est caractérisé par une consommation qui donne lieu à des dommages dans les domaines somatiques, psychoaffectifs ou sociaux mais cette définition ne fait pas référence au caractère licite ou illicite des produits.

A la différence de l'usage et de l'abus, la **dépendance** se caractérise comme une entité psychopathologique et comportementale en rupture avec le fonctionnement banal et habituel du sujet (DSM, tableau 4).

#### Tableau 5 : Dépendance DSM-IV (1994)

Mode d'utilisation inapproprié d'une substance, entraînant une détresse ou un dysfonctionnement cliniquement significatif, comme en témoignent trois (ou plus) des manifestations suivantes, survenant à n'importe quel moment sur la même période de douze mois :

Existence d'une tolérance, définie par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- Besoin de quantités nettement majorées de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
- Effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même quantité de substance

Existence d'un syndrome de sevrage, comme en témoigne l'une ou l'autre des manifestations suivantes

- Syndrome de sevrage caractéristique de la substance
- La même substance (ou une substance apparentée) est prise dans le but de soulager ou d'éviter les symptômes de sevrage

La substance est souvent prise en quantité supérieure ou sur un laps de temps plus long que prévu

Un désir persistant ou des efforts infructueux sont faits pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance.

Un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets.

D'importantes activités sociales, occupationnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance.

L'utilisation de la substance est poursuivie malgré l'existence d'un problème physique ou psychologique persistant ou récurrent déterminé ou exacerbé par la substance.

Les dépendances **psychiques** et **physiques** doivent être distinguées.

La dépendance psychique, élément fondamental, est définie par le besoin de maintenir ou de retrouver les sensations de plaisir, de bien-être, la satisfaction, la stimulation que la substance apporte au consommateur, mais aussi par le fait d'éviter la sensation de malaise psychique qui survient lorsque le sujet n'a plus de produit. Cette dépendance a pour traduction principale le craving (désir obsessionnel de se procurer et prendre la substance), la recherche compulsive de substance, contre la raison et la volonté, expression d'un besoin majeur et incontrôlable. Elle est responsable du renforcement positif initial lors de la prise de substance (Reynaud M., 2005). Elle perdure des années et explique les rechutes malgré les longues abstinences (plusieurs années).

La dépendance physique est, quant à elle, définie par un besoin irrésistible, obligeant le sujet à la consommation de la substance pour éviter le syndrome de manque (syndrome de sevrage) lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'une tolérance.

La **tolérance** (accoutumance) correspond à la diminution de l'effet pharmacologique de la substance avec la nécessité d'augmenter les doses pour maintenir l'effet initial lors de l'administration suivante. Ce phénomène précède la pharmacodépendance. Elle est la conséquence d'un mécanisme adaptatif physiologique qui tend à maintenir une certaine homéostasie en compensant l'activation excessive des récepteurs (Touzeau D, 2012).

Cette dépendance physique n'est pas obligatoire pour porter le diagnostic car elle n'est pas présente pour l'ensemble des substances psychoactives (Reynaud M., 2005).

Le terme de **pharmacodépendance**, régulièrement employé dans la littérature scientifique, désigne ainsi les addictions « avec substance », à savoir, l'ensemble des substances psychoactives, licites (médicaments, alcool, tabac...) ou illicites. Le code de la Santé Publique (article R 5219-1 du décret du 31 mars 1999), la définit comme « *l'Ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques d'intensité variable, dans lesquels l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives devient hautement prioritaire et dont les caractéristiques essentielles sont le désir obsessionnel de se procurer et de prendre la ou les substances en cause et leur recherche permanente* ». L'état de dépendance peut aboutir à l'auto-administration de ces substances, à des doses produisant des modifications physiques ou comportementales, constituant un danger pour l'individu ou son entourage (Gardette V., 2006).

Le concept fédérateur de conduites addictives et le développement des neurosciences ont permis de ne plus différencier les pharmacodépendances en fonction du type de produit consommé. Cette nouvelle approche est plus adaptée aux phénomènes de polyconsommation qui sont de plus en plus fréquents.

Tous les individus ne sont pas égaux devant le risque de dépendance. Il existe de nombreux facteurs participant à la vulnérabilité de chaque individu devant la prise de psychoactifs.

## **5) Facteurs de vulnérabilité au développement de la pharmacodépendance**

L'addiction est considérée comme le produit de la rencontre entre un **individu** et un **produit**, dans un **environnement** particulier. Le repérage de ces éléments individuels ou environnementaux est capital. En effet, l'existence de ces facteurs, lorsqu'elle est conjointe à la consommation de produits psychotropes, laisse fortement présager l'installation d'un usage nocif puis d'une dépendance (Reynaud M., 2005).

En ce qui concerne les facteurs de vulnérabilité du produit, il faut noter que chaque substance psychoactive présente deux types de risques majeurs. Le premier

correspond au risque toxicomanogène propre à chaque produit, c'est-à-dire au potentiel addictif (installation d'une dépendance) de chaque substance. Le second est lié au potentiel d'intoxication du produit, qui permet de déceler les risques d'apparition de complications sanitaires, psychologiques ou sociales.

Quant aux facteurs de vulnérabilité relatifs à l'individu, ils comprennent les facteurs génétiques (tolérance innée chez certains individus), les facteurs biologiques, les facteurs psychologiques et, enfin, les facteurs psychiatriques.

Le conditionnement environnemental est un processus capable d'expliquer certains aspects de l'addiction. Les facteurs socio-culturels interviennent dans les régulations des consommations et dans l'exposition au produit. Ces facteurs influent sur les attentes des individus envers les produits, les modes de consommation, l'expression des conduites addictives, leur pérennisation et les réactions sociales vis-à-vis de ces conduites. On remarque que plus les facteurs d'exposition sont élevés, moins il est nécessaire d'avoir une forte vulnérabilité. Les comportements de consommations sont acquis le plus souvent dans des contextes et situations bien précis.

Tous les indices environnementaux qui entourent la consommation sont gardés en mémoire (notamment les circonstances émotionnelles) et mis en connexion avec la consommation (apprentissage cognitif). Le contexte de la consommation influence son renforcement, en créant des phénomènes de conditionnement environnementaux qui stimulent le circuit de renforcement, et déclenchent des réponses physiologiques et psychologiques qui poussent la re-consommation ou la rechute. De nombreuses expériences chez les rats ont montré l'importance de ce contexte (Roques B., 1999). En effet, sans drogue, le contexte seul active le circuit de renforcement, ravive la motivation pour la drogue et peut faire éprouver le manque (Bartolami S., 2012). Des études ont également montré qu'un contexte socioculturel et émotionnel défavorable, dès la gestation, peut faciliter le développement de pharmacodépendance. Enfin, l'influence d'un groupe de pairs est un facteur pouvant entrer en jeu (Inserm, 2012).

## **6) Mécanismes neurobiologiques de la pharmacodépendance aux opiacés**

Une substance psychoactive est une molécule ayant une action hédonique (qui procure du plaisir) induisant un syndrome addictif complexe.

Les drogues sont à l'origine d'une dégradation des besoins psychophysiologiques fondamentaux: l'alimentation, la soif, la sexualité et les interactions sociales. Ces besoins physiologiques sont régulés par la motivation pour l'obtention de plaisirs

naturels et par l'aversion pour les comportements préjudiciables. Les drogues détournent donc le circuit neuronal qui contrôle la motivation et l'aversion des divers aspects de la nutrition, de l'activité sexuelle ou de la vie socio-affective.

L'addiction est ainsi une « maladie du cerveau », caractérisée par une altération des mécanismes cérébraux, ce qui explique la difficulté des patients à contrôler les comportements de consommation.

Les mécanismes neurobiologiques sont clairement réorganisés de façon pathologique. En effet, les mécanismes altérés sont des mécanismes primordiaux : gestion du plaisir, des émotions et de la souffrance. Ces altérations neurobiologiques se situent principalement sur le système dopaminergique mésocorticolimbique, encore dénommé « **système de récompense** ». Ce système a pour fonction d'évaluer la valeur hédonique des stimuli rencontrés et de prédire la récompense qui devrait suivre un certain stimulus. En effet, il associe à un comportement, une sensation de plaisir ou d'aversion afin de motiver (renforcement positif) ou d'empêcher le renouvellement du comportement selon la nature bénéfique ou néfaste (abolition du comportement) (Bartolami S., 2012).

#### **a. Le circuit de la récompense**

Le système de récompense, formé de neurones dopaminergiques, est un circuit neuro-anatomique correspondant au système mésocorticolimbique (Inserm, 2010).

Il comprend un faisceau dopaminergique mésocorticolimbique qui prend origine dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) du mésencéphale et innerve le cortex frontal, le système limbique et le noyau accumbens.

Le noyau accumbens, cœur du circuit, constitue l'interface entre le système limbique/cortex préfrontal (cognition, affectivité, apprentissage et mémoire) et le système moteur (thalamus, cortex frontal, striatum et formation réticulée), permettant ainsi la conversion d'une motivation en une action (ou aversion en répression d'une action) (Bartolami S., 2012). La motivation se caractérise par une augmentation de l'influx dopaminergique dans le noyau accumbens (diminution pour l'aversion).

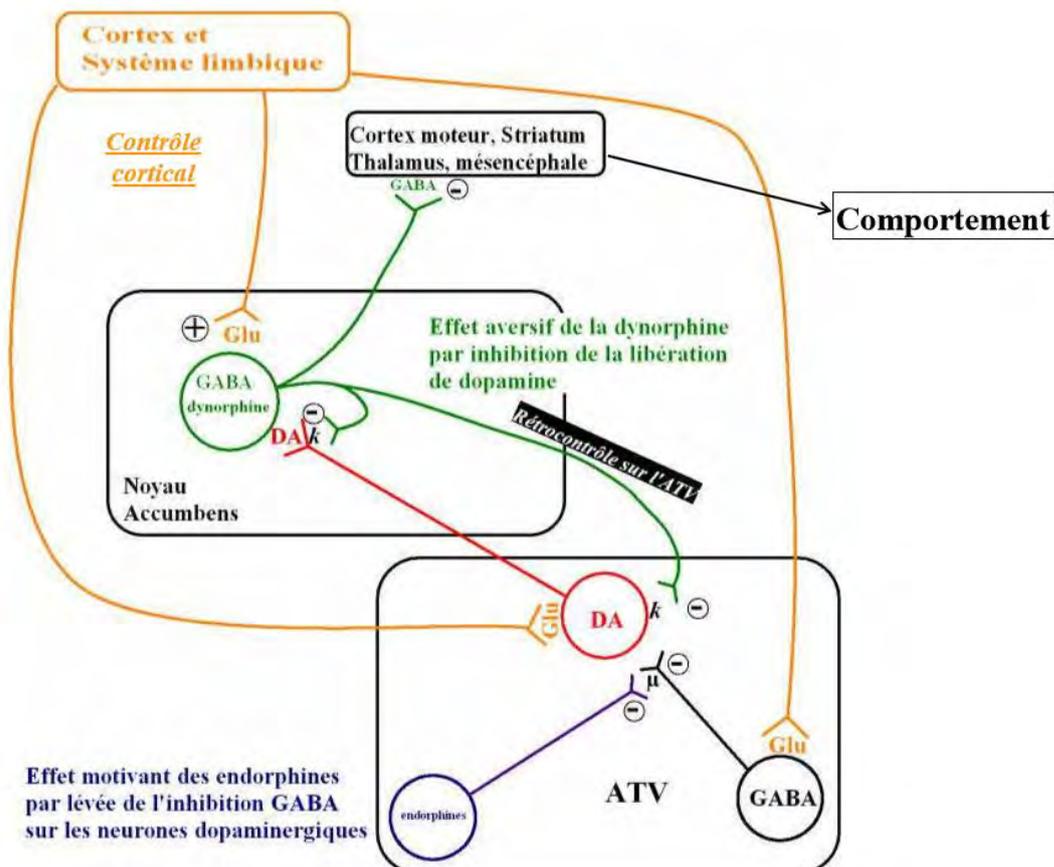
Le noyau accumbens est un noyau inhibiteur, qui comprend des neurones GABA et dynorphines qui innervent l'ATV et le système moteur central. Il empêche la réalisation des comportements. Son inhibition autorise le comportement moteur qui reflète la motivation. Ainsi, lorsque l'ATV augmente l'influx dopaminergique dans le noyau accumbens dans une situation de motivation, celui-ci est inhibé, ce qui induit

l'activation et le renforcement du comportement. Sur le même principe, l'aversion provoque un blocage du comportement (Reynaud M., 2005).

Il existe deux types de régulation (Bartolami S., 2012) :

- Régulation glutamatergique externe : le système cortico-limbique projette des axones glutamatergiques sur le noyau accumbens et l'ATV, permettant d'assurer le contrôle cortical des comportements hédoniques et aversifs et d'éviter les conduites abusives et les déviances.
- Régulation opioïde interne : l'innervation dopaminergique issue de l'ATV est régulée par des opioïdes endogènes (endorphine et dynorphine) qui agissent dans l'ATV et le noyau accumbens. Via les récepteurs  $\mu$  (mu), les endorphines augmentent l'activité des neurones dopaminergiques par levée de l'inhibition GABA sur ces neurones dopaminergiques, à l'origine d'une motivation. La dynorphine, en revanche, diminue cette activité via les récepteurs  $\kappa$  (kappa) par inhibition de la libération de dopamine, entraînant ainsi l'aversion.

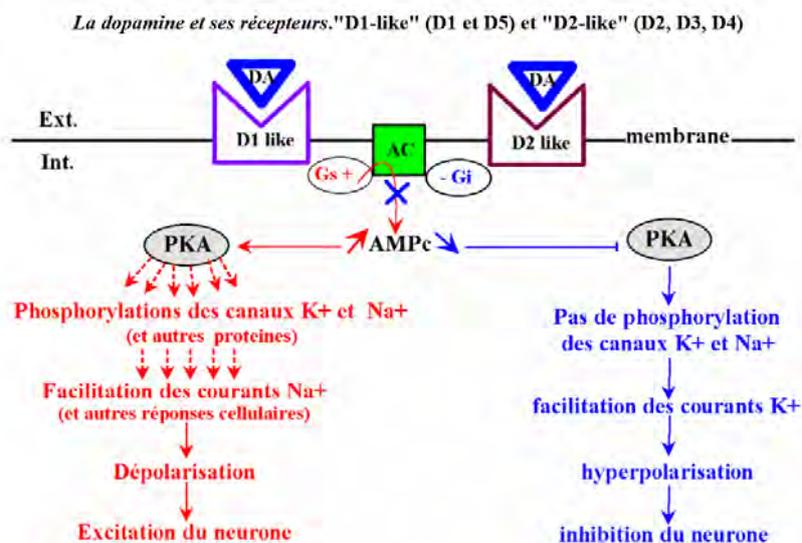
Figure 1 : Systèmes de régulation du circuit de la récompense



## b. Les récepteurs dopaminergiques

Les récepteurs dopaminergiques sont couplés à une protéine G de transduction, régulant ainsi l'adénylate cyclase et la protéine kinase A (PKA). Ces récepteurs sont regroupés en deux familles : une excitatrice « D1-like » et une inhibitrice « D2-like » du système de transduction. Ils modulent ainsi l'ouverture des canaux ioniques et donc l'excitabilité des neurones (Bartolami S., 2012).

Figure 2 : La dopamine et ses récepteurs



## c. Drogues et circuits de renforcement

Les récompenses naturelles (aliments, boissons, activité sexuelle) et les substances psychoactives stimulent la libération dopaminergique par les neurones de l'ATV dans le noyau accumbens. En effet, l'augmentation du taux de dopamine dans le noyau accumbens est un élément clé dans la médiation des effets de récompense ou de renforcement positif dus à la substance psychoactive. Toutes les substances psychoactives susceptibles d'entraîner une dépendance augmentent la sécrétion de dopamine dans le noyau accumbens. Cette hyperdopaminergie est la conséquence de mécanismes directs ou de mécanismes indirects qui viennent moduler le fonctionnement du neurone dopaminergique (Reynaud M., 2005).

Bien que la dopamine reste le neurotransmetteur chef d'orchestre, d'autres neurotransmetteurs modulent habituellement l'activité dopaminergique (système glutamatergique, système GABAergique, système noradrénergique, système nicotinique et muscarinique et le système opioïde). En effet, les produits psychoactifs

peuvent affecter la transmission synaptique de l'ensemble du système mésocorticolimbique.

De façon physiologique, le système dopaminergique mésocorticolimbique est modulé en permanence par les neuromédiateurs endogènes agissant sur des récepteurs spécifiques. Cette neuromodulation permet d'adapter finement la sécrétion dopaminergique aux différentes situations susceptibles de stimuler le circuit de récompense. Les réponses naturelles modulées par nos neuromédiateurs naturels ont une amplitude et une durée limitée de l'ordre de quelques millisecondes. Ainsi la neuromodulation naturelle avec nos « drogues » endogènes est beaucoup plus fine et souple que l'action massive, brutale et prolongée qu'entraînent les substances psychoactives.

La prise chronique d'opiacés entraîne une activation anormale et répétée du système dopaminergique mésocorticolimbique, induisant à terme des changements structuraux neuronaux à l'origine d'un déséquilibre permanent.

Pour compenser cette sur-stimulation répétée, des systèmes de compensation sont activés : ce sont les mécanismes opposants. Ils provoquent des modifications synaptiques, cellulaires et intracellulaires des neurones. Elles se traduisent par une adaptation du nombre et de la fonctionnalité des récepteurs dopaminergiques, notamment au niveau du circuit de la récompense. Cette plasticité synaptique traduit une modification de la transcription de certains gènes (modification de l'expression du génome), de plus ou moins grande vulnérabilité, notamment via des facteurs de transcription CREB. Ces modifications de l'expression avec une altération synaptique peuvent survenir plus ou moins rapidement en fonction de la vulnérabilité de certains sujets. Cependant, même chez les sujets peu vulnérables, une sur-stimulation très longuement répétée aboutit à la mise en place de la traduction synaptique de la dépendance (Raynaud M., 2005).

Les substances impliquées dans la pharmacodépendance sont nombreuses. Elles sont de structures chimiques et de modes d'action très variés (nicotine, éthanol, cannabis, opiacés, stimulants...).

Toutes altèrent le fonctionnement du circuit de récompense en modifiant la neurotransmission dopaminergique entre l'ATV et ses cibles (noyau accumbens et cortex). Elles augmentent toutes la libération de dopamine dans le noyau accumbens (Bartolami S., 2012).

Elles se répartissent en trois grands groupes en fonction de l'effet procuré :

- Les dépresseurs du SNC (système nerveux central) auxquels appartiennent les opiacés
- Les stimulants (psychoanaleptiques)
- Les hallucinogènes (psychodysléptiques)

Les opiacés agissent en se fixant à des récepteurs, appelés récepteurs opioïdes. Ces récepteurs ont pour ligands naturels les opiacés endogènes (les enképhalines (Leu-enképhalines et Met-enképhaline), les endorphines, les dynorphines, les endomorphines et la nociceptine). Il existe trois types de récepteurs opioïdes :  $\mu$  (mu),  $\delta$  (delta) et  $\kappa$  (kappa).

Tableau 6 : Les récepteurs opioïdes peuvent être classés selon leurs fonctions

$\mu$ (mu)	$\delta$ (delta)	$\kappa$ (kappa)
Analgésie centrale, euphorie, motricité gastro-intestinale réduite, myosis, sédation, dépression respiratoire, dépendance physique, hypothermie, bradycardie, anti-diurèse	Analgésie, dépression respiratoire	Sédation, dysphorie, analgésie périphérique, dépression respiratoire, ralentissement du transit, diminution de la diurèse

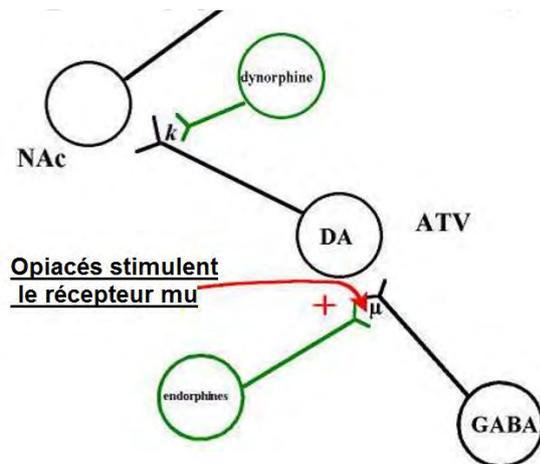
Leur localisation à la fois centrale et périphérique, rend compte des grandes propriétés des opiacés : la réponse à la douleur, au stress, et le contrôle limbique des émotions. En effet, ces récepteurs sont très largement distribués dans les structures cérébrales associées aux circuits de la récompense tels que l'ATV, le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal. Cela explique leur rôle considérable dans le contrôle physiologique des circuits de récompense et de nociception.

Les opiacés, en agissant sur ces récepteurs, se substituent à des stimuli naturels positifs tels que l'alimentation, la boisson, l'amour, la résolution d'un problème et certains loisirs, ce qui joue un rôle dans le phénomène de la dépendance.

Les opiacés exogènes se fixent préférentiellement sur les récepteurs  $\mu$  (mu) mais également  $\kappa$  (kappa) et  $\delta$  (delta). Ils agissent par la modification des récepteurs opioïdes cérébraux (neuroadaptation).

Les opiacés miment l'action des endorphines dans l'aire tegmentale ventrale. Ils lèvent l'inhibition GABAergique dans l'ATV, augmentant la libération de dopamine dans le noyau accumbens, et provoquant ainsi euphorie, plaisir et motivation.

Figure 3 : Action des opiacés sur le circuit de la récompense (1)

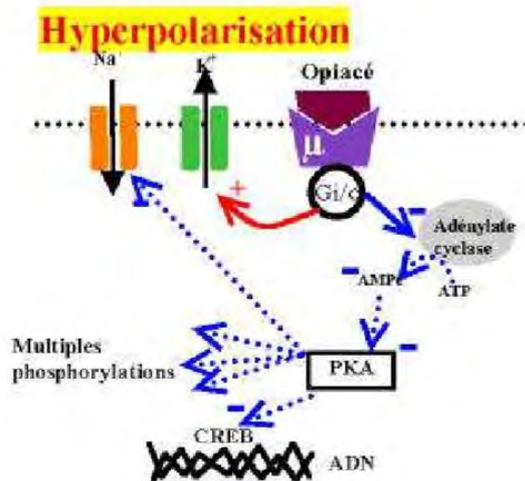


En cas de prise aiguë d'opiacés, la stimulation du récepteur  $\mu$  active une protéine  $G_i/o$ , ce qui inhibe l'adénylate cyclase (qui produit l'AMPc). Cette inhibition conduit au blocage de l'activité de la protéine kinase A (par diminution de la synthèse d'AMPc). De nombreux processus intracellulaires dépendent de la protéine kinase A (cascade de phosphorylations), comme la phosphorylation du facteur de transcription CREB, qui active l'expression de certains gènes. En effet, le facteur de transcription CREB est le point de convergence d'une multitude de signaux extracellulaires et de cascades intracellulaires. Il est actif sous forme phosphorylé. Les opiacés, par diminution de l'activité de l'adénylate cyclase et de la quantité d'AMPc, et donc par inhibition de la PKA, empêche la phosphorylation de CREB ce qui entraîne sa désactivation. Le contrôle de l'expression génique est donc perturbé. L'altération du fonctionnement des gènes a un impact moléculaire et cellulaire qui interviendrait dans la longévité du syndrome dépendant (Bartolami S., 2012).

Lors de l'activation du récepteur  $\mu$ , l'activation de la protéine  $G_i/o$  conduit également à l'activation potassique et à l'hyperpolarisation inhibante neuronale par ouverture

des canaux potassiques et fermeture des canaux sodiques et calciques (par inhibition de la phosphorylation des canaux).

Figure 4 : Action des opiacés sur le circuit de la récompense (2)



En cas d'exposition prolongée aux opiacés, des régulations apparaissent afin de garantir une neurotransmission normale et maintenir un équilibre (modification du taux d'expression des récepteurs). Le mécanisme le plus stable dans le temps est la down régulation (diminution du nombre de récepteurs opioïdes impliquant plusieurs mécanismes dont le ralentissement de leur renouvellement (turn-over)). L'altération de la sensibilité des récepteurs est un autre mécanisme mis en jeu. Ces changements sont impliqués dans la tolérance aux effets psychotropes des substances addictives.

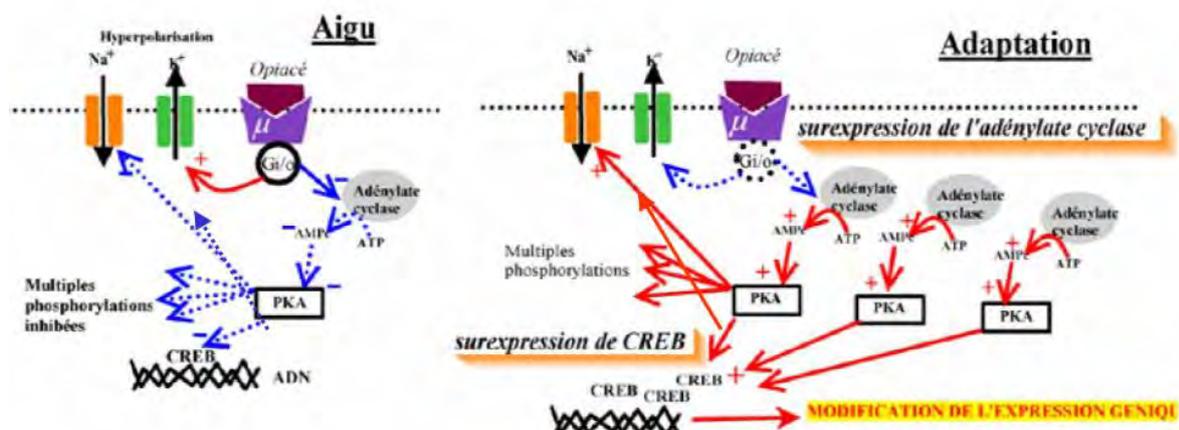
Un processus de tolérance aux opiacés plus connu est l'up régulation compensatrice de l'adénylate cyclase (augmentation de l'AMPC). L'augmentation d'activité basale du système de transduction de l'AMPC est constatée dans le locus coeruleus et le noyau accumbens. Pour cela, la quantité d'adénylate cyclase et de protéine kinase A augmentent alors que le nombre de protéines Gi inhibitrices de l'adénylate cyclase diminue. Il y a un phénomène de découplage entre les récepteurs et les protéines G. Le neurone compense l'inhibition chronique du système de transduction de l'adénylate cyclase en augmentant sa synthèse et en réduisant le nombre de protéine Gi/o. Il s'en suit une inhibition des canaux K<sup>+</sup> et une stimulation très importante de la protéine kinase A.

Le niveau de phosphorylation intracellulaire devient alors excessif, les canaux sodiques voient leur ouverture facilitée ce qui excite les neurones. Cette sur-expression de l'adénylate cyclase est accompagnée d'une sur-expression de CREB. Contrairement à CREB qui stimule la transcription, Delta-Fos B (autre facteur de transcription) exerce une régulation différentielle sur le génome. Delta-Fos B appartient à une famille de protéines (cFos, Delta-Fos B, Fra1 et 2). La consommation répétée de drogues induit une accumulation de Delta-Fos B dans le noyau accumbens. Delta-Fos B diminue l'expression de la dynorphine qui assure un rétrocontrôle négatif sur les neurones de l'ATV. Ainsi le freinage du circuit de renforcement est diminué, augmentant l'impact des drogues sur le circuit de renforcement (Bartolami S., 2012).

Des modifications importantes affectent donc le système de transduction de l'AMPc (inhibition en usage aigu, élévation en usage chronique) avec des répercussions sur l'expression des gènes (via la phosphorylation du facteur de transcription CREB) (Gardette V, 2006).

Ces modifications de l'expression génique ont pour conséquence des remaniements plastiques du système nerveux central dans l'amygdale, l'hippocampe et le cortex (neuroadaptation). Le fonctionnement du neurone est modifié à long terme. Cela se traduit par des modifications persistantes de l'efficacité de la transmission synaptique (potentialisation pour le renforcement secondaire et la sensibilisation ; réduction pour la tolérance), expliquant des rechutes tardives.

Figure 5 : Résumé schématique d'une prise aiguë et d'une prise chronique d'opiacés



La production de noradrénaline est très diminuée en cas de prise d'opiacés car l'abondance d'opiacés inhibe cette production. Quand l'apport d'opiacés cesse, les

neurones à enképhaline (qui régulent l'activité des neurones à noradrénaline) ne reprennent pas immédiatement leur activité, induisant un afflux de noradrénaline et des manifestations d'hyperactivité sympathique du syndrome de sevrage. L'action des opiacés passe également par des modifications non opioïdes. D'autres systèmes sont impliqués lors d'une consommation chronique d'opiacés.

## **7) Stratégies de prise en charge pharmacologique de la pharmacodépendance aux opiacés**

Quelle que soit la stratégie employée, la prise en charge de la pharmacodépendance doit s'inscrire dans une démarche globale, multidisciplinaire aux composantes médicale, psychologique et sociale. Elle peut être soutenue par des traitements médicamenteux mais la seule approche pharmacologique ne peut suffire pour obtenir une abstinence à long terme. Dans la pharmacodépendance aux opiacés, trois stratégies sont disponibles :

- le **sevrage** : arrêt total de la consommation d'opiacés, réalisable en ambulatoire ou en milieu hospitalier, sur une durée variable, accéléré ou non par un antagoniste (naltrexone) sous anesthésie générale. Le sevrage repose sur un traitement symptomatique.
- la **substitution**, longtemps inexistante en France, a supplanté le sevrage dans les années 1990 lors de la mise en place d'une politique de réduction des risques.

## **II. Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO)**

### **1) MSO, un appui pour une stratégie globale**

Le médicament substituant constitue le pivot du traitement. Cependant, il doit être administré dans un contexte adéquat pour favoriser sa réussite. En effet, seul un accompagnement psychologique permet l'instauration d'un protocole de soins incluant l'élaboration de liens sociaux, familiaux et affectifs nouveaux (Khaznadji N., 2004).

L'intérêt premier de la substitution n'est donc pas l'arrêt de tout opiacé, mais la suppression ou la réduction de la consommation d'opiacés illicites et des nombreux risques associés (ANAES, 2004).

De ce fait, les TSO impliquent une forte notion de remplacement à plusieurs niveaux :

- De l'illégalité du trafic et de l'usage de stupéfiants hors autorisation médicale, par la légalité d'une pratique encadrée par le Code de la Santé Publique (CSP)
- D'un produit coupé par une substance pure de qualité pharmaceutique
- D'injections pluriquotidiennes par une unique administration journalière
- Des contacts avec les pairs ou les revendeurs par une équipe médicosociale
- De la notion de « défoncé » par celle de régulation du vécu émotionnel

Le TSO est une « étape prolongée de l'existence du toxicomane » qui permet de faciliter l'accès au dépistage, le traitement des comorbidités et des complications somatiques et psychiques conséquentes de sa dépendance (Cohen JM., 2010).

Les objectifs des patients en termes de substitution sont variables et dépendent du parcours et des projets de vie de chacun. En effet, les motivations de recours à ce type de traitement sont multiples (ANAES, 2004) :

- Soulager un état de manque douloureux
- Assurer une gestion personnelle de la dépendance
- Diminuer voire cesser la consommation de substances illicites
- Parvenir à une abstinence complète d'opiacés, y compris de MSO
- Parvenir à la réduction complète de toute problématique de mésusage de substances psychoactives.

Débarassé de ses besoins compulsifs de consommation de produits illicites, le patient peut émettre des projets de vie à long terme, régler ses éventuels problèmes judiciaires, appuyé par les organismes sociaux. Il est en effet évident que l'administration de médicaments substituants n'est pas suffisante pour obtenir des bons résultats. L'association de la substitution avec la psychothérapie, la thérapie familiale et le travail d'insertion est indispensable (Maestracci N, 1999).

## **2) Les outils du traitement de substitution : Méthadone, BHD, Suboxone**

Véritable maladie chronique, l'addiction ne doit plus être stigmatisée comme une marginalité. Les usagers d'héroïne ne sont donc plus considérés comme des délinquants, mais comme des patients.

Depuis l'émergence d'une politique de réduction des risques basée sur l'utilisation des traitements de substitution (TSO) dans les années 1990, une réelle alliance thérapeutique a pu être initiée avec les patients toxicomanes.

Un TSO constitue « un outil de régulation de la dépendance » (Jacob C. et al., 2003) car son principe repose sur l'administration d'un médicament ayant une activité pharmacologique similaire à celle de la drogue consommée. Cependant, les TSO ne se limitent pas à la prescription de médicaments de substitution aux opiacés (MSO), mais comportent des notions de prise en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient. Les TSO constituent une pratique, les MSO ne sont que des moyens (ANAES, 2004).

Les TSO préviennent la symptomatologie psychique et physique du manque, suppriment le besoin compulsif d'héroïne (craving), permettent d'instaurer un maintien psychologique et social favorisant une (ré)-insertion convenable et permettent d'éviter une rechute ultérieure.

Lorsqu'un MSO est correctement prescrit et convenablement suivi par le patient, il évite la survenue de symptômes de sevrage induits par l'arrêt de la consommation d'héroïne. L'état du patient ne se caractérise plus par le ressenti de signes de manque, de dysphorie anxieuse ou de dépression, très fréquemment observé lors d'un sevrage. De par son efficacité sur l'arrêt ou la réduction du besoin compulsif de consommer le produit illicite, les TSO permettent de diminuer les risques infectieux, toxiques et judiciaires liés à l'usage illicite de stupéfiants.

### **3) Description des outils du TSO**

#### **a. Méthadone**

##### ➤ Propriétés pharmacologiques

Le chlorhydrate de méthadone, dérivé synthétique de la morphine, est un **agoniste morphinique pur** qui agit essentiellement sur les opiorécepteurs de type  $\mu$  (mu) : elle est pharmacologiquement voisine de l'héroïne. Elle exerce également une action inhibitrice de la recapture de la sérotonine (d'où une activité antidépressive) et antagoniste sur les récepteurs NMDA (d'où une activité anxiolytique environ 16 fois plus puissante que la morphine). Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance

pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles (Reynaud M. et Adès J., 2008 ; Vidal 2013).

La méthadone disponible en France est un mélange racémique de deux énantiomères mais seule la forme énantiomère **lévogyre** est pharmacologiquement active (Schlatter J. et al., 1999).

Instituée depuis 1995 dans le seul cadre du TSO sous forme orale, elle se présente sous deux formes galéniques : sirop et gélule.

Le traitement par la méthadone doit obligatoirement être instauré avec la forme sirop. Le sirop de méthadone est formulé d'une façon spécifique. Il est aromatisé pour masquer son amertume, sucré pour prévenir l'extraction du principe actif et l'injection intraveineuse directe, et alcoolisé. Cette composition peut poser problème aux sujets diabétiques sachant qu'un flacon contient l'équivalent de deux morceaux de sucre. La formulation inclut un traceur, le D-xylose, permettant de contrôler la consommation du médicament (analyse d'urine).

La forme gélule est bio-équivalente à la forme buvable. Elle est réservée aux patients préalablement traités par sirop depuis au moins un an. La délivrance de cette forme doit être très encadrée car son mésusage expose à un risque d'overdose mortel (Reynaud M. et Adès J., 2008 ; Vidal 2013).

<b>Méthadone flacons</b>	<b>Méthadone gélules</b>
Sirop à 5 mg, à 10 mg, à 20 mg, à 40 mg et à 60 mg.	Gélules à 1 mg, à 5 mg, à 10 mg, à 20 mg et à 40 mg.
Récipients unidoses fermés par un bouchon de sécurité enfant, boîtes unitaires.	Boîte de 7 gélules sous plaquette thermoformée.

#### ➤ Pharmacocinétique

Du fait de son caractère liposoluble, elle est bien absorbée par voie digestive en 1 à 2h (75 à 95%), ce qui lui confère une biodisponibilité de 90% par voie orale.

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

tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique ce qui confirme sa bonne diffusion tissulaire. La méthadone s'accumule donc en cas d'administrations répétées, et peut être libérée dans le plasma, expliquant la longue durée d'action et le syndrome de sevrage retardé et prolongé.

L'absence d'effet euphorisant est la conséquence d'un pic plasmatique atteint dans les 2 à 4 heures après la prise quelle que soit la voie d'administration. C'est à ce moment que les éventuels signes de sédation pourront être observés, indiquant un surdosage (Caer Y. et Gerbaud C., 2012).

Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures (moyenne 15 heures) après une administration orale unique (variable en fonction de l'état métabolique du patient et des traitements associés).

Pour des patients recevant 100 ou 120 mg/jour de méthadone, la demi-vie plasmatique du produit est de 13 à 47 heures (moyenne 25 heures). La longue demi-vie de la méthadone assure au patient une imprégnation continue en opiacé tout au long du nyctémère (Caer Y. et Gerbaud C., 2012). Le suivi des taux plasmatiques pour la conduite du traitement est d'utilité discutée dans la littérature. On observe de fortes variations intra et interindividuelles des concentrations plasmatiques pour une dose constante.

La méthadone est principalement métabolisée au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 (entre autres) qui conduit à un métabolite pharmacologiquement inactif : l'EDDP (2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3diphényl pyrrolidine).

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. L'élimination urinaire dépend du pH urinaire et est facilitée lors de l'acidification des urines. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20% sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13% sous forme métabolisée. Une partie de la dose initiale (20 à 40%) est également excrétée dans les fèces sous forme métabolisée via la bile (élimination biliaire). La méthadone peut également être retrouvée dans la sueur et la salive (Reynaud M. et Adès J., 2008 ; Vidal 2013).

#### ➤ Tolérance du traitement

Les effets indésirables rapportés sous méthadone sont les effets indésirables classiques des morphiniques.

Chez le sujet **pharmacodépendant aux opiacés lors de la mise en place du traitement** par la méthadone, les effets indésirables les plus fréquents sont : euphorie, vertiges, céphalée, somnolence ou insomnie avec agitation, sédation, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, sècheresse buccale (70% des cas), hypersudation (85% des cas) (Velastegui S., 2012), dysurie, œdèmes des membres inférieurs, bradycardie, hypotension. Une partie de ces signes disparaît avec le prolongement du traitement

Chez le sujet **pharmacodépendant aux opiacés traité par la méthadone en phase d'entretien**, les effets indésirables les plus fréquents sont : troubles du sommeil, états anxiodépressifs, hypersudation, nausées, constipation, trouble de la libido (Pagin JC. et Ressuche B., 2003), dysménorrhée. La prise de poids est discutée : elle peut avoir pour origine l'amélioration du statut nutritionnel du patient, une surconsommation d'alcool, une consommation de cannabis associée (effet orexigène), la compensation orale d'une dépression liée au deuil de la drogue avec ingestion massive de sucrerie, la sédentarité liée au confort du TSO, ou l'association du TSO à la prescription d'antipsychotiques (Dorosz P. et al., 2014, Vidal 2013). La méthadone (sirop) présente également de forts risques pour la santé bucco-dentaire (Nathwani NS. et Gallagher JE., 2011).

Le risque d'allongement dose-dépendant de l'espace QT et la survenue de torsades de pointe sous méthadone a justifié une modification du RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) du médicament en 2007. La pratique d'un électrocardiogramme doit donc être recommandé pour tous les patients présentant des facteurs de risques d'allongement de l'espace QT (posologie >120 mg/jour ou méthadonémie à 24 heures > 1000 ng/ml, association à des médicaments allongeant l'intervalle QT, association à des médicaments inhibiteurs enzymatiques et notamment des inhibiteurs de la protéase du VIH, hypokaliémie, hypomagnésémie, etc...) (Lowenstein et coll., 2013).

Chez le sujet **non dépendant physiquement aux opiacés**, la méthadone entraîne de nombreux et graves effets indésirables pouvant aboutir à un surdosage et au décès du patient :

- Sur le système nerveux central: sédation, insomnie, euphorie, céphalée, agitation, altération de la perception visuelle
- Sur le tube digestif : sècheresse buccale, nausée, vomissement, constipation,

- anorexie, spasmes des voies biliaires
- Sur le système respiratoire : dépression respiratoire
  - Sur le système cardiovasculaire : flush facial, bradycardie, palpitation, hypotension artérielle symptomatique, possibilité d'état de choc et d'arrêt cardio-respiratoire
  - Sur l'appareil génito-urinaire : dysurie voire rétention urinaire
  - Allergie : prurit, urticaire, rashes cutanés, angio-œdème, etc...)

Les surdosages sont caractérisés par les signes cliniques suivants : myosis, bradypnée, dépression respiratoire, œdème pulmonaire, bradycardie, hypotension sévère, arrêt respiratoire, choc, arrêt cardiaque. En cas de risque vital, l'administration par voie IV ou IM d'opiacés antagonistes (naloxone) doit tenir compte de la longue durée d'action de la méthadone (36 à 48 heures).

#### ➤ Contre-indications

La méthadone est contre-indiquée pour les sujets de moins de 15 ans et en cas d'insuffisance respiratoire grave.

#### ➤ Interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses et interviennent à plusieurs niveaux (La revue prescrire, 2012) :

- Au niveau pharmacocinétique

La méthadone est métabolisée par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Ses concentrations peuvent donc être modifiées par les inhibiteurs enzymatiques (augmentation des concentrations et donc des effets indésirables avec risque de surdosage et torsade de pointe) ou les inducteurs enzymatiques (diminution des concentrations avec risque de syndrome de sevrage). Or les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques sont nombreux (liste non exhaustive) :

**Inducteurs enzymatiques** : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, griséofulvine, millepertuis, oxcarbazépine, primidone, antirétroviraux (éfavirenz, étravirine, lopinavir, nelfinavir, nevirapine, ritonavir)

**Inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4** : amiodarone, diltiazem, vérapamil, macrolides (sauf spiamycine), antifongiques azolés, cimétidine, antirétroviraux

(atazanavir, darunavir, délavirdine, fosamprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir), jus de pamplemousse

Il existe de plus une forte variabilité interindividuelle en fonction du sujet (métaboliseur lent ou rapide) (Schlatter J. et al., 1999).

Du fait de sa forte liaison aux protéines plasmatiques, la méthadone est source d'interactions avec d'autres médicaments fortement liés à ces protéines, tels que les anti-inflammatoires et les antivitamines K. Un phénomène de déplacement du médicament de plus faible affinité entraîne une augmentation de sa fraction libre plasmatique et favorise l'apparition d'effets indésirables par surdosage. Enfin, les médicaments alcalinisant ou acidifiant les urines modifient l'élimination urinaire de la méthadone.

- Au niveau pharmacodynamique

La méthadone est contre-indiquée avec les morphiniques agoniste-antagoniste (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine) avec risque de diminution de l'effet recherché par blocage compétitif des récepteurs avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. Il en est de même avec l'antagoniste morphinique (naltrexone).

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène, et de l'alcool. Le risque de dépression respiratoire peut être majoré avec les autres analgésiques morphiniques, les barbituriques, les benzodiazépines, les antitussifs morphine-like (dextrométhorphan, noscapine, pholcodine), les antitussifs morphiniques vrais (codéine, éthylmorphine), risque pouvant être fatal en cas de surdosage.

La méthadone est susceptible de provoquer des torsades de pointes. C'est un type particulier de tachycardie ventriculaire, potentiellement mortelle, correspondant à un tracé électrocardiographique caractéristique, et associé à un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Les torsades de pointe sont souvent fugaces, mais peuvent persister suffisamment longtemps pour provoquer une lipothymie ou une syncope. Elles évoluent parfois vers une fibrillation ventriculaire

mortelle. Les torsades de pointe surviennent dans le contexte d'un allongement de l'intervalle QT, qui peut être congénital ou acquis. Les médicaments sont une cause fréquente d'allongement acquis de l'intervalle QT. Certains troubles électrolytiques, en particulier l'hypokaliémie, et la bradycardie sont des facteurs de survenue (Laqueille X. et al., 2012).

La méthadone est un médicament qui allonge l'intervalle QT, mais qui est également bradycardisant, expliquant donc le risque de torsades de pointe. En règle générale, l'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée. Toutefois, la méthadone fait parfois exception à cette règle. La prise concomitante de méthadone est donc déconseillée avec :

**Antiarythmiques** de classe I(a) (quinidine, hydroquinidine, disopyramide),  
Antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol)

Certains **neuroleptiques** : amisulpride, chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, sulpiride, thioridazine, tiapride, véralipride

Certains **antiparasitaires** : halofantrine, luméfántrine, pentamidine

Certains **macrolides** : azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, érythromycine IV, spiramycine IV

**Autres** : bépridil, cisapride, diphémanil, mizolastine, moxifloxacine, vincamine IV

Des précautions d'emploi sont également requises avec les médicaments **bradycardisants** (antiarythmiques de classe Ia, certains antiarythmiques de classe III, antagonistes du calcium bradycardisants [diltiazem, vérapamil], anticholinestérasiques, bêtabloquants, antihypertenseurs d'action centrale, digitaliques) et les médicaments **hypokaliémants** (amphotéricine B voie IV, glucocorticoïdes, diurétiques hypokaliémants seuls ou associés, laxatifs stimulants, tétracosactide).

Ainsi, la polymédication des toxicomanes doit être systématiquement prise en compte.

## **b. Buprénorphine Haut Dosage**

### ➤ Propriétés pharmacologiques

La buprénorphine est un dérivé opiacé semi-synthétique obtenu à partir de la thébaine, un des alcaloïdes pharmacologiquement actifs de l'opium. Elle possède des caractéristiques pharmacologiques différentes de la méthadone.

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique se fixant au niveau des

récepteurs opiacés de type  $\mu$ . Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est « attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs  $\mu$  qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants ». Elle présente également une action antagoniste au niveau des récepteurs  $\kappa$  (kappa) (responsable de la dysphorie et de la sédation).

Les agonistes-antagonistes ont un profil de courbe dose-réponse de type agoniste partiel avec un effet maximal dit « plafond », limitant les effets déresseurs principalement cardio-respiratoires.

En effet, au-delà d'un certain seuil, l'augmentation des doses de buprénorphine n'aboutira pas à une augmentation des effets. Lorsque la BHD est utilisée seule et correctement (aux posologies de l'AMM (autorisation de mise sur le marché)), les doses donnant les effets pharmacologiques d'intensité maximum sont inférieures aux doses responsables d'une dépression respiratoire, constituant un élément important de sécurité d'emploi de la BHD (Reynaud M. et Adès J., 2008 ; Vidal, 2013).

La grande affinité de la buprénorphine aux récepteurs opioïdes lui confère le qualificatif d'antagoniste. En effet, lorsque la buprénorphine est administrée après un agoniste pur, elle renverse les effets de cet agoniste. En déplaçant l'agoniste pur de son récepteur, elle y exerce une moindre activité intrinsèque, à l'origine d'un syndrome de sevrage (Gourarier L et coll., 1996).

La buprénorphine se fixe très solidement au récepteur. Les agonistes purs ne peuvent facilement la déplacer; ce qui réduit les effets d'une prise concomitante d'autres opiacés.

Son activité intrinsèque est par définition inférieure à celle des agonistes opiacés purs. Ses propriétés d'agonistes sont donc d'intensité plus faible, en particulier pour les effets recherchés de type euphorie et sédation, mais pas pour l'analgésie.

Du fait de sa longue durée d'action, l'apparition du syndrome de sevrage, après l'arrêt brutal, est retardée, débutant 72h à 84h après la dernière prise. Il se caractérise par sa longueur et la présence d'effets rebonds.

La BHD (Subutex et génériques) se présente sous la forme de comprimés sublinguaux. La voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée pour l'administration de ce produit. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, ce qui intervient habituellement en 5 à 10 minutes (Dorosz P. et al., 2014 ; Afssaps, 2011).

Il existe différents dosages :

<b>BHD</b>
Comprimé sublinguaux à 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg ou 8 mg

➤ Pharmacocinétique

L'absorption par voie orale inactive une partie de la buprénorphine par effet de premier passage hépatique (N-désalkylation et glucuroconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie). L'administration du médicament par voie orale est donc inappropriée.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30%. L'activité commence au bout de 30 minutes environ et le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration sublinguale.

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution tissulaire rapide du fait de sa forte liposolubilité. Environ 96% de la BHD se lie aux protéines plasmatiques et sa demi-vie plasmatique est courte (2 à 5 heures) en raison de son importante diffusion tissulaire.

La buprénorphine est métabolisée au niveau hépatique par N-désalkylation et glycuconjugaison de la molécule mère et du métabolite désalkylé. Des données cliniques confirment que le CYP3A4 est responsable de la N-désalkylation de la buprénorphine. La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste  $\mu$  de faible activité intrinsèque.

La demi-vie d'élimination de la BHD est très longue (20 à 25 heures). Cela peut s'expliquer en partie par la réabsorption de la BHD après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué mais également par le caractère hautement lipophile de la molécule.

La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugués (80%), le reste étant éliminé dans les urines. Le cycle entéro-hépatique permet donc la détection de la BHD dans les selles plusieurs jours après la fin de l'administration (Reynaud M. et Adès J., 2008 ; Vidal, 2013).

➤ Tolérance du traitement

Bien utilisée, la BHD est moins toxique que la méthadone (moindre risque de dépression respiratoire, lorsqu'elle est administrée par voie sublinguale, isolément,

aux doses préconisées). Il faut toutefois l'utiliser avec précaution chez l'insuffisant respiratoire, l'insuffisant hépatique (le métabolisme hépatique de la buprénorphine risque d'être altéré) ou rénal (l'élimination de la buprénorphine se fait à 20% par voie rénale et peut être prolongée dans cette pathologie).

Comme la méthadone, son administration expose le patient à de nombreux effets indésirables, notamment en début de traitement : insomnie, somnolence, céphalée, sensations vertigineuses, hypersudation, constipation, nausée, vomissements, et rarement hypotension orthostatique voire dépression respiratoire.

Le BHD peut induire des atteintes hépatiques cytolytiques. En effet, après la notification et la publication de plusieurs cas d'atteintes hépatiques, une modification du RCP de la buprénorphine a été effectuée en 2002.

Le mécanisme d'action de cette hépatotoxicité directe, dose dépendante, serait en relation avec une toxicité mitochondriale. Si, dans les conditions d'utilisation médicale, le risque en demeure faible et l'évolution spontanément favorable, son mésusage (usage intraveineux des comprimés, posologie excédant celles préconisées par l'AMM), peut être à l'origine de formes aiguës, très graves, notamment en cas d'anorexie, d'éthylisme, d'infection virale associée (hépatite C) ou de l'association à certains médicaments (aspirine, isoniazide, acide valproïque, amiodarone, antirétroviraux analogues nucléosidiques).

Le risque de dépression respiratoire, quant à lui, est également accru en cas de mésusage et d'association détournée aux benzodiazépines. Contrairement à la méthadone, la BHD ne semble pas exposer à un risque d'allongement du QT. L'attention des sportifs doit être attirée sur le fait que ce principe actif est inscrit sur la liste des substances dopantes (Dorosz P. et al., 2014 ; Afssaps, 2011).

#### ➤ Contre-indications

La buprénorphine est contre-indiquée aux enfants de moins de 15 ans, aux sujets insuffisants respiratoires sévères et insuffisants hépatiques sévères. Elle est également contre-indiquée en cas d'intoxication alcoolique aiguë ou delirium tremens (Dorosz P. et al., 2014 ; Afssaps, 2011).

## ➤ Interactions médicamenteuses

Elles sont nombreuses et interviennent à plusieurs niveaux (La revue prescrire, 2012) :

### - Au niveau pharmacodynamique

L'utilisation de buprénorphine est contre-indiquée avec la Méthadone et les analgésiques morphiniques de palier III (morphine, hydromorphone, oxycodone, fentanyl...). En effet, lorsqu'on ajoute un agoniste-antagoniste à un agoniste pur, l'effet de l'opioïde diminue par blocage partiel des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage. Pour les mêmes raisons pharmacologiques, l'association avec les analgésiques de palier II (codéine, tramadol) est déconseillée.

L'association aux autres dépresseurs du système nerveux central (autres dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), certains antidépresseurs, antihistaminiques H1 sédatifs, benzodiazépines, anxiolytiques autres que benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés) majore le risque de dépression du système nerveux central. La prise concomitante d'alcool est déconseillée car elle majore l'effet sédatif.

L'association avec des benzodiazépines expose au risque de décès par dépression respiratoire d'origine centrale. Il convient de surveiller les posologies et d'éviter cette association en cas de risque de mésusage.

### - Au niveau pharmacocinétique

La buprénorphine est métabolisée par le CYP 3A4. Ainsi chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A4 (vus précédemment pour la méthadone), l'adaptation posologique est nécessaire, car une posologie moindre peut suffire, en raison d'une possible augmentation des concentrations de buprénorphine. En association avec les inhibiteurs de la protéase, il existe un risque de majoration ou de diminution des effets de la buprénorphine, tant en raison de l'inhibition que de l'induction de son métabolisme (par exemple ritonavir, nelfinavir ou indinavir). L'effet qui en résulte peut être soit des signes de sevrage, soit de surdosage. Les patients recevant de la buprénorphine en association avec des inhibiteurs de protéase doivent être étroitement surveillés et, si nécessaire, une adaptation de la posologie doit être envisagée. En revanche, les interactions entre buprénorphine et inducteurs du CYP3A4 n'ont pas été étudiées. Par conséquent, une surveillance étroite est

recommandée chez les patients auxquels sont coadministrés des inducteurs du CYP3A4 (tels que phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et rifampicine) (La Revue Prescrire, 2012).

### **c. Suboxone**

Le 16 janvier 2012, une nouvelle spécialité pharmaceutique à base de buprénorphine est arrivée sur le marché français.

La Suboxone® est une association de buprénorphine et de naloxone. La naloxone est un antagoniste compétitif des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$ , dont la biodisponibilité par voie orale est très faible à cause d'une forte métabolisation par effet de premier passage. En cas d'administration orale, la naloxone est donc quasi indétectable au niveau plasmatique et ne provoque pratiquement pas d'effet. En cas d'administration parentérale, la naloxone exerce ses effets antagonistes et s'oppose ainsi aux effets d'éventuels agonistes opioïdes administrés conjointement. Par conséquent, la prise orale de Suboxone® aurait des effets comparables à la prise orale d'une dose équivalente de buprénorphine alors que l'injection du médicament aboutirait à un blocage des effets de la buprénorphine par la naloxone et éventuellement à la précipitation d'un syndrome de sevrage. C'est sur cette base théorique qu'a été pensé le développement de la Suboxone® : présenter une efficacité comparable à la buprénorphine seule tout en ayant un pouvoir dissuasif vis-à-vis de l'administration IV. En pratique, la buprénorphine et la naloxone ont des demi-vies d'élimination très différentes (buprénorphine environ 32h, naloxone environ 1h) (EMA, 2009), ce qui nuance l'intérêt de l'association. En outre, il semblerait que l'impact dissuasif de la Suboxone® sur les pratiques d'injection soit mal renseigné et plutôt modéré.

## **4) Cadre réglementaire des TSO**

### **a. Généralités sur les stupéfiants et assimilés stupéfiants (Meddispar, 2013)**

#### ➤ Détention

En ce qui concerne le stockage, seuls les stupéfiants doivent être détenus dans des armoires fermées à clefs qui leur sont dédiés.



cette durée peut être réduite (exemple de la Méthadone). De la durée maximale de prescription découle l'interdiction du renouvellement de la prescription de l'ordonnance pour les stupéfiants. Une nouvelle ordonnance comportant une prescription de stupéfiants ou assimilés stupéfiants ne peut être délivrée par le pharmacien pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement. Dans ce cas, le médecin doit porter la mention suivante sur l'ordonnance « chevauchement autorisé ».

### ➤ Transcriptions et enregistrements

Les transcriptions ou enregistrements des stupéfiants comportent pour chaque médicament un numéro d'ordre différent et mentionnent :

- nom et adresse du prescripteur
- nom et adresse du patient
- date de délivrance
- dénomination
- quantité délivrée
- 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

Les transcriptions ou enregistrements doivent être réalisés 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

Les données enregistrées ou transcrites doivent figurer sur un support garantissant leur pérennité et leur intégrité. Elles doivent en outre, être dupliquées sur deux supports distincts, le premier servant à la consultation habituelle, le second étant gardé en réserve.

Les données archivées doivent être accessibles, consultables et exploitables pendant la durée de leur conservation. Les registres et les enregistrements

informatisés sont conservés pendant dix ans et sont tenus à la disposition des autorités de contrôle.

Les mentions obligatoires à porter sur l'ordonnance sont : le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement, la date d'exécution, le nom de la spécialité délivrée, la quantité délivrée en unités de prise. L'ordonnance, après exécution et apposition des mentions, doit être conservée pendant 3 ans. Depuis le 18 mars 2014, la conservation dématérialisée (sous forme électronique) des copies d'ordonnances de stupéfiants ou assimilés est possible (article R. 5132-35 du code de la santé publique, CSP). Par ailleurs, l'archivage doit, conformément à l'article R. 5132-35, être fait pendant trois ans, et le document doit pouvoir être imprimé et présenté à toute autorité de contrôle. Il faut donc que le logiciel utilisé permette l'accès facile et rapide à la copie numérisée de l'ordonnance.

Sur l'emballage du médicament, le pharmacien inscrit la posologie prescrite, son nom et son adresse ainsi que le numéro d'ordre dans l'espace blanc prévu à cet effet sur l'emballage.

#### ➤ Comptabilité

Toute entrée et sortie de médicaments classés comme stupéfiants sont inscrites par le pharmacien sur un registre papier classique ou enregistrées par un système informatique. L'inscription ou l'enregistrement des entrées et des sorties comporte la désignation et les quantités reçues en unités de prise. Les registres et enregistrements informatiques doivent être enregistrés tous les mois et conservés dix ans à compter de la dernière mention, pour être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle.

#### ➤ Destruction

En cas de péremption, d'altération ou de retour, le pharmacien titulaire de l'officine procède à la dénaturation des 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 conseil régional de l'Ordre des pharmaciens. Après destruction des produits dénaturés, les documents attestant la destruction sont conservés dix ans et peuvent être présentés à toute réquisition des autorités de contrôle.

Les particularités réglementaires de la Méthadone et de la BHD seront détaillées en partie III.

### **III. De la substitution au sevrage**

La mise en œuvre d'un TSO, son suivi, puis son éventuel arrêt relèvent d'une pratique codifiée. Cependant, ces étapes sont ponctuées de fréquents incidents et de nombreuses rechutes.

La mise en place d'un TSO s'articule en 4 étapes :

- Une phase d'évaluation de la situation du patient :

- Diagnostic de la dépendance aux opiacés (critère de DSM-IV ou de la CIM-10)
- Degré de dépendance (modalités d'usage et variété des drogues utilisées)
- Trajectoire du patient (entourage affectif et familial, liens sociaux et niveau d'éducation, couverture sociale, cures et échecs successifs, ATCD d'incarcérations et d'overdoses, risque suicidaire)
- Bilan clinique, psychiatrique, biologique et sérologique
- Evaluation de sa motivation à suivre le traitement

- Une phase d'induction de TSO

Cette phase est débutée après information complète du patient. Elle vise à équilibrer progressivement la posologie quotidienne, afin qu'il ne ressente aucun effet de manque (tels que la mydriase, les réflexes tendineux augmentés, le larmoiement, les rhinorrhées, la pilo-érection et les douleurs liées au sevrage opiacé) et ne manifeste plus d'appétence (craving) pour l'héroïne. Cependant, cette recherche de la posologie adéquate doit être prudente car le risque d'overdose est maximal pendant cette période (Caer Y. et Gerbaud C., 2012).

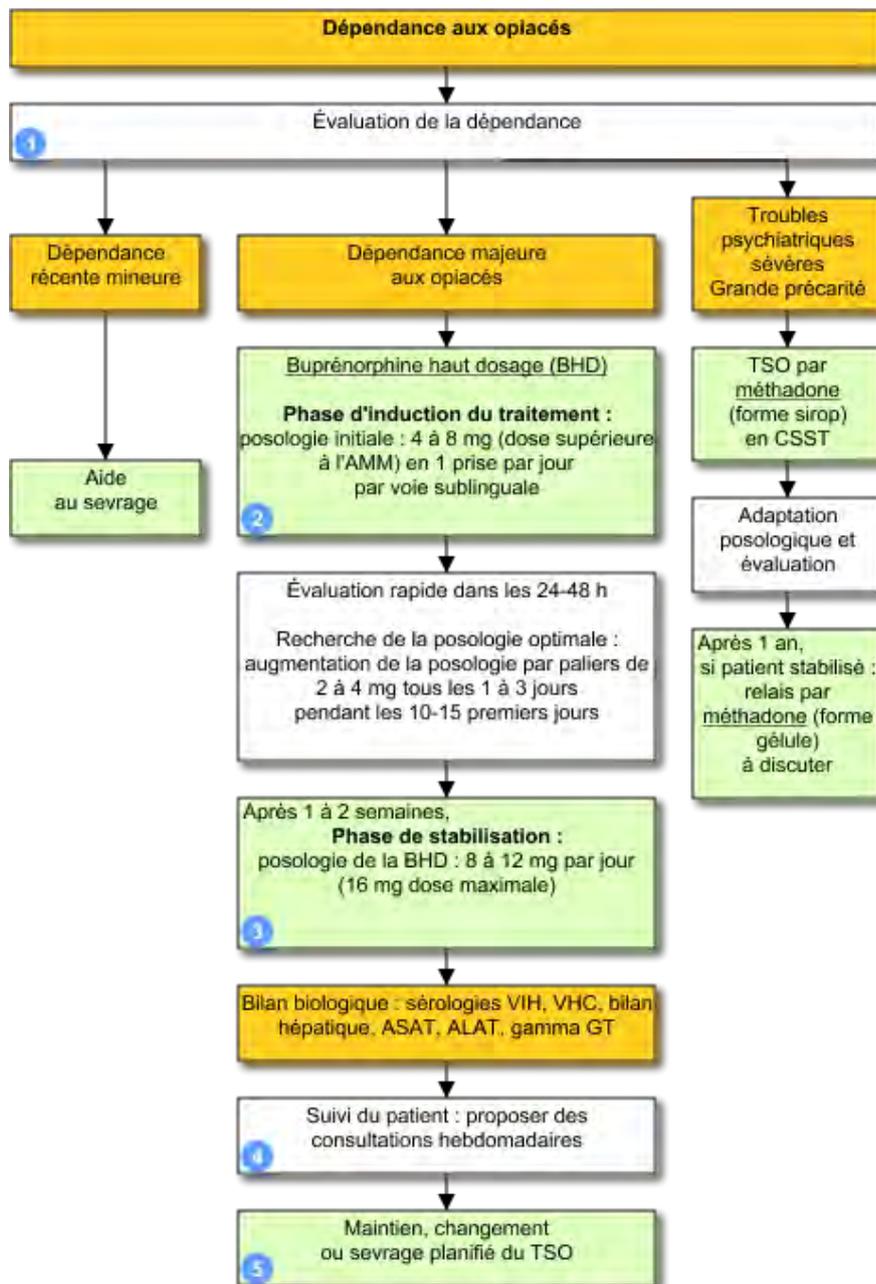
- Une période de stabilisation plus ou moins prolongée

Cette période, qui s'étale souvent sur plusieurs années, permet une réadaptation psychosociale et un suivi médical. L'objectif de cette phase est de s'orienter vers une adaptation plus fine de la posologie afin de supprimer les symptômes subjectifs de manque tels que l'anxiété, la fatigue, l'irritabilité, les troubles du sommeil, le réveil précoce, les tendances dépressives et notamment le craving qui peut être considéré comme un des signes résiduels et persistant du manque. Un craving persistant peut

conduire à des prises hors soin d'opiacés, d'alcool ou de benzodiazépines (Cauer Y. et Gerbaud C., 2012).

- Une éventuelle phase de sevrage, progressive, étalée sur plusieurs semaines, mois voire années.

## 1) Choix du MSO et stratégie thérapeutique



(Caulin C., 2013)

Peu d'études argumentent une stratégie de choix entre la méthadone et la BHD. Ce choix demeure plus contraint par le cadre réglementaire et l'offre de soins locale, que par la réflexion clinique (ANAES, 2004). Les objectifs d'un TSO par BHD sont comparables à ceux d'un traitement par méthadone pour la grande majorité des addictologues. Le choix se fait donc au cas par cas comme le soulignent les recommandations du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).

## **2) Instauration du traitement**

Les objectifs des MSO sont de supprimer les symptômes physiques du manque en opiacés (bâillements incoercibles, rhinorrhée, mydriase, larmoiement, agitation, douleurs abdominales, etc...), puis de permettre la réduction des signes psychiques pour envisager un arrêt total de la consommation d'opiacés illicites. La recherche d'une posologie équilibrée est primordiale afin d'obtenir la suppression complète du besoin compulsif sans provoquer d'effets iatrogènes. Cet équilibre est variable en fonction du métabolisme des individus, mais également de la prise concomitante d'autres médicaments, voire de la saison. Une dose trop forte augmentent les effets indésirables du médicament et une dose trop faible un manque. Cependant, il ne faut pas augmenter la dose de façon trop importante chez un patient présentant des comorbidités associées à son addiction aux opiacés, un traitement spécifique de ces pathologies s'impose alors.

L'administration unquotidienne est primordiale afin de modifier le comportement habituel du toxicomane qui s'inscrit dans l'alternance de phases de manque et de « défonce », qui démontre son incapacité à différer les choses ou à supporter la frustration. Le fractionnement des prises du MSO favorise la pérennisation de l'approche addictive de la prescription et incite au mésusage du médicament.

Quel que soit le type de MSO prescrit, il est primordial de déceler les signes de sous-dosage (anxiété, dépression, asthénie, irritabilité, insomnie, sensation de manque), aussi bien que ceux de surdosage (ralentissement idéomoteur et somnolence amplifiés lorsqu'il y a association avec de l'alcool, des BZD, ou des inhibiteurs enzymatiques).

Pendant la phase d'instauration, la majorité des patients présentent des troubles du sommeil (induits notamment par un brutal décalage de phase lorsque le toxicomane respecte des rythmes de vie sociaux « normaux »), des troubles de l'humeur à type de dépression ou de troubles anxieux. Cette proportion semble augmenter depuis une vingtaine d'années, probablement parce que les signes d'appels sont mieux

repérés, mais aussi parce que les polytoxicomanies aggravent la symptomatologie psychiatrique associée à l'addiction. De ce fait, les conduites suicidaires sont plus fréquentes, ainsi que les évolutions vers des pathologies mentales sévères à type de psychose. La prescription d'autres psychotropes (antidépresseurs, normo-thymiques, anxiolytiques, voire antipsychotiques légers, éventuellement hypnotiques) est donc souvent nécessaire, après avoir conseillé des stratégies non médicamenteuses visant à resynchroniser le sommeil (suppression des psychostimulant par exemple). Ces traitements associés ne doivent ni être ni prolongés, ni banalisés, surtout s'il s'agit de benzodiazépines (BZD) compte tenu des risques de dépression respiratoire y compris avec la BHD. Le médecin doit privilégier une monothérapie par BZD, à faible posologie.

L'observance thérapeutique et la pratique de mésusage et d'usage détourné sont fortement dépendantes de la qualité de la prise en charge pendant l'induction du traitement. Une alliance thérapeutique doit être construite entre le patient, son médecin et son pharmacien. Les contacts fréquents et les prescriptions rapprochées augmentent les chances de réussite du traitement.

Pendant le premier mois de traitement, il est recommandé de ne pas favoriser la délivrance unique, mais au contraire d'instaurer une délivrance fractionnée tous les 7 jours. La délivrance quotidienne avec prise du médicament sur place peut également être programmée en accord entre le médecin et le pharmacien afin de garantir la réussite de l'instauration du traitement.

Progressivement, la durée de prescription pourra atteindre 14 ou 28 jours (en fonction du MSO), en fonction de l'observance et de l'absence de signes de mésusage. Il est souhaitable que la mention « premier mois de traitement » soit inscrite sur l'ordonnance durant cette période initiale. Dans certains cas bien particuliers (emploi, éloignement, déplacement, stabilisation de longue date...), la mention expresse du prescripteur demandant une « délivrance en une seule fois » pourra être apposée dès les premiers mois de traitement (Afssaps, 2011).

#### **a. Instauration du traitement par méthadone.**

Le traitement est instauré 10 à 24 heures après la dernière prise d'opiacés (pour ne pas risquer une intoxication aiguë, le niveau d'accoutumance aux opiacés étant difficile à apprécier), à une posologie comprise entre 10 et 40 mg/jour. Il n'y a pas de relation spécifique entre la consommation d'une quantité donnée d'opiacés (héroïne,

codéine, buprénorphine...) et la posologie de méthadone dont le patient aura besoin (Caer Y. et Gerbaud C., 2012).

Cette dose est augmentée de 5 à 10 mg par paliers de 3 à 10 jours (pour éviter le risque d'accumulation de méthadone), sans excéder une augmentation de 50% de la dose initiale par semaine.

La posologie du traitement est variable : entre 60 et 100 mg/jour. Cependant, compte tenu du métabolisme individuel (poids du sujet, consommation d'alcool, hépatite C, prise concomitante d'autres médicaments, niveau de dépendance, grossesse, usage d'opiacés illicites, etc...), la posologie peut varier entre 50 et 900 mg/jour. Les doses très élevées s'adressent aux sujets très dépendants, présentant une comorbidité psychiatrique, ayant un indice de masse corporelle supérieur à 30, séropositif pour le virus de l'hépatite C, traités par des traitements inducteurs enzymatiques ou encore métaboliseurs rapides.

Chez certains patients, un métabolisme lent ou l'usage de médicaments inhibiteurs enzymatiques explique qu'une administration unique toutes les 36 à 48h soit même suffisante. Il est indispensable de préciser que ces seuls critères ne doivent pas guider une augmentation ou une diminution de la posologie. Le niveau de dépendance et de tolérance aux opiacés est sans conteste le paramètre qui doit être considéré comme le plus important dans l'adaptation posologique. Cette adaptation est conditionnée par de nombreux autres critères tels que l'opiacé consommé, l'âge du début de la consommation, sa durée, la voie d'administration utilisée, etc...

Ces multiples paramètres incitent, lors de l'adaptation posologique, à la recherche d'une posologie sûre et efficace. Les symptômes relatés par le patient sont les éléments centraux sur lesquels le clinicien doit se baser dans le cadre de la recherche de la posologie adéquate de méthadone (Caer Y. et Gerbaud C., 2012).

Pour l'instauration du traitement, les patients sont volontaires et doivent accepter les règles de la prise en charge :

- être suivi régulièrement au sein de l'établissement de santé ou au sein du CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en addictologie)
- se soumettre à une analyse urinaire à l'instauration du traitement (tests urinaires à lecture rapide (5 minutes))

Il s'agit de tests qualitatifs permettant de vérifier si des métabolites de diverses substances sont présents dans les urines d'un patient. Ils ne permettent donc pas de

préciser la quantité réelle de substance consommée.

La méthadone et les spécialités à base de buprénorphine (Subutex® et ses génériques, Suboxone®) ont des métabolites urinaires spécifiques et différents des autres opiacés (héroïne, morphine, codéine, opium...), qui permettent de les déceler spécifiquement au niveau urinaire.

Les tests urinaires permettent donc de :

- Vérifier au cabinet la réalité d'une consommation récente d'opiacés pouvant appuyer le diagnostic d'une dépendance à l'héroïne ou tout autre opiacé. Ces analyses urinaires sont donc un outil d'aide au diagnostic. Elles sont très couramment effectuées dans les centres et services hospitaliers spécialisés en addictologie et peuvent être mises en œuvre dans tout cabinet de médecine généralisée pour le suivi du traitement.
- Vérifier, en cas de doute, que le traitement prescrit est bien pris par le patient et qu'il ne se retrouve pas sur le marché parallèle.
- Vérifier qu'après instauration du traitement, le patient ne consomme plus d'opiacés illicites. Si l'abstinence aux opiacés autres que le MSO est un objectif pour le patient, la connaissance d'une consommation persistante permet d'ouvrir le dialogue et d'adapter le traitement, sans jugement ni punition.
- D'éviter toute analyse avec les urines d'une tierce personne, notamment pour celles qui seraient effectuées en laboratoire de ville.
- D'éviter les doublons (prescription d'un MSO chez quelqu'un déjà bénéficiaire d'une prescription).

La méthadone est décelable en moyenne entre 3 et 7 jours (1-2 jours pour la BHD), mais ces durées peuvent varier et dépendent de nombreux facteurs. Contrairement à la méthadone, le cadre légal de prescription d'un traitement par BHD en cabinet de ville n'oblige pas à une première analyse urinaire, ni aux analyses ultérieures au cours du traitement (Cohen JM., 2012).

## **b. Instauration du traitement par BHD**

Le traitement est instauré après un délai d'au moins 24h suivant la dernière prise pour ne pas induire de syndrome brutal de sevrage (Afssaps, 2011). La dose initiale est comprise entre 0,8 et 4 mg/jour avec augmentation de 1 à 2 mg par paliers de 1 à 3 jours. La posologie peut être augmentée jusqu'à 16 mg par jour en une prise unique selon l'AMM. La posologie de stabilisation est atteinte en 10 à 15 jours.

## **3) Suivi du traitement de maintenance**

Le suivi du patient doit être régulier et rigoureux afin d'apprécier l'efficacité du traitement et de prévenir les éventuelles rechutes. La durée de la prescription, la fréquence de la délivrance et des rendez-vous de suivi sont variables en fonction des patients et adaptées à l'évolution clinique des patients.

Contrairement à la BHD qui ne présente pas de modalités particulières de suivi de traitement, le traitement par Méthadone comporte des analyses urinaires ultérieures pouvant être effectuées au cas par cas pour vérifier le respect du protocole par le sujet et mesurer l'efficacité du traitement sur la prise d'opiacés illicites ou d'autres stupéfiants. Ce contrôle est effectué dans le centre afin d'éviter les fraudes. Plus fréquentes en début de traitement, ces analyses doivent être effectuées régulièrement au cours du traitement par méthadone. La recherche porte sur la méthadone, les opiacés naturels et/ou de synthèse, l'alcool, la cocaïne, les amphétamines, le cannabis et le LSD selon les besoins. La recherche et le dosage des produits listés ne sont pas systématiques, mais sont effectués sur demande du prescripteur.

De plus, la variabilité interindividuelle du métabolisme de la méthadone et l'influence de nombreux médicaments sur sa cinétique justifient l'intérêt porté au suivi de ces taux plasmatiques. Il faut y ajouter l'influence de la grossesse, l'existence d'effets indésirables et les demandes irrationnelles de patients souhaitant augmenter ou réduire les doses administrées sans fondement réel.

Les indications de la méthadonémie sont nombreuses et devraient permettre une adaptation des posologies sur des bases rationnelles et scientifiques plus que sur des positions théoriques (posologie de 60 à 100 mg) ou idéologiques.

La méthadonémie est mesurée en laboratoire. Une valeur dite « résiduelle » (estimée après au moins un mois de traitement, 5 jours après la dernière adaptation posologique, avant la nouvelle prise soit 24 heures après l'ancienne) comprise entre 200 et 400 ng/ml est nécessaire pour stabiliser les patients. Un taux excédant 600

ng/ml est considéré comme potentiellement toxique au plan cardiaque, mais une méthadonémie supérieure à 1000 ng/ml est parfois nécessaire pour équilibrer les sujets ayant un métabolisme rapide. En revanche, un taux inférieur à 100 ng/ml est jugé inefficace (Gerbaud C., 2002).

Cependant, la mesure de la méthadonémie ne peut en aucun cas se substituer à une recherche de posologie adéquate guidée par la situation clinique du patient (Caer Y. et Gerbaud C., 2012). En pratique clinique, le dosage plasmatique de la méthadone (sous forme de racémique ou en différenciant les énantiomères) est peu utilisé. En effet, il n'existe pas de dose plasmatique cible précise, et la corrélation entre dose plasmatique et effet clinique n'est pas directe, notamment parce que le dosage plasmatique n'est qu'un reflet imparfait de la dose disponible au niveau cérébral (Noble F., 2011).

Pour les patients sous Méthadone, le prescripteur initial déterminera, en collaboration avec l'équipe de soins, l'opportunité de l'orientation du patient vers un médecin traitant pour la poursuite du traitement. Ce médecin traitant sera choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial. Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin traitant choisi. La décision d'une telle orientation s'appuiera sur les critères de stabilisation du traitement :

- la capacité du patient à gérer de façon autonome son traitement
- une posologie de méthadone stabilisée

Après une année d'usage régulier de méthadone sous forme sirop, le patient peut passer à la forme gélule. La prescription initiale est réalisée dans un centre spécialisé. La forme gélule sera d'emblée prescrite à la posologie correspondant à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop. La première prise de gélule doit avoir lieu le lendemain de la dernière prise de sirop, à l'heure habituelle. La posologie se situe habituellement entre 60 et 100 mg/jour, même si des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients. Les modifications de posologies ultérieures seront fondées, comme pour la forme sirop, sur la réévaluation clinique du patient en tenant compte des prises en charges associées. Le traitement sera administré en une prise unique quotidienne, de la même manière que la forme sirop.

La forme gélule introduit des changements notoires dans le quotidien des patients et les soins dispensés. Contrairement à la forme sirop, davantage assimilée à une drogue, la gélule de méthadone porte plus volontiers le statut de médicament. La gélule est plus pratique pour le transport, la prise est facilitée et ne stigmatise pas le

patient (la gélule peut être prise n'importe où et devant n'importe qui comme pour tout autre médicament). Ainsi, l'utilisateur ne dissimule plus, ne se cache plus pour prendre son traitement, il s'éloigne ainsi de l'univers de la drogue. Le forme sirop peut au contraire maintenir le patient dans un inconfort et entretenir ce qu'il est censé combattre. La forme sirop, qui permet des fractionnements, peut aussi rappeler leur toxicomanie (Poirson M., 2011).

#### **4) Arrêt du traitement de maintenance**

La suspension d'un MSO ne constitue pas un but en soi : la substitution est un outil de travail thérapeutique et non le premier pas vers une abstinence totale. En ce sens, elle peut avoir une durée indéfinie. Le TSO doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire, et si besoin, à vie. De nombreux patients souhaitent cependant mettre un terme au TSO, mais l'expérience montre que 80% des patients sous méthadone ayant arrêté leur traitement rechutent dans les 3 ans.

Malgré tout, un sevrage progressif peut s'avérer pertinent sur demande du patient, lorsqu'un arrêt durable (supérieur à un an) de la consommation d'opiacés illicites a pu être obtenu et qu'une évolution psychologique suffisante s'est opérée. En général, les patients souhaitent continuer à recourir indéfiniment et quotidiennement à de très petites doses de MSO. La gamme étendue des dosages de BHD et de méthadone désormais disponibles, facilite cette maintenance à minima. Le protocole de diminution des posologies doit être établi avec le patient. Cependant, la diminution de posologie, sans tenir compte d'un potentiel état de détresse, va à l'encontre du résultat escompté. Il peut être approprié de maintenir une posologie réduite pendant une période prolongée, jusqu'à ce que le patient se sente à l'aise et à même de continuer le protocole de réduction.

Pendant cette période, le but de chaque intervention est de s'assurer que le processus d'interruption est réalisé de manière sûre et confortable (Benslimane M., 2005).

On peut ainsi distinguer les TSO avec objectif de sevrage à court/moyen terme et les TSO poursuivis sur une durée indéterminée. La durée de la phase de maintenance les différencie (Jacques JP. et Figiel C., 2006). En pratique, la substitution prolongée à vie semble obtenir de meilleurs résultats (OMS, 2009).

En ce qui concerne la méthadone, les doses sont diminuées de 5 à 10 mg/semaine (sirop), voire de 1 à 5 mg/semaine (gélules), jusqu'à 40 mg, puis de 1 mg à 5

mg/semaine jusqu'à 20 mg. Des signes cliniques de manque apparaissent lorsque la posologie devient inférieure à 20 mg/jour (Benslimane M., 2005). Pour la BHD, le traitement est arrêté sur plusieurs mois, par paliers de 0,4 mg à 2 mg.

Dans les deux cas, il est indispensable de poursuivre l'accompagnement du patient afin de prévenir toute reprise de drogue et de pouvoir lui proposer un nouveau TSO si cela est nécessaire.

## **5) Le sevrage**

Le sevrage correspond à un ensemble de symptômes de gravité variable. Ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance.

La prise chronique d'opiacés est ainsi responsable d'une dépendance physique capable d'occasionner un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation. Ce syndrome de manque révèle les mécanismes pharmacologiques adaptatifs de l'exposition répétée à une substance psychoactive.

Son délai de survenue est variable en fonction de la durée d'action de l'opiacé, et se manifeste progressivement. On observe dans les 6 à 8 heures suivant la dernière prise d'opiacés une irritabilité, un larmoiement, une rhinorrhée, et des bâillements. Après 12 heures, on remarque une mydriase, des frissons avec pilo-érection (ou « chair de poule »), une transpiration importante, une asthénie, des sensations de chaud et de froid, et une anxiété avec besoin impérieux de consommer la substance (ou « craving »). Après 24 heures s'installent des douleurs musculaires, articulaires et abdominales, une insomnie, une anorexie, ainsi que des nausées, des vomissements et une diarrhée. Ces symptômes rétrocedent en quelques jours quelle que soit la substance.

En revanche, la durée et l'intensité sont variables en fonction de l'opiacé consommé, brèves et intenses pour l'héroïne, d'apparition retardées et plus longues sous méthadone et BHD (Reynaud M., 2005).

Une fois le sevrage décidé, l'objectif thérapeutique immédiat est de prévenir et d'atténuer les souffrances physiques et psychiques par la combinaison de traitements qui peuvent être pharmacologiques, relationnels ou environnementaux.

Il existe différentes types de sevrage :

**a. Le sevrage progressif**

Il s'effectue par diminution progressive des doses d'un médicament morphinique (buprénorphine, méthadone) après un temps plus ou moins long de maintenance sous traitement, jusqu'à arrêt total.

**b. Le sevrage rapide**

Il prévoit l'administration d'un antagoniste opioïde pour précipiter le sevrage et l'accompagnement de l'arrêt brutal et total du MSO par un traitement symptomatique. Les classes de médicaments utilisées sont les antalgiques, les spasmolytiques, les antinauséux, les anxiolytiques et les hypnotiques. Certains médicaments peuvent corriger les symptômes du manque au cours du sevrage. La Clonidine (Catapressan®) agit sur l'agitation, l'instabilité, la lacrymation, la rhinorrhée et la transpiration. Le Clorzépate dipotassique (Tranxène) est contre-indiqué au cours du sevrage de par son fort potentiel addictif. L'alimémazine (Théralène) et la Cyamémazine (Tercian), neuroleptiques légèrement sédatifs, peuvent être utilisés en alternative (Lacroix D., 2013).

Ce type de sevrage peut être réalisé en ambulatoire et en milieu hospitalier. Les raisons qui expliquent le choix entre sevrage ambulatoire et hospitalier sont multiples:

- maintien du lien avec un entourage soutenant ou au contraire éloignement d'un environnement peu favorable
- poursuite des relations familiales et sociales favorables
- rechutes antérieures
- existence de pathologies associées (physiques ou psychiques) ou de syndrome de sevrage sévère mettant en jeu le pronostic vital

Le sevrage ambulatoire implique des conditions environnementales favorables, une bonne information du patient ainsi que le soutien et l'adhésion au projet des proches. Il nécessite un suivi très rapproché pour adapter les traitements symptomatiques.

### **c. Le sevrage ultra-rapide**

Le sevrage ultra-rapide («Ultra Rapid Opiate Detoxification» (UROD)) des patients dépendants aux opiacés est une procédure de désintoxication s'adressant à des patients pharmacodépendants à tout type d'opiacés. Cette technique s'effectue sous anesthésie générale et utilise des antagonistes spécifiques des récepteurs aux opiacés (naloxone et naltrexone), tant comme inducteurs du sevrage (naloxone) que comme traitement de maintien de l'abstinence (naltrexone).

Bien que cette technique semble sûre et efficace, plusieurs critiques peuvent être faites. Le manque de recul et le manque de comparaison avec d'autres techniques de sevrage plus classiques doivent être pris en considération, de même que le manque de systématisation d'un suivi médico-psychosocial. C'est une méthode qui nécessite des études plus poussées et surtout plus rigoureuses, compte tenu du risque et du coût imposés (Fontaine E. et al., 2001).

Les inconvénients du sevrage regroupent l'insomnie rebelle, qui dure plusieurs semaines après l'arrêt de la prise d'opiacés, et le syndrome dépressif qui nécessitera l'usage d'antidépresseurs pendant plusieurs mois. Le sevrage est contre-indiqué en cas de grossesse en raison des risques pour le fœtus, ainsi qu'en cas de délabrement physique et/ou psychique (Maurel A. et al., 2003).

## **IV. Profils comparés des patients sous Méthadone et BHD**

Nous allons maintenant aborder la question de l'existence ou non de différents profils de patients toxicomanes substitués par la méthadone ou la BHD. Plusieurs études ont abordé ce thème, aussi bien internationales que nationales.

Nous aborderons plus particulièrement une étude prospective et descriptive (réalisée sur 27 patients consultant les cabinets de médecine générale) explorant les domaines socio-économique, médical, addictologique et psychiatrique (Rigal P. et Boucard J., 2004).

Le questionnaire utilisé pour la réalisation de l'étude, a été construit à partir de la lecture et du recensement des items pertinents issus du questionnaire ASI (Addiction Severity Index, célèbre test américain qui étudie et mesure certaines variables relatives au domaine sociodémographique, médical, addictologique et psychiatrique) et du questionnaire du centre Maurice DIDE (fiche de recueil des patients entrant au centre Maurice DIDE pour une substitution institutionnalisée). Deux tests, portant sur

la dépendance et la psychologie générale, ont également été utilisés : l'IDI (International Dependency Inventory) et le SCL 90-R.

L'IDI évalue la dépendance psychologique des patients toxicomanes. En revanche, le SCL-90, questionnaire de psychologie générale, permet de dresser un profil psychologique et psychopathologique de la population étudiée en termes d'expression symptomatique.

Cette étude s'articule selon 4 axes de recherche :

Le premier axe de recherche prend en compte les indicateurs démographiques classiques (âge, sexe, commune de résidence), la situation familiale, sociale, professionnelle et économique.

Le deuxième axe évalue les comorbidités virologiques (VIH, hépatite B et C), le traitement de substitution (actuel et précédent, doses, contexte de délivrance, les traitements associés non psychiatriques et la prise en charge de façon plus globale (suivi dentaire, suivi des traitements chroniques, suivi par l'assistante sociale...)).

L'axe addictologique recense le contexte actuel de la substitution et des autres drogues consommées mais également le vécu par rapport aux produits, le rapport à la loi, ainsi que celui de l'entourage familial et affectif. Il évalue également l'histoire de la démarche de substitution et des expériences antérieures de tentatives de sevrage le cas échéant.

Le dernier axe fait état de l'examen psychiatrique de l'individu.

L'échantillonnage a été constitué grâce au réseau « Passages » de Toulouse et, notamment, son président, le Docteur Jacques Barsony, qui a communiqué le nom des médecins généralistes traitants des patients toxicomanes. Le mode de passation s'est déroulé selon la technique d'entretiens directs par le biais d'un questionnaire.

Les résultats de cette étude mettent en évidence une large similarité entre les deux populations distinguées (celles des patients sous Méthadone et celles des patients sous BHD). Cependant, certaines différences tendanciennes apparaissent. En effet, les patients sous BHD semblent dans une précarité financière plus marquée, tant au niveau des sources de revenu mensuel, des prestations et aides sociales perçues, du logement, qu'au niveau médical et psychologique. Il apparaît également que la population sous BHD est moins sevrée notamment en termes de motivation dans le traitement substitutif et de la polyconsommation.

Une autre étude (Rigal P. et Boucard J., 2004) s'est intéressée à cette comparaison de profils entre 1996 et 2001 dans une CSAPA à Marseille «Addiction-Sud ». L'échantillon est constitué de tous les patients s'étant présentés au centre pendant

cette période dans le cadre d'une consultation hospitalière. Au total, 348 patients sous Méthadone et 229 patients sous Subutex (BHD) ont été suivis.

Le questionnaire comportait des items relatifs aux caractéristiques sociodémographiques (démographie, insertion et condition sociale, délinquance), à l'histoire de la toxicomanie (premiers produits consommés, pratiques de consommation, contact antérieur avec un centre spécialisé), au bilan de la consommation actuelle de substances illicites, à l'évaluation psychiatriques (ATCD, troubles dépressifs, psychotiques ou anxieux apparents, et au statut sérologique du patient).

Les données déclaratives de ces patients ont conduit à l'observation de profils similaires sur certains points mais présentant des différences sur d'autres. En ce qui concerne les similitudes, les deux populations sont majoritairement représentées par des hommes célibataires, ayant des situations judiciaires comparables. Les caractéristiques de la toxicomanie sont également assez semblables (début de la dépendance aux alentours des 20 ans, principales substances psychoactives utilisées : héroïne, cocaïne, cannabis et psychotropes). En revanche, l'étude a montré que les patients sous méthadone étaient sensiblement plus âgés et plus souvent infectés par le VIH/VHC que les patients sous BHD. Les antécédents d'overdose, les démarches antérieures de sevrage ou de substitution sont plus importantes dans la population sous méthadone.

La BHD semble avoir plutôt été dispensée en première intention chez les toxicomanes les plus jeunes qui n'avaient pas eu de recours antérieur à la méthadone, alors que la méthadone était plus souvent dispensée en deuxième intention chez des patients qui avaient déjà entrepris des démarches de substitution ou de sevrage mais qui restaient des toxicomanes « actifs » et avaient des infections virales graves.

Grâce aux résultats de ces deux études, il semblerait que le recul des années d'expériences dans la substitution, dans le maniement des produits et l'absence de consensus concernant les modalités de prescription, ait conduit les professionnels de santé à adapter la substitution en fonction de leurs expériences personnelles et selon des modalités qui leur sont propres. Le choix du traitement semble reposer sur le choix du patient et l'expérience du praticien.

Des recommandations ont été données par la Vidal Recos (Caulin C., 2013): la méthadone sera utilisée si le patient en fait la demande après un échec de TSO par buprénorphine, s'il se trouve en situation de grande précarité sociale, s'il a des difficultés pour gérer la prise du traitement, s'il mélange les substances, s'il ne

parvient pas à renoncer aux injections ou en cas de comorbidité psychiatrique importante.

## **V. Quelques situations spécifiques**

De nombreuses situations particulières doivent être prises en compte pour optimiser un TSO.

### **1) Patients psychiatriques**

Les conduites de dépendance sont très souvent liées à une pathologie psychiatrique. C'est pour cette raison qu'il est absolument nécessaire de faire une évaluation du profil psychique de tout sujet toxicomane.

Les différentes pathologies associées telles que les dysphories, les dépressions, les troubles anxieux et les troubles psychotiques doivent être traités (antidépresseur, normothymique, anxiolytique, neuroleptique, etc.). Contrairement aux idées reçues, les patients présentant une comorbidité psychiatrique ne sont pas résistants aux MSO. Il est cependant nécessaire d'augmenter les doses (d'environ 40% en moyenne) et d'essayer de réduire les consommations d'alcool, drogues et médicaments associés.

### **2) Polytoxicomanie**

Il est important de savoir qu'un TSO ne réduit pas l'utilisation des drogues non opiacées associées dans un contexte de polytoxicomanie. La pérennisation d'un comportement toxicomaniaque peut ainsi compromettre l'efficacité de la maintenance et empêcher le retour à une existence normale. Ces codépendances sont gérées par un suivi psychologique poussé. Cependant, des études ont montré que les antidépresseurs pouvaient contribuer à réduire la consommation d'autres drogues. De même, des observations suggèrent qu'un TSO conduit à fortes doses permet de réduire le besoin de consommer de l'alcool chez les toxicomanes poly-dépendants.

### **3) Grossesse**

Les conséquences d'un sevrage brutal lors d'une grossesse peuvent être graves (avortement spontané, accouchement prématuré). Pour autant, l'alternance de prise

de drogue et d'abstinence provoquent une souffrance fœtale reconnue. Les TSO instaurés progressivement au premier ou au deuxième trimestre ont tout leur intérêt sachant que les opiacés ne sont pas tératogènes. Leur mise en œuvre au troisième trimestre est discutée.

La méthadone permet une amélioration du suivi prénatal et une réduction des complications maternelles et prénatales (La revue prescrire, 2005). En ce qui concerne la BHD, les données sont plus limitées. Cependant, on ne dispose pas d'élément en faveur d'un risque malformatif (La revue prescrire, 2005).

Si une grossesse survient chez une patiente déjà sous TSO, la posologie sera augmentée au troisième trimestre compte tenu des perturbations physiologiques responsables d'une diminution de la méthadonémie, donc d'un possible manque susceptible d'entraîner une souffrance fœtale, voire des complications obstétricales. Ce manque peut également amener la mère vers la prise d'héroïne ou d'autres drogues, ce qui serait très néfaste pour l'enfant.

La femme enceinte expose le fœtus à une imprégnation passive en opiacés. Le nouveau-né est donc sensible au manque et susceptible d'induire un syndrome de sevrage à la naissance.

Avec la méthadone, le syndrome de sevrage du nouveau-né est plus fréquent (50% environ) et souvent plus marqué qu'avec la buprénorphine (Johnson RE et al., 2003). Ce syndrome de sevrage s'installe lentement, au cours des 24 à 36 premières heures de vie pour la BHD, entre le 2<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> jour de vie en général pour la méthadone, et peut persister sous une forme atténué plusieurs mois (Pezzolo et al., 2007). La survenue de ce syndrome de sevrage ne serait pas proportionnelle à la posologie consommée et on ne dispose pas de facteurs prédictifs de la sévérité de ce syndrome (Le Jeune C et al., 2003).

La gravité du syndrome de sevrage néonatal (SSNN) est appréciée à l'aide d'échelles spécifiques notamment par le score clinique de Lipsitz qui doit être mesuré dès la naissance, au moins toutes les 3 à 6 heures.

Tableau 7 : Score de LIPSITZ

SIGNES	SCORE			
	0	1	2	3
Trémulations :	Absentes	Légèrement augmentées	Augmentation modérée ou forte	Augmentation forte ou continue
Activité musculaire des membres	Normale	par des stimulations ou par le jeûne	au repos, calmée par l'alimentation ou le bercage	au repos ± mouvements de type convulsifs
Irritabilité cris excessifs	0	Légère augmentation	Augmentation modérée ou forte par des stimulations ou par le jeûne	Forte augmentation même au repos
Réflexes	Normaux	Accentués	Très accentués	
Tonus musculaire	Normal	Hypertonie	Rigidité	
Selles	Normales	Liquides, en jet mais de fréquence normale	Liquides, en jet et > 8/j	
Lésions cutanées	0	Rougeurs genoux, coudes	Erosions	
FR/mn	< 55	55 - 75	> 75	
Eternuements répétés	Non	Oui		
Bâillements répétés	Non	Oui		
Vomissements	Non	Oui		
Fièvre	Non	Oui		

Ces signes peuvent être neurologiques (irritabilité, hyperactivité, tremblements, myoclonies), digestifs (anomalie du réflexe de succion, régurgitations, diarrhée) et respiratoires (tachypnée, hyperpnée, risque d'alcalose et d'apnée). On observe également des bâillements excessifs, une sudation et des variations thermiques brutales. Sans prise en charge, ces signes persistent en général deux mois. De plus, le syndrome de sevrage perturbe l'interaction mère-enfant.

Il n'existe pas de consensus sur le traitement du SSNN. Un certain nombre de mesures simples sont très efficaces pour minimiser le SSNN et peuvent suffire en cas de sevrage modéré. Il est conseillé de diminuer les stimuli sonores et lumineux, d'emmailloter l'enfant, ne pas le réveiller pour les soins et les repas et lui donner une alimentation enrichie fractionnée, éventuellement épaissie, voire une alimentation parentérale en cas de déshydratation ou de dénutrition sévère. Le bercement, les câlins, peau à peau, de préférence par la mère sont également nécessaires. L'allaitement maternel est dans cette perspective très souhaitable.

Un syndrome de sevrage sévère peut cependant nécessiter un traitement médicamenteux spécifique, généralement par administration temporaire et à doses dégressives de solutés de morphine sans additifs (bien que ce choix de traitement soit très peu consensuel). La décision de recours au traitement repose sur la sévérité des symptômes. Ce traitement est poursuivi au maximum 4 à 6 semaines pour être idéalement arrêté avant la sortie de la maternité (Le Jeune C., 2013).

#### **4) Allaitement**

L'allaitement n'est pas contre-indiqué sous TSO. L'allaitement maternel peut être envisagé chez les patientes traitées par BHD. En effet, de très petites quantités de buprénorphine et de ses métabolites passent dans le lait maternel. L'allaitement maternel est plus discutable avec la méthadone. Le passage lacté est plus important qu'avec la BHD. En effet, une dose journalière supérieure à 30 mg/jour chez la mère entraînerait une quantité suffisante dans le lait maternel pour exposer l'enfant à un risque de syndrome de sevrage retardé.

Cependant, des précautions élémentaires sont à suivre notamment quant à la sérologie maternelle avec un potentiel risque de transmission d'infection virale et aux possibles consommations de toxiques associés.

Dans tous les cas, la tétée doit être effectuée avant la prise de méthadone, et le repas suivant avec un lait industriel compte tenu de l'apparition du pic de méthadonémie dans les 4 heures suivant l'ingestion du TSO.

#### **5) Infections virales**

L'impact de l'infection par le VIH ou un virus hépatotrope sur le psychisme de patients complique la prise en charge. De plus, certains des traitements interagissent avec la méthadone et la BHD, avec modifications des taux sériques, et provoquent de nombreux effets indésirables. Ces fluctuations expliquent une observance médiocre des traitements et de nombreuses rechutes morbides.

## **Chapitre 2 : MESUSAGE ET USAGE**

### **DETOURNE DES TRAITEMENTS DE**

### **SUBSTITUTION AUX OPIACES**

#### **I. Tendances et perception des TSO**

##### **1) Une disponibilité croissante des TSO**

Malgré un démarrage très polémique en France, où le sevrage a longtemps été considéré comme la seule option thérapeutique, la substitution aux opiacés s'est développée rapidement.

On observe en effet une disponibilité croissante de ces traitements. Le nombre de personnes ayant eu un remboursement ou une délivrance de traitement de substitution aux opiacés (TSO) en ville ou en centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ne cesse d'augmenter depuis le milieu des années 1990 et se situerait en 2010 autour de 170000 (Afssaps, 2011). En 2011, d'après les données de vente, le nombre de patients théoriques recevant de la BHD est estimé à près de 105000, contre 18500 en 1996, année de son introduction. Il s'élève à plus de 45000 pour la méthadone, contre 2700 en 1995 (sous l'hypothèse d'une dose moyenne quotidienne de 8 mg pour la BHD et de 60 mg pour la méthadone tout au long de l'année) (OFDT, 2013).

Entre la méthadone, réputée pour apporter une meilleure satisfaction mais associée à un risque de surdose plus important, et la BHD, plus mésusée et détournée, la Conférence de consensus sur les traitements de substitution de juin 2004 préconise l'orientation en fonction des indications et contre-indications de chaque molécule, et non par un choix contraint par le cadre réglementaire et l'offre de soin existante. On observe ainsi depuis 2005, une augmentation accélérée du nombre de patients sous méthadone en comparaison à la BHD. En 2010, 38% des patients sous TSO reçoivent de la méthadone, que le traitement soit délivré en ville ou en CSAPA (Afssaps, 2011). Cependant, la part des patients sous méthadone reste très inférieure par rapport à la plupart des pays de l'Union européenne. Au total, près des trois quarts des patients en traitement de substitution en Europe reçoivent de la méthadone (OFDT, 2012).

## **2) Une implication croissante des médecins généralistes**

En 2009, la moitié des médecins généralistes a reçu au moins un usager de drogues dépendant aux opiacés par mois. En moyenne, les médecins recevant des usagers de drogues dépendants aux opiacés en voient 3,6 par mois. Parmi ces médecins, la part de ceux prescrivant un TSO n'a pas significativement évolué entre 2003 et 2009 (90%).

En revanche, la proportion de praticiens prescrivant de la méthadone est passée de 26% à 38% sur cette période (Gautier A., 2011). En 2011, les prescriptions proviennent exclusivement de généralistes libéraux pour 79% des patients ayant eu des remboursements de BHD en ville et 55% s'ils sont sous méthadone (OFDT, 2013). En 2010, on estime que près de 24500 patients ont eu une prescription de méthadone dans un CSAPA et 13000 une prescription de BHD. Ainsi, en CSAPA, les patients sous TSO reçoivent, pour les deux tiers, des prescriptions de méthadone (OFDT, 2013).

## **3) Population concernée**

La plupart des personnes recevant un traitement de substitution sont des hommes (77% pour la BHD, 75% pour la méthadone) (OFDT, 2013). Leur moyenne d'âge se situe entre 35 et 36 ans (qu'elles soient sous BHD ou sous méthadone et qu'elles aient acquis leur traitement en pharmacie de ville ou soient suivies en CSAPA) (OFDT, 2011).

Les TSO s'inscrivent dans la durée, compte tenu des risques de rechute à l'arrêt du traitement : les patients suivis en CSAPA ont débuté leur traitement depuis cinq ans en moyenne et 35% d'entre eux le prennent depuis plus de cinq ans (OFDT, 2011). Compte tenu du faible nombre de patients arrêtant leur traitement, la moyenne d'âge des patients sous TSO vieillit.

## **4) Perception des traitements de substitution aux opiacés**

Les TSO sont majoritairement connus des Français et recueillent une forte adhésion. En effet, en 2008, près des trois quarts d'entre eux étaient favorables à leur prescription (Inserm, 2012). Le point de vue des patients sous TSO est en revanche beaucoup moins documenté en France.

L'opinion des patients varie dans leur perception des MSO entre médicament et drogue. Le phénomène est plus marqué pour la BHD que pour la méthadone, dont le mode de dispensation est plus contrôlé (cadre réglementaire plus strict). La BHD se

distingue par un fort taux de mésusage et un fort risque de dépendance, décrit comme plus tenace que celui de l'héroïne. Pour nombre d'usagers de drogues, le statut de médicament de la BHD a partiellement été perdu et son image s'est fortement dégradée.

A l'inverse, la méthadone conserve une image thérapeutique plus affirmée, avec une efficacité avérée contre les signes de sevrage psychiques et physiques. Le statut de médicament est d'autant maintenu que le cadre de prescription et de délivrance de la méthadone est bien plus strict. La méthadone est également moins présente sur le marché parallèle, ce qui lui affecte une image d'association à des usagers plus insérés (Cadet-Tairou A. et al., 2010 ; Cadet-Tairou A., Coquelin A. et Toufik A., 2010; Afssaps et CEIP, 2011).

En ce qui concerne l'efficacité des TSO, les patients la confirment globalement, notamment en ce qui concerne le manque et la douleur.

## **II. Définition du mésusage et de l'usage détourné**

Différents termes sont utilisés dans la littérature pour définir le mésusage. Selon une analyse des définitions concernant les mésusages de médicaments psychotropes (prescription drug misuse) utilisés dans les publications scientifiques de langue anglaise entre 2001 et 2008, on constate une absence de consensus pour parler du terme mésusage. En effet, il n'existe pas actuellement dans la littérature internationale de définitions communément admises pour expliquer en quoi consiste le mésusage (Barrett et al., 2008).

En France, la notion de mésusage est souvent associée à l'usage détourné ou au détournement d'usage. Cette notion recouvre, selon les publications de l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), des caractéristiques différentes combinant le mode d'obtention, la non-conformité de l'usage d'un point de vue médical, le mode d'administration et la finalité.

On retrouve la même situation dans l'enquête OPPIDUM<sup>4</sup> (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) où la notion de détournement s'appréhende au travers d'une série de critères combinés.

---

<sup>4</sup> L'enquête OPPIDUM est une étude pharmaco-épidémiologique nationale de type transversale, coordonnée par le réseau des CEIP, responsable du recrutement des structures prenant en charge des patients présentant un abus ou une pharmacodépendance ou recevant un traitement de substitution aux opiacés. Elle se déroule depuis 1990 en région PACA et depuis 1995 au niveau national. Elle a lieu chaque année, durant le mois d'octobre.

Dans les derniers rapports du dispositif TREND<sup>5</sup>, mode d'acquisition, trafic, intentionnalité de l'usage et mode d'administration non-conforme, constituent les dimensions du mésusage. Pour les auteurs, si le mésusage est référable à un « usage hors normes d'usages définis par l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) (...) l'usage à visée thérapeutique est loin d'être exempt de mésusage ».

Lowell distingue la notion d'usage détourné qu'elle réfère aux indications pharmacologiques officielles, de celle de fuitage pharmaceutique. Cette notion se caractérise par un « transfert du médicament de cadre médical d'utilisation vers un autre espace social » (Lowell AM. et Aubisson S., 2008).

Ainsi, le mésusage est une notion englobante qui s'appréhende dans trois dimensions distinctes (Inserm, 2012) :

- Mode d'obtention hors prescription « fuitage pharmaceutique » : trafic, don, échange
- Usages non-conformes au point de vue médical « usages détournés » : modes d'administration, doses, fréquence et durée, finalités
- Conséquences de l'usage : abus (usage nocif), dépendance, dommages intercurrents

Dans ce travail, le terme de mésusage est réservé à la consommation non-conforme aux indications de la prescription. Le terme de détournement est appliqué aux voies d'obtention du médicament hors prescription (don, marché de rue...) ou bien en dehors des règles de délivrance (ordonnances volées ou falsifiées, polyprescription...). Ainsi, ces deux termes peuvent se recouper dans certaines situations (posologies trop élevées (mésusage) grâce à la polyprescription (détournement)).

### **III. Description des différents types de mésusages et de détournement d'usage et état des lieux en France**

Après plus de quinze ans de prescription des TSO, l'impact socio-sanitaire est clairement positif. Les traitements de substitution permettent une rupture du cycle de dépendance au produit beaucoup plus rapidement que par le passé ainsi qu'une amélioration des conditions de vie et de l'accès aux soins (OFDT, 2003).

---

<sup>5</sup> Le dispositif TREND, mis en œuvre à l'OFDT en 1999 à l'initiative du plan triennal de la Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie (Mildt), est chargé de fournir aux pouvoirs publics des éléments de connaissance sur les profils, les conditions de vie et les pratiques des usagers de produits psychotropes essentiellement illicites et d'identifier d'éventuels phénomènes émergents. Il permet de recueillir directement ces informations qualitatives sur le terrain auprès d'usagers vus notamment dans les milieux urbains et festifs.

Malgré ce constat, le développement des TSO s'est accompagné de détournements des médicaments et d'usages non conformes aux prescriptions (Bello PY. et Cadet-Tairou A., 2004 ; Inserm, 2012). Ceux-ci ont surtout été rapportés à propos de la BHD mais concernent également la méthadone (Cadet-Tairou A. et al., 2012).

Le mésusage peut être abordé de deux manières différentes :

- sous l'angle médical qui se focalise sur ce qui se passe « dans le cadre des prescriptions médicales »
- selon le point de vue « usagers » qui s'intéresse à l'ensemble des consommations de BHD, sous mais aussi hors protocole médical

Ces deux façons d'aborder le sujet correspondent aux deux grandes sources de données disponibles pour documenter la question :

- le système d'information de l'Assurance maladie et les enquêtes auprès des médecins
- les enquêtes auprès des usagers de drogues

Il existe donc différents types de mésusage et de détournements d'usage.

### **1) L'auto-substitution**

L'auto-substitution peut se définir comme un usage thérapeutique où le médicament (MSO) vient substituer en partie ou totalement une consommation antérieure d'opiacés illicites. L'objectif de cette pratique est de réduire ou d'arrêter la consommation en dehors de tout protocole médical.

De nombreuses études montrent l'usage autogéré de substitution. Les raisons de ce recours à la substitution de rue semblent notamment liées à l'existence de consommateurs très précarisés ou en errance, des jeunes et des adolescents, des migrants qui ne souhaitent pas avoir à faire avec le système de soins. Cela peut s'expliquer par l'absence de couverture sociale, du besoin de doses importantes, ou d'un besoin d'anonymat (mineurs ou jeunes adultes couverts par les parents).

Cette substitution sauvage s'accompagne de plus nombreuses et fréquentes conduites à risques en comparaison aux patients sous protocole thérapeutique. Cette étape précède en général la demande officielle de substitution.

## **2) L'usage toxicomaniaque**

Le médicament, le plus souvent la BHD, est alors utilisé comme une drogue. De nombreuses personnes fréquentant les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) recherchent une «défonce» avec la BHD, en marge de sa finalité thérapeutique, en particulier les usagers les plus précarisés.

Cette pratique concerne en général :

- Les sujets au préalable dépendants à un opiacé
- Les sujets dont la BHD est le premier opiacé consommé en tant que drogue
- Les sujets dont la BHD est le premier opiacé consommé qui leur a provoqué une dépendance (usage non substitutif).

L'approvisionnement dans ce cadre est majoritairement illégal. L'usage toxicomaniaque donne plus souvent lieu à l'injection de BHD, ainsi qu'à l'augmentation des doses et à la polyconsommation de produits psychotropes.

Ces deux premiers types de mésusage ne seront pas évoqués précisément dans ce travail compte tenu de l'inaccessibilité des patients pour le pharmacien d'officine, ceux-ci évoluant en dehors de tout protocole de soin.

## **3) Le recours à une autre voie d'administration que celle recommandée dans l'AMM (inhalation, sniff, injection, etc...)**

La BHD nécessite l'utilisation de la voie sublinguale pour une efficacité et une tolérance optimale. Or, ce médicament est largement utilisé par le biais d'une voie d'administration non recommandée par l'AMM.

L'injection de BHD a été, et reste la pratique la plus préoccupante (Costes JM., 2010). En effet, pour une part non négligeable de personnes, la BHD remplace l'héroïne comme produit principalement injecté. Dès 2001, des « primo-usagers de Subutex » ont été identifiés, ce qui signifie que la BHD a été leur porte d'entrée dans la consommation d'opiacés (Escots S. et Fahet G., 2004 ; Afssaps et CEIP, 2011). La population concernée est majoritairement hétérogène, plutôt jeune et aux conditions de vie précaires (« errants ou nomades »).

De nombreuses études, malgré le fait qu'elles ne soient pas très récentes, constatent des taux élevés (atteignant 28 à près de 60%) de sujets sous BHD s'injectant ce produit (Obadia Y. et al., 2001 ; Varescon I. et al., 2002 ; Guichard A. et al., 2003 ; Vidal-Trecan G. et al., 2003). Selon les enquêtes en population usagères de

drogues, on constate que le taux d'injection de la BHD s'élève à 7% pour les patients suivis en structure de soin (enquête OPPIDUM 2008). Pour les patients suivis en médecine générale (enquête OPEMA 2008), ce taux s'élève à 9%. En revanche, dans les enquêtes menées dans les structures de bas seuil (enquête Prelud 2006 et enquête ENa-Caarud 2008), ce pourcentage est nettement augmenté (57% en moyenne) (Inserm, 2012).

La population concernée a en général un niveau de dépendance plus sévère vis-à-vis des opiacés mais aussi de l'alcool, est généralement polyconsommatrice, et présente des comorbidités psychiatriques. Les motivations à l'injection décrites dans ces études sont la curiosité, la difficulté à renoncer à l'effet « flash » lié à l'élévation rapide de la concentration plasmatique (Cadet-Tairou A. et al., 2010), aux inconvénients des autres modes d'administration (moindre effet ressenti, goût désagréable en prise sublinguale) (Calderon C. et al., 2001; Escots S. et Fahet G., 2004), mais également l'importance donnée par certains usagers au rituel de l'injection.

Certaines de ces études mettent en cause un sous-dosage de BHD qui pourrait expliquer cette pratique. Dans l'étude de Vidal-Trécan (2003), sur 404 sujets recevant un traitement par BHD, la prise de BHD la semaine précédant la première injection était inférieure aux doses recommandées dans 64,6% des cas.

Même bien insérés dans un processus de soins, certains usagers de drogues ne parviennent pas à renoncer à la pratique de l'injection.

En ce qui concerne la méthadone, son injection après dilution du sirop dans de l'eau reste une pratique très marginale (Cadet-Tairou A., Coquelin A. et Toufik K., 2010). De même, les cas d'injection signalés avec la méthadone gélule sont extrêmement rares (Cadet-Tairou A. et al., 2010). Cette constatation peut s'expliquer par l'ajout d'une substance gélifiante empêchant l'injection du produit (Comité de coordination de toxicologie, 2009).

Le sniff de BHD concerne 8% des patients évoluant en structure de soin (enquête OPPIDUM 2008), et 10% des patients suivis en médecine de ville (enquête OPEAM 2008). Comme pour la voie injectable, ces taux sont plus élevés pour les patients des structures de bas seuil (22% pour l'enquête Prelud 2006 et 18% dans l'enquête ENa-Caarud 2008) (Inserm 2012).

L'inhalation de BHD, autrement appelée « chasse au dragon » est utilisée plus rarement (3% en moyenne en incluant les résultats des enquêtes OPPIDUM, OPEMA, Prelud et ENa-Caarud (Inserm, 2012).

L'utilisation de voies d'administration autres que sublinguale augmente la dose nécessaire durant la journée et entraîne de très fréquentes complications. Dans l'enquête OPPIDUM 2011 (Afssaps, CEIP, 2011), on remarque cependant une tendance à la baisse pour le changement du mode d'administration. Parmi les 1436 sujets inclus dans cette étude qui consomment la BHD dans le cadre d'un protocole, la proportion de consommations par voie orale est en hausse (96% en 2011 vs 92% en 2010 et 94% en 2009). Les consommations par voie nasale et voie intraveineuse sont en nette diminution (respectivement, 4% en 2011 vs 10% en 2010 et 6% en 2011 vs 9% en 2010). Toujours d'après la même enquête, on constate que la BHD générique est moins détournée de sa voie d'usage recommandée que le princeps (Subutex) avec 2% versus 5% pour la voie nasale, 0,4% versus 0,7% pour la voie inhalée et enfin 3% versus 8% pour la voie intraveineuse (Afssaps et CEIP, 2011).

#### **4) La prise de doses inappropriées**

La prise de doses inappropriée est à l'origine de signes de manque avec risque de rechute en cas de sous-dosage, et à l'origine de signes de surdose dans le cas inverse. La prise de dose trop élevée peut être la cause d'une mauvaise adaptation posologique lors de l'instauration ou lors de la maintenance du traitement. Elle peut également être intentionnelle.

Le surdosage des TSO est responsable de nombreuses overdoses mortelles. Trois sources d'informations sur les décès liés aux usages de drogues sont disponibles en France : la base de données sur les causes médicales de décès (CépiDc de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale)) qui s'appuie sur les certificats de décès adressés par le médecin ayant fait le constat du décès, le fichier de l'Office central pour le trafic illicite des stupéfiants (OCRTIS) qui recense les cas de décès par overdoses déclarés par les services de police ou de gendarmerie, et l'étude Drames (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances). C'est une enquête annuelle prospective qui recueille auprès d'experts toxicologues analystes médico-légaux volontaires et de CEIP, des cas de décès liés à une surdose de substances psychoactives, médicamenteuses ou non, survenant dans un contexte d'abus ou de pharmacodépendance. Les produits concernés sont les suivants : opiacés, cocaïne, psychostimulants, cannabis, hallucinogènes ou médicaments de substitution aux opiacés (MSO).

Les résultats de l'enquête Drame 2010 montrent que sur les 247 décès directement en relation avec les produits, la moitié (49,9 %) implique principalement les MSO, en augmentation par rapport aux années précédentes (34 % en 2009). Ceux-ci peuvent être associés à l'héroïne ou à la cocaïne dans 7,7 % des cas. La méthadone est retrouvée dans 103 cas au total (97 où elle est directement liée et 6 où elle l'est indirectement). Son implication est majorée en 2010 puisqu'elle concerne directement le décès de 2,3/1 000 patients traités en France par méthadone vs 1,8/1 000 en 2009). Parmi les 97 cas de décès directement liés sont retrouvés 7 décès de sujets naïfs ; 2 cas impliquent la méthadone gélule (blisters vides retrouvés à côté de la victime). Si la méthadone est seule responsable du décès dans 8 cas, elle peut aussi être associée à de l'alcool ou au tétra-hydro-cannabinol (THC) dans 6 cas, à des stupéfiants (hors THC) dans 15 cas ou encore à des substances psychoactives dans 69 cas (benzodiazépines principalement, avec éventuellement alcool et THC). Dans un cas, la méthadone a été injectée et une prise conjointe de cyamémazine (Tercian®) a été rapportée.

Quant à la BHD, elle est impliquée dans 55 cas de décès (52 directement et 3 indirectement). Parmi les 52 cas, 2 sont des sujets naïfs. La BHD est seule responsable du décès dans 2 cas mais elle peut également être liée à l'alcool et/ou au THC (6 cas). Elle est également associée à des benzodiazépines ou à d'autres médicaments psychoactifs dans 38 cas. Dans 6 autres cas, elle est associée à d'autres stupéfiants que le THC (héroïne dans 2 cas, cocaïne dans 3 et co-consommation de ces 2 produits dans 1 cas). Évaluée de la même manière que pour la méthadone, la BHD est impliquée dans les décès de 0,54 personne/1.000 patients traités en France par buprénorphine en 2010 (vs 0,4/1.000 en 2009) (Afssaps et CEIP, 2010).

## **5) Le fractionnement des prises**

L'administration univoque est primordiale afin de modifier le comportement habituel du toxicomane qui s'inscrit dans l'alternance de phases de manque et de «défonce». Le maintien du fractionnement des prises suggère une incapacité à différer les choses ou à supporter la frustration. Ce comportement pérennise une approche addictive de la prescription et incite au mésusage du médicament.

## **6) L'association problématique à d'autres produits (polyconsommation)**

La consommation de TSO s'accompagne très souvent d'autres substances psychoactives en parallèle du traitement. Les données de l'assurance maladie montrent une prescription importante de benzodiazépines. Si certains patients obtiennent ces produits de plusieurs médecins, les prescriptions conjointes d'un seul médecin sont fréquentes.

Certains patients sous MSO reçoivent des co-prescriptions, notamment de médicaments psychotropes. Les médicaments concernés appartiennent majoritairement à la famille des benzodiazépines. Leur prescription a en général une visée thérapeutique, une part importante des patients étant confrontée à des problèmes de morbidité psychiatrique associés (Afssaps et CEIP, 2011). Malgré les recommandations nationales visant à décourager ce type d'association du fait des risques de complication en termes de morbidité et de mortalité (Backmund M. et al., 2005), 50 à 90% des patients sous MSO et suivis en ambulatoire recevraient une prescription de médicaments psychotropes.

L'enquête OPPIDUM 2011 montre une consommation associée aux benzodiazépines quasi similaire entre les patients sous méthadone ou BHD avec des taux supérieurs à 20% (Afssaps et CEIP, 2011). Une étude menée en région Aquitaine (Fatséas M. et al., 2009) étudie les motivations de recours aux benzodiazépines pour les patients sous MSO depuis au moins un mois. Une consommation mixte (à la fois à visée thérapeutique et à visée hédonique, voire de «défonce») est observée dans 53% des cas. Un tiers des sujets utilisent ces molécules à visée thérapeutique seulement, et 15% dans une optique uniquement hédonique. Les sujets, utilisant ces produits dans une optique thérapeutique, les obtiennent dans la majorité des cas sous prescription médicale et les consomment par la voie d'administration adaptée. Les molécules les plus rencontrées sont celles prescrites en population générale (Bromazépam (Lexomil®) et Oxazépam (Seresta®) en particulier). A l'inverse, les sujets recourant à ces médicaments dans une optique hédonique, ont souvent recours à la polyconsommation de produits, obtiennent les benzodiazépines sur le marché noir et utilisent des voies d'administration non-conformes (intraveineuse ou nasale notamment).

L'enquête Cnamts/ OFDT (données de remboursement en MSO d'un échantillon de plus de 4500 patients en 2007 bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie) a analysé les co-prescriptions éventuelles de benzodiazépines au cours de l'année 2007 chez les patients ayant bénéficié d'un MSO (Canarelli T. et Coquelin A., 2010) et a comparé le recours à ces molécules en termes de prévalence au sein de

différents groupes de patients (échantillon global, patients bénéficiaires de la CMU, et patients bénéficiant d'une DQM de BHD > 32 mg/jour). D'autres médicaments ont été analysés dans cette étude, notamment l'Acide Fucidique (antibiotique local fréquemment utilisé en cas d'abcès cutanés et donc marqueur possible d'une utilisation intraveineuse), le Cytotec (antisécrétoire gastrique détourné et exploité comme produit abortif, notamment à destination des pays d'Afrique de l'Ouest, reflet d'un trafic plus organisé), l'Artane (antiparkinsonien de synthèse consommé pour ces effets psychotropes).

Le profil standard (ensemble de l'échantillon) fait ainsi état d'une consommation de benzodiazépines chez un peu moins de la moitié des sujets (40%) avec des molécules habituellement prescrites en population générale avec un recours quasi nul aux produits suspects de mésusage (Artane, Cytotec) prouvant que ces sujets ne se livrent pas en général à un trafic.

Les patients bénéficiant de la CMU (respectivement 21,4% et 18,7% de ceux recevant de la BHD et de la méthadone), ont des niveaux légèrement supérieurs de prescriptions en benzodiazépines (53%) et une comorbidité psychiatrique plus élevée puisque 10% des bénéficiaires de BHD reçoivent de la cyamémazine (Tercian) versus 8% de l'ensemble de l'échantillon. Ils sont également plus nombreux à recourir à l'aide fucidique (Fucidine), marqueur probable d'injection (13% versus 8%) mais ne sont pas dans une dynamique de trafic. Les sujets recevant la CMU, plus précarisés et fragilisés que les autres, ont donc des consommations plus problématiques (Canarelli T et Coquelin A., 2009) avec un recours plus probable à l'injection, mais ne sont pas concernés par le trafic.

En revanche, les sujets recevant plus de 32 mg/jour de BHD consomment des benzodiazépines pour la grande majorité (85%) et ont des niveaux importants de prescription de Cytotec (15%). Il s'agit d'un groupe de patients tournés vers une activité de trafic, ou tout au moins suspects de mésusage, et de surcroît en grande difficulté (consommation de cyamémazine (Tercian) pour 20% des sujets, recours à l'injection avec 15% bénéficient de l'acide fucidique (Fucidine).

Une étude française (Lavie E et al., 2009), menée entre 2001 et 2004 auprès de 170 patients recevant un traitement par BHD depuis au moins 3 mois et recrutés par leur médecin prescripteur, a montré que 67% des individus avaient consommé des benzodiazépines au cours de leur vie. Sur cette population, 15% en avait fait un usage simple (usage de benzodiazépines dans les 30 derniers jours sans critères d'abus ou de dépendance, à l'inverse de l'usage problématique sur la même période), et 30,6% un usage problématique sur la même période. L'usage problématique était associé avec différents facteurs de précarité (logement non

stable et absence d'insertion professionnelle) et de comorbidité (symptômes anxieux et dépressifs). Des co-consommations (alcool en particulier) et un dosage moyen de BHD plus élevé (> 10 mg/jour) étaient également observées.

L'alcoolisme est également reconnu comme un problème majeur parmi les patients sous TSO (Rivierre C., 2013). Les hypothèses relevées par l'auteur Rivierre dans les articles analysés, sont qu'un transfert d'addiction amènerait certains à remplacer les opiacés par l'alcool ; d'autres l'emploieraient en automédication d'épisodes dépressifs, ou en vue d'une potentialisation des effets d'autres drogues, ou encore comme calmant après l'usage d'autres drogues. L'alcoolisation problématique préexiste, mais se trouve masquée par l'héroïne. La fonction de l'alcool serait la recherche d'ivresse et le remède contre l'ennui.

Dans cette même analyse bibliographique (Rivierre C., 2013), Rivierre relève des taux décrits de dépendance alcoolique chez 5 à 49% des patients sous TSO. Mais les articles étudiés sont contradictoires quant à l'évolution des patients par rapport à leur alcoolisation : certaines études ne relèvent aucun changement, d'autres une hausse des niveaux d'alcoolisation, d'autres la persistance d'un haut niveau d'alcoolisation, d'autres enfin, un maintien de l'alcoolodépendance chez ceux qui en présentaient à l'inclusion avec une absence de nouveaux cas.

Des études suggèrent que le traitement par Méthadone pourrait favoriser l'accroissement de la consommation et de la dépendance à l'alcool (Srivastana A. et al., 2007). En effet, il est établi que la prévalence de la dépendance à l'alcool est plus élevée chez les patients traités par méthadone qu'en population générale, variant selon les études de 13 à 31% (en fonction des définitions retenues d'usage problématique d'alcool et des populations étudiées). Les conclusions de la revue de la littérature « Journal of substance abuse treatment » (Srivastana A. et al., 2007) ne supportent pas l'idée d'une augmentation de la consommation d'alcool sous méthadone de par le manque de concordance entre les résultats, obtenus avec des méthodes distinctes, rendant la comparaison entre les études difficiles (3 études constatent une augmentation de cette consommation lors du traitement par méthadone, 9 études ne mettent en évidence aucun changement et 3 une réduction de cette consommation) (Plancke L. et Amariei A., 2010).

Il faut également noter que l'association alcool/méthadone entraîne plusieurs phénomènes que l'on ne retrouve pas avec la BHD. Il y a, dans un premier temps, en cas de prise importante d'alcool, une modification de la pharmacocinétique de la méthadone consistant en une augmentation des concentrations plasmatiques au cours des premières heures (effet « turbo » décrit par les usagers). On note par la

suite, une perte d'efficacité en fin de 24 heures, liée à une baisse plus brutale de ces mêmes concentrations plasmatiques. Celles-ci s'accompagnent de sensations de manque (Fontanarava C., 2005).

Les patients sous TSO consomment également d'autres substances psychoactives en parallèle. Ces consommations sont moins importantes en terme de proportion par rapport à l'alcool ou aux benzodiazépines, mais sont tout de même présentes et problématiques (cannabis, cocaïne, amphétamines, etc...).

## **7) Le nomadisme médical : polyprescription**

En fonction du type d'études menées, le détournement d'usage des MSO peut être appréhendé de plusieurs manières. Au sein des analyses de données de remboursement de MSO, des indicateurs de détournement d'usage relatifs aux doses quotidiennes moyennes reçues ( $DQM > 32$  mg/jour) ou au nombre de professionnels de santé sollicités au cours de l'année (nombre de médecins et/ou de pharmacie supérieures ou égales à 5) sont très souvent utilisés (Cholley D. et al., 2001 ; Claroux-Bellocq D. et al., 2003 ; Cadet-Tairou A. et Cholley D., 2004).

Ainsi un indicateur de polyprescription permettant de mesurer les quantités obtenues en excès par les usagers se faisant prescrire des médicaments par plusieurs prescripteurs en même temps (chevauchement d'ordonnances) a été défini (Thirion X. et al., 2002 ; Pradel V. et al., 2009). C'est l'indicateur « Doctor Shopping ». Il ne permet pas, cependant, d'estimer un nombre de patients polyprescripteurs.

En effet, tous les patients ayant une quantité polyprescrite non nulle ne peuvent pas être considérés comme polyprescripteurs (au sens d'un comportement volontaire permettant d'obtenir une dose quotidienne supérieure à celle prescrite par le médecin) à cause, par exemple, d'éventuels départs en vacances du médecin ou du patient lui-même qui l'obligerait à consulter un autre médecin. La détermination d'un seuil de quantité polyprescrite serait nécessaire et/ou de proportion de médicament obtenue par polyprescription au-delà duquel on pourrait considérer le patient polyprescripteur. Cependant, le choix de ce seuil serait arbitraire et nécessiterait d'être confronté à d'autres mesures.

L'indicateur de polyprescription sur la totalité des sujets inclus est égal à 13,2%, ce qui signifie que 13,2% de la quantité de BHD délivrée est obtenue par polyprescription (Pauly V et al, 2011). Il s'élève en revanche à 3,9% pour la méthadone (Pauly V et al, 2012).

La méthode de classification (autre indicateur), qui utilise également les bases de données issues de l'Assurance maladie, établit des profils de consommateurs et notamment de consommateurs déviants non pas a priori mais a posteriori au vu de certaines de leurs caractéristiques. Ces caractéristiques sont basées sur 4 variables : nombre de médecins différents, nombre de pharmacies différentes, quantités délivrées et nombre de délivrances.

La première méthode (Doctor Shopping) consiste donc en une approche plus globale sur l'ensemble des consommateurs contrairement à celle de la classification qui regroupe les individus dans une approche plus individuelle.

Au cours du deuxième semestre 2002, l'analyse de données de remboursement de MSO sur 13 sites français faisait état d'une prévalence de 6% de sujet bénéficiaires de BHD ayant reçu une DQM (doses quotidiennes moyennes) supérieure ou égale à 32 mg/jour (Cadet-Tairou A. et Cholley D., 2004). Les éditions suivantes menées sur des échantillons nationaux représentatifs de patients au cours des années 2006 et 2007 (Canarelli T. et Coquelin A., 2010) ont mis en évidence une diminution de cette prévalence à 2% en 2006 et à 1,6% en 2007. Il s'agit de sujet majoritairement masculins (respectivement 84 et 88%), d'âges compris entre 35 et 40 ans, et localisés principalement en Ile-de-France, PACA et Alsace. Par ailleurs, en ce qui concerne le nomadisme médical, une diminution est également constatée en 2007 (9,3% des patients ayant consultés cinq ou plus de cinq médecins, 10,2% des patients ayant reçu leur traitement de cinq ou plus de cinq pharmacies). L'amélioration de ces indicateurs de mésusage est très probablement la conséquence directe de la mise en place depuis 2004 d'un plan de contrôle de l'Assurance maladie auprès des assurés suspects de détournement voire de trafic de BHD, plan renforcé à partir de 2006 (Cnamts, 2004).

## **8) Le détournement (trafic des produits prescrits sur le marché noir local, voire international)**

Le principal problème occasionné par la disponibilité de la BHD en médecine de ville est son détournement et son apparition sur le marché noir.

Il est important de rappeler que le système français de prescription de BHD en tant que médicament de substitution est l'un des plus flexibles au monde. Peu de pays autorisent les usagers de drogues à bénéficier d'une prescription de psychotropes opiacés pour une durée aussi longue et sans imposer de contraintes majeures. Cependant, ce fonctionnement n'est pas irréversible. Malgré les résultats probants, le

ralliement de l'ensemble des acteurs médicaux, associatifs et universitaires, les TSO continuent d'être l'objet d'attaques renouvelées (Asud (1), 2013).

Le détournement de ces MSO a connu une croissance importante au début des années 2000. Fin 2002, entre 21 % et 25 % des doses prescrites étaient revendues. L'expansion de ce marché noir est sous-tendue par plusieurs phénomènes : la demande soutenue de ce produit par des populations marginalisées comme les migrants n'ayant pas ou ne souhaitant pas avoir accès au système de soins; un dosage insuffisant conduisant les usagers à compléter leur traitement par une obtention illégale dans la rue ; le trafic vers des destinations où les TSO sont peu disponibles (Inserm, 2012). Les observations qualitatives montrent que la BHD est toujours facilement accessible au marché noir, soutenue par une activité diffuse de «petite revente» d'une part, et par une activité de trafic plus centralisée d'autre part, organisée par des personnes souvent non usagères de drogues (Inserm, 2012).

Le marché parallèle de la méthadone a progressé depuis 2005, mais reste quasi inexistant en France. Cela peut s'expliquer par le fait que ce MSO est majoritairement utilisé par des usagers globalement plus incérés au niveau social. La méthadone retrouvée dans les marchés parallèles provient principalement de stocks et surplus accumulés par des patients substitués qui ne consomment pas la totalité de ce qui leur a été prescrit ou délivré. Ce produit est d'ailleurs plus généralement échangé que vendu (Cadet-Tairou A. et al., 2012).

Les MSO et principalement la BHD, font l'objet de détournement à partir d'ordonnances falsifiées. Ces données ont été obtenues grâce à l'enquête OSIAP 2009 (Afssaps, CEIP, 2011), qui est un système de recueil permettant d'identifier les médicaments détournés à partir d'ordonnances falsifiées présentées en pharmacie d'officine. Elle permet aussi de classer les médicaments les plus détournés au niveau régional et national par rapport aux chiffres de vente. Gérée par le CEIP de Toulouse, elle est alimentée par les réseaux sentinelles de pharmaciens d'officine, animés localement par les CEIP et leurs centres correspondants. Chaque année, les enquêtes ont lieu pendant les mois de mai et de novembre. Les principaux médicaments figurant sur ces ordonnances sont les médicaments du système nerveux central (63,0%), pourcentage en augmentation par rapport à 2008 (57,6%). La BHD arrive en 4<sup>e</sup> position après le Zolpidem (Stilnox®), le Bromazépam (Lexomil®) et le Clonazépam (Rivotril®). Il est à noter la progression notable de certains principes actifs en 2009 par rapport à 2008 dont la méthadone (1,3% versus 0,4%) alors que le nombre de signalements concernant la BHD en augmentation

depuis 2006 diminue en 2009 (5,8%). Les ordonnances suspectes peuvent faire l'objet de plusieurs critères de suspicion (liste non exhaustive) :

- modification de posologie ou de durée de prescription
- rajout de médicament
- écriture différente
- prescription non-conforme
- posologie inadéquate
- chevauchement
- ordonnance falsifiée ou photocopiée
- incohérence
- vol
- faute d'orthographe

Dans l'enquête Prelud 2006, 60% des sujets obtiennent leur traitement par prescription, sachant que 15% se le procurent via le marché parallèle et un quart des sujets par ces deux biais (Inserm, 2012). Le mode d'acquisition est différent en population plus insérée. En effet, l'acquisition illégale ne concernerait que 9% des patients en protocole thérapeutique dans l'enquête OPPIDUM 2008. Ce pourcentage étant en baisse avec un taux de 7% en 2011 versus 9% en 2009. En ce qui concerne la méthadone, ce pourcentage est de 4% pour la forme buvable et de 1% pour la forme gélule. Le même constat est fait pour les patients interrogés en médecine de ville (enquête OPEMA), puisque la majorité bénéficie de BHD par le biais d'une prescription régulière (94%) plutôt que par deal (6%) (Inserm, 2012).

Les indicateurs vus précédemment concernant la polyprescription peuvent être utilisés pour évaluer le détournement des prescriptions de BHD. En effet, la part des patients consultant un grand nombre de prescripteurs et de pharmacies, et la part des patients présentant au remboursement des doses quotidiennes moyennes dépassant la dose maximale reflètent bien le détournement de ces traitements puisque pour obtenir de fortes doses, il est nécessaire d'avoir plusieurs prescripteurs.

En conclusion, le détournement des MSO, en particulier de la BHD, a significativement diminué en France ces dernières années, les indicateurs ayant nettement décliné entre 2002 et 2007, comme le montrent des études réalisées à partir des données de l'Assurance Maladie.

L'examen de la littérature montre que les formes de mésusages de méthadone existent, mais qu'elles sont moins significatives dans leur ampleur et les problèmes qu'elles posent, que celles relatives à la BHD (Cadet-Tairou et al., 2010).

Bien entendu, toutes ces données et chiffres sont à interpréter avec précaution compte tenu de l'ancienneté de certaines études. En effet, les pratiques de mésusage et de détournements d'usage ont pu évoluer ces dernières années.

## **IV. Enquête de proximité pharmacie Saint Aubin**

### **1) Titre de l'enquête**

Evaluation du mésusage et de l'usage détourné des patients sous traitement de substitution (TSO)/ Evaluation de la prise en charge officinale : Enquête de proximité à la Pharmacie Saint Aubin.

### **2) Objectifs de l'enquête**

Cette enquête a pour objectif premier d'évaluer le mésusage et l'usage détourné des patients sous traitement de substitution de la pharmacie Saint Aubin (Partie I). Une partie du questionnaire va également permettre d'évaluer la volonté d'amélioration de la prise en charge à l'officine des patients (Partie II).

### **3) Méthodologie**

Cette enquête a été réalisée sur une période de trois mois (octobre-décembre 2013). Pendant cette période, l'enquête a été proposée à tous les patients de la Pharmacie Saint Aubin, répondant aux critères de sélection.

Les critères de sélection étant les suivants :

- Patient débutant un traitement de substitution ou en cours de traitement (Méthadone flacons ou gélules, Subutex ou BHD générique)
- Patient se présentant à l'officine pour une délivrance de TSO
- Patient acceptant de participer à l'enquête

Chaque patient ayant accepté de participer à cette enquête a reçu une lettre d'information ainsi que l'auto-questionnaire à compléter. L'auto-questionnaire devait être rempli à la pharmacie, dans un espace confidentiel (en pratique, les auto-questionnaires ont fréquemment été remplis au comptoir en attendant la dispensation des traitements). Une enveloppe a également été fournie au patient afin de sceller l'auto-questionnaire avant de le remettre dans l'urne dédiée. L'urne n'a été ouverte qu'en fin d'étude (31 décembre 2013) pour des mesures d'anonymat.

Un registre patient a également été créé pour deux raisons principales :

- Connaître la proportion de patients ayant accepté de participer à l'enquête par rapport au nombre total de patients sous TSO à la pharmacie Saint Aubin
- Ne pas demander au même patient de participer à l'enquête plusieurs fois (qu'il ait accepté ou non de participer)
- Recueillir les raisons d'un refus de participation

Voici ci-dessous le registre patient :

Nom	Prénom	Inclusion dans étude	Si refus : donner la raison
X.....	Y.....	Oui ou non	Quelques exemples : Manque de temps Peur d'un manque d'anonymat Autres....

Ce registre a été constitué grâce à l'historique des patients sous Méthadone, Subutex et génériques.

#### **4) Lettre d'information**

Voici ci-dessous la lettre d'information remise aux patients de la pharmacie Saint Aubin :

« Madame, Monsieur,

*Dans le cadre de la réalisation de ma thèse d'exercice de pharmacie, je m'intéresse au mauvais usage et au détournement des traitements de substitution aux opiacés (Méthadone, Buprénorphine Haut Dosage (Subutex et génériques), ainsi qu'à l'éventuelle amélioration de la prise en charge officinale des patients concernés.*

*L'objectif de ce travail est donc premièrement d'évaluer le mauvais usage et le détournement des traitements de substitution des patients de la pharmacie Saint Aubin. Cette enquête a également pour but de proposer des solutions pour une amélioration de la prise en charge des patients à l'officine afin de réduire les risques liés au mauvais usage et au détournement.*

*Pour ce faire, je réalise une enquête de proximité à la pharmacie Saint Aubin. Cette enquête consiste au remplissage d'un questionnaire.*

*Ce questionnaire est totalement ANONYME et pourra être rempli en toute confidentialité à l'officine.*

*Si vous acceptez de participer à cette enquête, vous devrez me remettre votre questionnaire dans un enveloppe scellée (fournie), afin d'assurer la confidentialité des données collectées.*

*Je me permets donc de vous solliciter pour cette enquête afin de mener ce projet à bien.*

*Je vous remercie d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information, et dans le meilleur des cas, d'avoir accepté de participer à mon enquête.*

*Céline Justis »*

## **5) Description du questionnaire partie I**

L'auto-questionnaire est un questionnaire totalement anonyme. Il se compose de trois parties :

- Données personnelles
- Partie dédiée à l'évaluation du mésusage et du détournement d'usage
- Partie dédiée à la prise en charge officinale

Le questionnaire ne propose pas la rédaction de réponses personnalisées, mais seulement la possibilité d'entourer les réponses correctes, ce qui renforce son caractère anonyme.

Voici ci-dessous l'auto-questionnaire proposé aux patients de la pharmacie Saint Aubin.

### **« Questionnaire patient**

*Vous devez **entourer** la ou les réponses qui vous correspondent*

#### **Données personnelles**

##### **1. Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?**

- 18-30 ans
- 31-45 ans
- Supérieur à 45 ans

##### **2. Quel est votre sexe ?**

- Homme
- Femme

##### **3. Où habitez-vous actuellement ?**

- Chez vous ou chez un proche (famille, entourage)
- En collectivité (ex : centre spécialisé, maison de repos)
- En foyer familial
- Sans domicile fixe
- Squat

**4. Quel est votre situation familiale ?**

- Seul
- En couple

**5. Quel est votre niveau d'étude ?**

- Collège
- Lycée
- Université

**6. Avez-vous des revenus (quelle qu'en soit la nature : salaire, allocations, aides...) ?**

- Oui
- Non

**7. Exercez-vous une activité professionnelle ?**

- Oui
- Non

**8. Si vous n'exercez pas d'activité professionnelle, êtes-vous :**

- Vous êtes étudiant
- Vous percevez l'allocation adulte handicapée
- Vous percevez le RMI/RSA
- Vous êtes chômeur
- Vous êtes au foyer
- Vous êtes retraité

<b><u>Partie 1</u></b>
------------------------

**9. Depuis combien de temps êtes-vous un consommateur de substances illicites ?**

- Moins de 1 an
- Entre 1 et 3 ans
- Entre 3 et 10 ans
- Plus de 10 ans

**10. Avez-vous déjà consommé (plusieurs réponses possibles) ?**

- Cannabis/Marijuana
- Héroïne
- Cocaïne
- LSD
- Ecstasy
- Amphétamines
- Crack
- Autre

**11. Etes-vous séropositif au VIH (Sida) ?**

- Oui
- Non

**12. Etes-vous séropositif au virus de l'hépatite C ?**

- Oui
- Non

**13. Etes-vous séropositif au virus de l'hépatite B ?**

- Oui
- Non

**14. Souffrez-vous de problèmes psychologiques/psychiatriques ?**

- Oui
- Non

**15. Si vous souffrez de problèmes psychologiques/psychiatriques, le(s)quel(s)  
(plusieurs réponses possibles) ?**

- Dépression/déprime
- Anxiété/angoisse
- Schizophrénie
- Troubles bipolaires

**16. Si vous souffrez de problèmes psychologiques/psychiatriques, prenez-vous un traitement médicamenteux pour ces problèmes psychiatriques ?**

- *Oui*
- *Non*

**17. Quel(s) médicament(s) prenez-vous en ce moment ?**

- *Subutex*
- *Subutex générique (buprénorphine haut dosage)*
- *Méthadone flacons*
- *Méthadone gélule*

**18. Depuis combien de temps prenez-vous ce(s) médicament(s) ?**

- *Première délivrance ce jour*
- *Plusieurs semaines*
- *Plusieurs mois*
- *Plusieurs années*

**19. Votre délivrance se fait-elle de façon unique, c'est-à-dire pour la totalité de la période ?**

- *Oui*
- *Non*

**20. Est-ce qu'une personne de votre entourage proche ou de votre famille est également sous traitement de substitution (Méthadone ou Subutex ou Subutex générique) ?**

- *Oui*
- *Non*

**21. Depuis que vous êtes sous traitements de substitution, avez-vous déjà ressenti des symptômes de manque ?**

- *Oui*
- *Non*

**22. Vous arrive-t-il de prendre une dose supérieure à la dose recommandée par votre médecin ?**

- Oui
- Non

**23. S'il vous arrive de prendre une dose supérieure à la dose recommandée par votre médecin, à quelle fréquence ?**

- Moins de 1 fois par mois
- Plus de 1 fois par semaine
- Tous les jours

**24. S'il vous arrive de prendre une dose supérieure à la dose recommandée par votre médecin, est ce que c'est pour pallier à des signes de manque ?**

- Oui
- Non

**25. Avez-vous déjà consulté plusieurs médecins afin d'avoir plusieurs prescriptions de Subutex (ou Subutex générique) ou de méthadone pour la même période ?**

- Oui
- Non

**26. En combien de prise prenez-vous votre traitement ?**

- 1 prise par jour
- Plus de 1 prise par jour

**27. Si votre prise est fractionnée (prise du médicament plus d'une fois par jour), est ce que c'est le médecin qui vous l'a spécifié sur l'ordonnance ?**

- Oui
- Non

**28. Avez-vous déjà eu recours au chevauchement d'ordonnance ?**

- Oui
- Non

**29. Si vous avez déjà eu recours au chevauchement d'ordonnance, à quelle fréquence ?**

- Moins de 6 fois par an
- Plus de 6 fois par an
- A chaque ordonnance

**30. Au cours de l'année précédente, de quelle(s) façon(s) avez-vous consommé votre traitement ?**

- Voie orale (sirop, gélule avalés)
- Voie sublinguale (sous la langue)
- Voie injectable (intraveineuse)
- Sniff
- Autre

**31. Au cours de l'année précédente, suite à la consommation de l'un de ces traitements, avez-vous déjà eu ?**

Pour chacun des événements ci-dessous : cochez la case correspondant au produit consommé au moment de l'évènement

	Subutex	Subutex générique	Méthadone flacons	Méthadone gélules
Une infection au point d'injection				
Un abcès (boule de pus) au point d'injection				
Un gonflement au point d'injection				
Une nécrose (peau devenant noire) au point d'injection				
D'autres problèmes (eczéma, hématome) au point d'injection				
Une thrombose veineuse (veine bouchée, phlébite) du bras/de la jambe				

	<i>Subutex</i>	<i>Subutex générique</i>	<i>Méthadone flacons</i>	<i>Méthadone gélules</i>
<i>Un ou des hématomes (bleus)</i>				
<i>Des problèmes respiratoires</i>				
<i>Des problèmes cardiaques</i>				
<i>Une hospitalisation</i>				

**32. Actuellement, en même temps que votre traitement de substitution (Subutex, BHD génériques, ou Méthadone), consommez-vous (plusieurs réponses possibles):**

- Cannabis/Marijuana
- Héroïne
- Cocaïne
- LSD
- Amphétamines
- Ecstasy
- Crack
- Alcool
- Benzodiazépines (somnifère ou traitement calmant de l'anxiété) hors prescription médicale
- Subutex ou Subutex générique (hors prescription médicale)
- Méthadone (hors prescription médicale)

**33. Au cours de l'année précédente, en plus de votre ordonnance, vous est-il déjà arrivé de vous procurer votre traitement de substitution en dehors du circuit pharmaceutique ?**

- Oui
- Non

**34. Avez-vous déjà revendu votre traitement de substitution?**

- Oui
- Non

**35. Avez-vous déjà donné une partie de votre traitement de substitution à un ami ?**

- *Oui*
- *Non*

**36. Avez-vous déjà falsifié une ordonnance ?**

- *Oui*
- *Non*

**37. Si vous avez déjà falsifié une ordonnance, qu'avez-vous fait ?**

- *Modification de posologie ou de durée de prescription*
- *Rajout de médicament*
- *Autorisation de chevauchement*

***Je vous remercie d'avoir complété ce questionnaire »***

## **6) Analyse des résultats de la partie I**

L'enquête enregistre un taux de participation de 85,3% (29 participants sur 34 patients sous TSO). Les patients réfractaires à la participation ont globalement tous donné les mêmes raisons :

- *Peur du jugement malgré les preuves d'un anonymat total*
- *Manque de temps pour remplir le questionnaire*

La participation a été meilleure pour les patients sous BHD (Subutex et génériques) avec un taux de participation de 94,1% (16 participants sur 17 patients). Le taux de participation des patients sous Méthadone est cependant très élevé avec 76,5% de participation (13 participants sur 17 patients).

En ce qui concerne les participants, j'ai également recueilli les impressions concernant la démarche (questionnaire anonyme) et le thème traité (mésusage et détournement d'usage). Les patients ont, pour la majorité, apprécié l'initiative et participé avec enthousiasme à l'enquête. Malgré la proposition d'anonymat total, nombreux sont ceux qui m'ont donné des précisions écrites sur les différentes questions, se rendant volontairement identifiables lors de la dépouille.

**a. Analyse de la partie « Données personnelles »**

La catégorie « Patients sous TSO » comprend tous les patients sous TSO (MTD et BHD confondus).

- Tranche d'âge

Tranche d'âge	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
18-30 ans	6,9%	7,7%	6,3%
31-45 ans	65,5%	84,6%	50%
Plus de 45 ans	27,6%	7,7%	43,8%

La tranche d'âge majoritaire des patients de la pharmacie Saint Aubin est la tranche « 31-45 ans ». 65,5% des patients sous TSO (Patients sous Méthadone et patients sous BHD) appartiennent à cette classe. Ces résultats rejoignent les chiffres obtenus dans l'enquête OFDT 2013 (OFDT, 2013). La tranche d'âge des 18-30 ans est faiblement représentée, que ce soit dans la population de patients sous Méthadone, que dans la population de patients sous BHD. La tranche des patients de plus de 45 ans, est en revanche majoritairement représentée par des patients sous BHD avec 43,8 % de la population contre seulement 7,7 % des patients sous Méthadone. Avec 27,6% des patients sous TSO qui appartiennent à la tranche des plus de 45 ans, pourcentage non négligeable, on observe un vieillissement de la population des patients sous TSO. Cette tendance représente bien l'évolution de la politique en matière de réduction des risques, qui privilégie la poursuite du TSO aussi longtemps que nécessaire afin d'éviter toutes rechutes.

- Sexe

Sexe	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Homme	75,9%	84,6%	68,8%
Femme	24,1%	15,4%	31,2%

75,9% des patients sous TSO sont des hommes (84,6% sous MTD, 68,8% sous BHD). Les résultats de cette enquête rejoignent encore les chiffres nationaux. En effet, les résultats de l'enquête de l'OFDT montrent une nette dominance masculine au sein des patients sous TSO (76%) (OFDT, 2013).

- Lieu de vie

Lieu de vie	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Chez soi ou proche	86,2%	84,6%	87,5%
En collectivité	3,4%	7,7%	-
En foyer familial	6,9%	-	12,5%
Sans domicile fixe	-	-	-
Squat	-	-	-
Absence de réponse	3,4%	7,7%	-

Comme les résultats ci-dessus en témoignent, la majorité des patients sous TSO (86,2%) vivent chez eux ou chez un proche. Ce pourcentage est quasiment similaire entre les deux populations comparées : patients sous Méthadone et patients sous BHD. Les patients vivant en collectivité ou foyer familial représentent un faible pourcentage. D'après ces résultats, on constate que tous les patients (excepté ceux qui n'ont pas donné de réponse) ont un lieu d'habitation stable (pas de patients sans domicile fixe ou vivant dans un squat). Nous sommes donc face à une population majoritairement stable et bien insérée.

- Situation familiale

Situation familiale	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Seul	52,2%	53,8%	56,3%
En couple	48,8%	46,2%	43,8%

Quelle que soit la population, les proportions de patients seuls et en couple sont assez équilibrées avec une très légère prédominance pour les patients seuls.

- Niveau d'étude

Niveau d'étude	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Collège	24,1%	7,7%	37,5%
Lycée	55,2%	76,9%	37,5%
Université	17,2%	7,7%	25%
Absence de réponse	3,4%	7,7%	-

Si on s'intéresse premièrement à la totalité des patients sous TSO, on remarque que plus de la moitié des patients (55,2%) ont atteint le lycée. Pour les patients sous Méthadone, on remarque que la grande majorité a poursuivi ces études jusqu'au lycée.

Pour les patients sous BHD, les proportions sont plus homogènes avec autant de patients ayant arrêté les études au collège qu'au lycée. Cependant, un quart de ces patients a entamé ou réalisé des études supérieures, proportion non négligeable.

- Revenus

Revenus	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	100%	100%	100%
Non	-	-	-

Selon la définition générale d'un revenu de l'INSEE (qui comprend les revenus d'activité, les revenus du patrimoine, les transferts en provenance d'autres ménages et les prestations sociales (y compris les pensions de retraite et les indemnités de chômage)), tous les patients de la pharmacie Saint Aubin semblent percevoir des revenus.

- Activité professionnelle

<b>Activité professionnelle</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	65,5%	53,8%	75%
Non (Chômage)	10,3%	23,1%	-
Non (RMI/RSA)	10,3%	15,4%	6,25%
Non (allocation adulte handicapé)	6,9%	7,7%	6,25%
Absence de réponse	6,9%	-	12,5%

Quelle que soit la population étudiée, plus de 50% des patients ont une activité professionnelle. Cette proportion est plus importante pour les patients sous BHD (75% versus 53,8%). C'est un constat positif, qui démontre qu'il est possible d'allier une activité professionnelle et le suivi d'un TSO.

**b. Analyse de la partie I : évaluation du mésusage et de l'usage détourné des TSO**

- Durée de consommation de substances illicites

<b>Durée de consommation de substance illicite</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
<1 an	-	-	-
1 et 3 ans	10,3%	7,7%	12,5%
3 et 10 ans	17,2%	23,1%	12,5%
>10 ans	65,5%	69,2%	62,5%
Absence de réponse	6,9%	-	12,5%

D'après les résultats ci-dessus, on constate que les patients de la pharmacie Saint-Aubin sont de « vieux consommateurs » puisque la grande majorité (65,5%) consomme des substances illicites depuis plus de 10 ans.

Ce pourcentage est retrouvé dans les deux sous-populations avec 69,2% pour les patients sous Méthadone et 62,5% pour les patients sous BHD.

- Substances déjà consommées

<b>Substances déjà consommées</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Cannabis	86,2%	92,3%	81,3%
Héroïne	82,8%	84,6%	81,3%
Cocaïne	79,3%	84,6%	75%
LSD	51,7%	69,2%	37,5%
Ecstasy	58,6%	69,2%	50%
Amphétamines	44,8%	53,8%	37,5%
Crack	17,2%	13,8%	6,25%
Autres	20,7%	10,3%	18,9%
Absence de réponse	3,4%	7,7%	-

Concernant ces chiffres, on peut constater que la majorité des patients de la pharmacie Saint Aubin a testé plusieurs types de drogues.

On remarque que certaines substances prédominent, telles que le cannabis, l'héroïne, la cocaïne avec des pourcentages dépassant les 80%. La consommation de crack semble être une pratique beaucoup plus marginale.

Pour les « autres » substances, les 20,7% des patients ayant coché cette réponse ont précisé que c'est de la kétamine qu'ils consommaient.

- Séropositivité VIH

<b>Séropositivité VIH</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	3,4%	7,7%	-
Non	93,1%	84,6%	100%
Absence de réponse	3,4%	7,7%	-

Seul un patient sous Méthadone est séropositif pour le VIH, d'après les résultats ci-dessus, sachant que deux patients pas répondu. Ce pourcentage dépasse tout de même le taux de prévalence du VIH en France.

Ce résultat montre l'impact positif de la politique de réduction des risques mise en œuvre justement pour lutter contre l'importance et la gravité de l'épidémie du Sida.

- Séropositivité VHC

<b>Séropositivité VHC</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	13,8%	15,4%	12,5%
Non	82,8%	76,9%	87,5%
Absence de réponse	3,4%	7,7%	-

La proportion de séropositif au VHC toute population confondue est de 13,8%, avec des taux équivalents dans les deux sous-populations.

Ce taux est important, notamment si l'on se réfère à la prévalence de l'hépatite C en France qui est de 0,84% (INPES, 2012).

- Séropositivité VHB

<b>Séropositivité VHB</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	-	-	-
Non	96,6%	92,3%	93,75%
Absence de réponse	3,4%	7,7%	6,25%

Dans les patients qui ont répondu à l'item, aucun n'est séropositif à l'hépatite B.

- Problèmes psychiatriques

<b>Problèmes psychiatriques</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Absence de réponse	-	7,7%	-
Non	55,2%	46,2%	62,5%
Oui (toutes pathologies confondues)	41,4%	46,2%	37,5%
<b>Pour les patients présentant un ou des problèmes psychiatriques</b>			
Oui (dépression)	50%	66,7%	33,3%
Oui (anxiété)	83,3%	100%	66,7%
Oui (schizophrénie)	8,33%	-	16,7%
Oui (troubles bipolaires)	8,33%	-	16,7%
<b>Traitements associés aux problèmes psychiatriques pour les patients présentant un ou des problèmes psychiatriques</b>			
Oui	75%	66,7%	83,3%
Non	25%	33,3%	16,7%

Une grosse partie des patients sous TSO de la pharmacie Saint-Aubin présente des problèmes psychiatriques (41,4%). Ce pourcentage est légèrement plus élevé chez les patients traités par méthadone (46,2% versus 37,5%), même si la différence est peu significative.

Pour les patients qui présentent ces troubles, deux pathologies se distinguent : dépression/déprime retrouvée chez 50% des patients sous TSO, anxiété/angoisse chez 83,3% des patients sous TSO. La schizophrénie et les troubles bipolaires sont moins représentés dans la population sous BHD et absent dans celle sous Méthadone. Cependant, on remarque que les troubles anxieux et dépressifs sont quasi systématiques chez les patients sous Méthadone (100% pour l'anxiété, 66,7% pour la déprime). Parmi les patients présentant un ou des problèmes psychiatriques, 75% présentent un traitement associé.

- TSO utilisé

<b>TSO utilisé</b>	Subutex	BHD génériques	MTD Flacons	MTD Gélules
Nombre de patients	34,5%	20,7%	20,7%	24,1%

Parmi les participants à cette enquête, on observe une proportion assez homogène entre les patients sous Méthadone et sous BHD (Subutex et génériques). On remarque également que la délivrance de Subutex est majoritaire par rapport au générique (62,5% versus 37,5%).

- Durée de traitement par le TSO

<b>Durée de traitement par le TSO</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Première délivrance le jour de l'enquête	-	-	-
Plusieurs semaines	-	-	-
Plusieurs mois	-	-	-
Plusieurs années	100%	100%	100%

Tous les patients suivent leur TSO depuis plusieurs années. Cette constatation réduit le champ de population étudiée, puisque notre étude se base maintenant uniquement sur des patients traités depuis plusieurs années. Les tendances données par cette étude ne pourront donc pas être appliquées au patient en instauration de traitement, ni en début de traitement de maintenance.

- Délivrance du TSO

<b>Délivrance du TSO</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Délivrance unique sur la totalité de la période	86,2%	92,3%	81,3%
Délivrance fractionnée	13,8%	7,7%	18,7%

La grande majorité des patients sous TSO de la pharmacie Saint Aubin bénéficie d'une délivrance unique de leur traitement (86,2%). La mention « délivrance en seule fois » est proposée aux patients stabilisés qui gèrent de façon autonome leur traitement.

Ces résultats vont de pair avec les précédents (durée du traitement sous TSO). En effet, la délivrance unique est fréquente chez les patients sous TSO depuis plusieurs années.

- Consommation de TSO dans l'entourage/famille

<b>Consommation de TSO dans l'entourage/famille</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	27,6%	15,4%	37,5%
Non	58,6%	61,5%	56,3%
Absence de réponse	13,8%	23,1%	6,25%

Plus de la moitié des patients sous TSO de la pharmacie Saint Aubin ne fréquente pas de personne sous TSO dans leur environnement proche.

Cela ne signifie cependant pas qu'ils ne sont plus au contact de personnes consommant des drogues illicites. Le risque de mésusage peut être accentué dans de tels cas. Une des pistes d'amélioration de ce questionnaire pourrait être de demander cette information afin de bien insister sur les risques encourus en cas de co-consommation.

➤ Evaluation du mésusage

- Symptômes de manque ressentis depuis l'instauration du TSO, signe d'un sous-dosage

<b>Symptômes de manque</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	34,5%	53,8%	18,8%
Non	65,5%	46,2%	81,2%
Absence de réponse	-	-	-

Les résultats ci-dessous montrent que 34,5% des patients sous TSO ont déjà ressenti des symptômes de manque depuis l'instauration de leur traitement.

Cela signifie que la posologie choisie n'a pas toujours été adéquate.

Ce taux est bien supérieur pour la Méthadone (53,8%) et peut s'expliquer par le fait que les concentrations plasmatiques de méthadone peuvent varier de façon intra- et inter-individuelle pour une dose constante, induisant une adaptation posologique complexe.

- Prise de doses supérieures à la dose recommandée

<b>Doses supérieures</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	31%	7,7%	50%
Non	69%	92,3%	50%
Pour les patients prenant des doses supérieures à la dose recommandée : fréquence d'augmentation des doses			
>1 fois par mois	22,2%	-	25%
>1 fois par semaine	55,6%	100%	50%
Tous les jours	22,2%	-	25%
Pour les patients prenant des doses supérieures à la dose recommandée : est-ce pour pallier à des signes de manque ?			
Oui	77,8%	100%	75%
Non	22,2%	-	25%

Lorsqu'on s'intéresse au premier type de mésusage (la prise de posologie inadéquate), on remarque que 50% des patients sous BHD pratiquent des augmentations volontaires de dose. Le taux est beaucoup plus faible chez les patients sous Méthadone (7,7%). Les trois quarts des patients sous BHD ont recours à cette augmentation volontaire de posologie plus d'une fois par semaine. Cette fréquence très régulière signe d'une probable sous-estimation de la posologie nécessaire sachant que 77,8% des patients sous TSO prenant des doses supérieures expliquent que cet acte est réalisé pour pallier à des signes de manque.

Ces résultats rendent également compte d'une probable mauvaise adaptation posologique, même après des années de substitution.

- Consultation de plusieurs médecins pour obtenir plusieurs prescriptions : nomadisme médical

<b>Consultation de plusieurs médecins</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	10,3%	7,7%	12,5%
Non	89,7%	92,3%	87,5%

Quelle que soit la population envisagée, la proportion de patients sous TSO ayant pratiqué le nomadisme médical pour obtenir des prescriptions supplémentaires est faible (10,3% pour les patients sous TSO, 7,7% pour les patients sous Méthadone, 12,5% pour les patients sous BHD).

Pour les patients sous BHD qui ont recours à une augmentation de posologie fréquente, ce faible taux tend à nous faire penser que certains patients doivent avoir recours, soit au chevauchement d'ordonnance autorisé par le même prescripteur, soit à l'achat de MSO sur le marché parallèle afin de se procurer les produits, sachant qu'ils ne le font pas par polyprescription.

- Fractionnement des prises

<b>Nombres de prises par jour</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
1	82,8%	100%	68,8%
>1	13,8%	-	25%
Absence de réponse	3,4%	-	6,25%
Si le nombre de prise est supérieur à 1 : est-ce que c'est le médecin qui l'a spécifié sur l'ordonnance			
Oui	-	-	75%
Non	-	-	25%

100% des patients sous méthadone prennent leur traitement en une seule prise. En revanche, 25% des patients sous BHD la fractionnent.

Même si 75% de ces patients disent que c'est le médecin qui leur a spécifié, ce comportement pérennise une approche addictive de la prescription et incite au mésusage du médicament.

- Chevauchement d'ordonnances

<b>Chevauchement d'ordonnances</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	69%	46,15%	87,5%
Non	31%	53,85%	12,5%
Si oui, à quelle fréquence ?			
<6 fois par an	17,2%	7,7%	28,6%
>6 fois par an	27,6%	30,8%	28,6%
A chaque ordonnance	24,1%	7,7%	42,8%

Grâce aux résultats ci-dessus, on remarque que le chevauchement d'ordonnance est assez fréquent chez les patients de la pharmacie Saint Aubin (69%). Ce taux est particulièrement important chez les patients sous BHD (87,5%). Ces taux pourraient en partie expliquer comment les patients accèdent à des doses supérieures de MSO.

On constate également que le fractionnement des prises et le chevauchement d'ordonnances sont des pratiques bien plus fréquentes chez les patients sous BHD.

- Mode d'administration du TSO

<b>Mode d'administration du TSO</b>	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Sublingual	-	81,25%
Voie orale	100%	-
Voie intraveineuse	-	-
Sniff	-	37,5%
Autre	-	-

En ce qui concerne le mode d'administration, on observe que 100% des patients sous Méthadone prennent leur traitement selon les recommandations de l'AMM. Ce résultat rejoint largement les résultats nationaux vus précédemment. En effet, l'injection et le sniff sont des voies d'utilisation très marginales pour le Méthadone.

Pour la BHD en revanche, les résultats sont plus nuancés avec 37,5% des patients qui s'administrent la BHD par le sniff.

La voie injectable n'est en revanche pas utilisée par les patients sous BHD de la pharmacie Saint Aubin.

On remarque de nouveau que le mésusage concerne davantage la population sous BHD.

- Evènements faisant suite à la consommation des TSO

<b>Evènements</b>	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Infection au point d'injection	-	-
Abcès au point d'injection	-	-
Gonflement au point d'injection	-	-
Nécrose au point d'injection	-	-
Autres (eczéma, hématome)	-	-

<b>Evènements</b>	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Thrombose veineuse (bras ou jambe)	-	-
Hématomes	-	6,25%
Problèmes respiratoires	-	12,5%
Problèmes cardiaques	-	-
Hospitalisation	-	-

Les évènements faisant suite à la consommation des TSO par une voie d'administration non adaptée (particulièrement la voie injectable) sont rares parmi nos deux populations.

Cela rejoint le résultat précédent qui démontre qu'aucun patient sous TSO n'utilise la voie injectable.

- Polyconsommation

<b>Substances actuellement consommées en même temps que le TSO</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Cannabis	58,6%	76,9%	43,8%
Héroïne	10,3%	23,1%	-
Cocaïne	13,8%	30,8%	-
LSD	-	-	-
Ecstasy	-	-	-
Amphétamines	13,4%	7,7%	-
Crack	-	-	-
Alcool	27,6%	53,8%	6,25%

<b>Substances actuellement consommées en même temps que le TSO</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
BZD hors prescription médicale	13,8%	15,4%	12,5%
BHD (Subutex ou générique) hors prescription médicale	6,9%	-	12,5%
Méthadone hors prescription médicale	-	-	-
Autre	-	-	-

En comparaison aux réponses données quant aux substances déjà consommées, les résultats sont nettement meilleurs.

Cependant, on retrouve pour les deux populations des taux très importants en ce qui concerne la consommation de cannabis avec une prédominance large pour les patients sous méthadone (76,9% versus 43,8% pour les patients sous BHD).

L'alcool est également beaucoup plus consommé chez les patients sous Méthadone (53,8% versus 6,25% chez les patients sous BHD).

De même, on remarque une consommation d'autres substances psychoactives chez les patients sous méthadone, certes faible, mais absente chez les patients sous BHD (23,1% pour l'héroïne, 30,8% pour la cocaïne, 7,7% pour les amphétamines). Pour les consommations associées de benzodiazépines, les taux sont équivalents entre les deux populations étudiées. Pour la première fois, on observe un mésusage (polyconsommation) plus présent chez les patients sous Méthadone.

On peut enfin constater que les patients sous Méthadone consomment des opiacés (23%) malgré le suivi de leur TSO depuis plusieurs années.

➤ Evaluation du détournement d'usage

- Obtention d'un TSO en dehors du circuit pharmaceutique

<b>Obtention de TSO en dehors du circuit pharmaceutique</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	27,1%	23,1%	25%
Non	6,9%	61,5%	75%
Absence de réponse	6,9%	15,4%	-

Les taux d'obtention d'un TSO en dehors du circuit pharmaceutique sont modérés et équivalents entre les deux populations (23,1% pour la méthadone, 25% pour le BHD). En effet, un quart de chaque sous-population se procure des MSO en dehors du circuit pharmaceutique. Ces résultats ne sont pas concordants avec les précédents, notamment pour les patients sous Méthadone. En effet, 23,1% de ces patients déclarent obtenir des MSO en dehors du circuit pharmaceutique, alors que seulement 7% déclarent augmenter les doses journalières. Cette constatation prouve que tous ces résultats doivent être maniés avec précaution de par les nombreuses incohérences.

Ce manque de clarté dans les consommations prouve qu'une forte vigilance est requise à tous les stades de substitution, et notamment pour les patients sous TSO depuis plusieurs années.

- Revente de TSO

<b>Revente de TSO</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	3,4%	7,7%	-
Non	89,7%	76,9%	100%
Absence de réponse	6,9%	15,4%	-

La revente est une pratique très marginale pour les deux populations étudiées, d'après les résultats ci-dessus.

- Don de TSO

<b>Don de TSO</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	24,1%	23,1%	25%
Non	69%	61,5%	75%
Absence de réponse	6,9%	15,4%	-

Le don est également peu pratiqué dans les deux populations, avec un taux global de 24,1%.

- Falsification d'ordonnance

<b>Falsification d'ordonnance</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Non	93,1%	84,6%	100%
Oui (modification de la posologie)	-	-	-
Oui (rajout de médicament)	-	-	-
Oui (autorisation de chevauchement)	-	-	-
Absence de réponse	-	15,4%	-

D'après les résultats ci-dessus, les patients ayant répondu ne pratiquent pas la falsification d'ordonnance. Il reste tout de même 15% des patients sous Méthadone

qui n'ont pas répondu, peut-être par peur des conséquences malgré l'anonymat du questionnaire.

## **7) Conclusion**

Les deux populations étudiées de la pharmacie Saint Aubin présentent des caractéristiques similaires (Proportion homme/femme, tranche d'âge).

Concernant le mésusage de ces TSO, on observe aisément une inégalité entre les deux sous-populations. La population sous BHD, en comparaison à celle sous Méthadone, pratique en plus grande majorité plusieurs types de mésusage :

- La prise de doses inappropriées
- Le fractionnement des prises
- La modification du mode d'administration

La population, sous Méthadone, est en revanche, plus polyconsommatrice que celle sous BHD.

Ces résultats confirment les résultats nationaux, qui démontrent que les patients sous BHD sont plus mésusants que ceux sous Méthadone.

En ce qui concerne le détournement/trafic, les deux populations semblent y avoir très peu recours.

## **8) Limites de cette enquête**

L'incohérence de certains résultats peut être interprétée de plusieurs façons :

- Manque de sincérité
- Problème de compréhension écrite
- Questions imprécises

Le manque de sincérité est un problème fondamental, car la question de la sincérité reste primordiale et nécessaire à la viabilité de l'enquête. L'instauration d'un climat de confiance prend ici tout son sens.

Le manque de compréhension écrite pourrait être amélioré par des modifications de la syntaxe dans un premier temps, mais également par une explication orale rapide des différents items du questionnaire avant que le patient ne commence à la remplir. Le pharmacien pourrait également dire au patient de ne pas hésiter à poser des questions tout au long du remplissage.

L'imprécision des questions pourrait être améliorée par des reformulations et par l'apport de notions temporelles plus précises.

L'anonymat total, qui a incité les patients à répondre sans poser de question, au risque d'être reconnu lors de l'analyse, s'est avéré être un frein à la compréhension écrite. Mais comme nous venons de le dire, ces facteurs pourraient être facilement améliorés.

Malgré la forte participation, les résultats de cette enquête ne peuvent donner lieu à des conclusions concernant le mésusage et le détournement d'usage des patients sous TSO en général. L'échantillon de patients est, en effet, trop mince pour obtenir des résultats significatifs.

Cependant, ces résultats ne prétendaient pas apporter des conclusions générales sur la thématique du mésusage et du détournement d'usage. Cette enquête avait pour vocation d'obtenir des tendances globales quant à patientèle d'une pharmacie bien précise. C'est pourquoi, les questions posées au patient ne comprenaient pas ou peu de précisions temporelles depuis le début de leur consommation. Cette démarche a cependant rendu l'interprétation des résultats difficiles et probablement créé des incohérences dans les réponses.

Ce questionnaire pourrait ainsi être amélioré en fonction de ce que l'on souhaite savoir sur le patient. Il pourrait être précisé au niveau temporel, pour apporter des résultats plus interprétables. La syntaxe pourrait également être retravaillée, afin de délivrer un questionnaire encore plus compréhensible. L'explication orale préalable des items semble également nécessaire à l'amélioration de la compréhension générale.

Ces améliorations pourraient être faites par le pharmacien, afin de s'engager dans une démarche de réduction des risques durable et plus poussée.

## **V. Classification et description des risques associés au mésusage et au détournement des TSO**

Le mésusage et le détournement d'usage des TSO exposent les patients concernés à différents types de risques. Ils peuvent être classés en deux catégories : les risques sanitaires au sens strict et les risques non sanitaires.

### **1) Les risques sanitaires au sens strict**

Les **risques sanitaires au sens strict** correspondent aux risques somatiques ou psychologiques à caractère médical. Les risques infectieux et non infectieux appartiennent à cette catégorie.

#### **a. Les risques sanitaires infectieux**

Parmi les risques sanitaires infectieux, on distingue les risques infectieux à potentiel épidémique, véritable problème de santé publique de par le risque de transmission à d'autres individus, et les risques infectieux individuels qui ne représentent pas de réelle menace épidémique (Canonne T., 2010).

#### ➤ **Les risques infectieux à potentiel épidémique**

Les risques infectieux épidémiques auxquels sont exposés les patients injecteurs sous TSO s'axent principalement autour des virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'hépatite C (VHC) et de l'hépatite B (VHB). L'échange de paille pourrait également être une cause de contamination par le VHC et le VHB (Calot J. et al., 2012).

##### **- Le VIH**

L'épidémie due au **Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)** est à la base de la politique de réduction des risques et de sa légitimité. Le VIH est présent dans tous les liquides biologiques des personnes atteintes. Il se transmet par voie sanguine, sexuelle, et materno-fœtale. Le VIH affecte le système immunitaire en infectant les cellules porteuses du récepteur CD4, les lymphocytes T CD4+ et les cellules de la lignée monocyttaire et macrophagique présentatrices d'antigènes. Il s'ensuit un déficit de l'immunité cellulaire, d'évolution progressive (Calot J. et al., 2012).

Hormis les symptômes transitoires de la primo-infection, l'essentiel de la symptomatologie de l'infection par le VIH est en fait lié à l'apparition de maladies opportunistes dont les manifestations cliniques sont extrêmement variées. L'évolution se fait schématiquement en trois phases : la primo-infection, le stade précoce et le stade avancé (stade d'immunodépression importante qui favorise l'émergence de complications infectieuses et/ou tumorales qui définissent le stade sida ou syndrome d'immunodéficience acquis). Sans traitement, le temps médian entre la séroconversion et la survenue du sida est estimé entre 8 et 13 ans. Une fois le stade Sida atteint et toujours en l'absence de traitement, la progression vers le décès survient rapidement. L'utilisation des traitements actuellement disponibles permet une restauration immunitaire, entraînant une diminution spectaculaire de la fréquence des infections opportunistes et une amélioration significative de la survie (Calot J. et al., 2012).

#### - Les hépatites B et C

L'hépatite est une inflammation aiguë et/ou chronique des cellules du foie d'origine virale dans la majorité des cas. Les principaux virus hépatotropes impliqués dans l'hépatite virale sont les virus de l'hépatite A (VHA), B (VHB), C (VHC), D (VHD) et E (VHE). De par leur mode de transmission, les patients injecteurs sont exposés au risque de transmission du VHB et du VHC.

Le virus de l'hépatite B (VHB) est transmissible par voies sanguine, sexuelle et materno-fœtale. Le mode de transmission est donc le même que celui du VIH mais le VHB est beaucoup plus infectieux que le VIH. Ce risque élevé de transmission peut s'expliquer par la survie du virus, pendant au moins 7 jours à l'extérieur de l'organisme (à la différence du VIH) et par de très grandes quantités de virus présentes dans le sang et les sécrétions des sujets infectés pendant de longues périodes.

Le virus de l'hépatite C (VHC) se transmet principalement par voie sanguine incluant donc l'injection mais également les soins dentaires, les tatouages et les piercings. Il est encore plus contagieux que le VHB avec une transmission parentérale dans 40 à 50% des cas. Les transmissions sexuelles et materno-fœtales sont rares (Calot J. et al., 2012)..

Les phases aiguës de ces deux types d'hépatites sont généralement asymptomatiques et le taux de chronicisation (persistance de l'antigène HBs au-delà de 6 mois après le contage pour le VHB ; et persistance de l'élévation du taux de transaminases et présence des anticorps anti-VHC pendant plus de 6 mois pour le VHC) se situe autour de 80% pour le VHC et de 10% pour le VHB. Cette

chronicisation expose les patients à un risque élevé de décès par cirrhose ou cancer du foie. Près de 60% des cas de cirrhose du foie et 80% des cas de cancers primitifs du foie résultent d'une hépatite B ou C selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). A l'heure actuelle, seule l'infection par le virus de l'hépatite B peut être prévenue par la vaccination (Calot J. et al., 2012).

#### ➤ Les risques infectieux individuels

Les risques infectieux non épidémiques correspondent à des complications somatiques faisant intervenir des agents infectieux mais qui ne sont pas de nature à présenter un potentiel épidémique majeur (infections bactériennes, fongiques locales, « poussières ») (Cannone T., 2010).

Par leur caractère non stérile, les injections et le sniff de TSO (principalement de BHD), sont à l'origine des complications infectieuses chez le toxicomane. La substance injectée est rarement directement responsable ; le matériel de préparation, d'injection et de sniff sont à l'origine de la contamination. Tout le matériel nécessaire à ces deux voies d'administration est potentiellement contaminant et/ou porteurs d'infections en cas de partage (seringue, aiguille, filtre, cuillère, eau, tampon sec et alcoolisé, garrot, paille...) (Morel A. et al., 2012).

Les infections bactériennes, initialement locales (abcès), peuvent se généraliser dans un second temps (septicémie pouvant conduire à un choc septique ou à une endocardite en l'absence de traitement) (Cazorla C., et al., 2005) (Grau D et al., 2010).

Les infections fongiques sont principalement causées par la levure *Candida Albicans* et sont retrouvées chez les injecteurs qui utilisent du citron pour dissoudre la drogue. En théorie, la buprénorphine se dissout totalement à l'eau froide, ainsi les injecteurs de BHD sont moins concernée par ce type d'infection (Cazorla C., et al., 2005).

Les poussières correspondent à une manifestation fébrile (frissons, transpiration, céphalées) apparaissant juste après l'injection, spontanément résolutive en quelques heures. Cette réaction est due à l'introduction dans le système sanguin, soit d'un agent infectieux mort ou d'un agent infectieux en faible quantité (bactériémie/fongémie transitoire), soit d'un agent pyrogène non infectieux (produit de coupe, excipient).

Contrairement aux risques infectieux de type VIH et hépatites, les risques bactériens et fongiques, bien que décrits dans la littérature internationale, restent encore aujourd'hui l'objet d'une attention moindre dans les dispositifs de réduction des

risques. Ils ne sont pas pris en compte dans l'élaboration des trousse de prévention et sont encore moins bien connus des usagers.

### **b. Les risques sanitaires non infectieux**

Parmi les risques sanitaires non infectieux, on peut évoquer les complications suivantes : overdose, comorbidités psychiatriques, complications liées à l'injection avec altération du capital veineux, complications liées au sniff etc....(Cannone T., 2010).

#### ➤ Risque d'overdose

L'overdose est un terme utilisé pour désigner à la fois un effet (l'intoxication par un opioïde), une maladie (le syndrome opioïde) et un mécanisme (le surdosage). La compréhension physiopathologique de cette complication grave reste très floue.

Le terme d'overdose pose la question de savoir si la toxicité des opioïdes n'est que dose dépendante. L'effet dépressur respiratoire de la méthadone à dose thérapeutique est bien connu. Elle est responsable d'une toxicité dose-dépendante. L'association à d'autres substances psychotropes augmente cette toxicité (notamment les benzodiazépines).

En revanche, concernant la BHD, les données issues de la littérature scientifique montrent un comportement très différent. En effet, les données expérimentales ont montré un plateau des effets respiratoires apparaissant pour des doses faibles de buprénorphine avec l'absence d'effet sur les gaz du sang malgré un accroissement très important des doses (Baud FJ., 2009). L'action opiacée de type agoniste partiel de la buprénorphine est à l'origine de cet effet dépressur généralement peu marqué sur la fonction respiratoire. Les intoxications aiguës sont ainsi généralement de bon pronostic. Les décès sont majoritairement liés à des consommations associées (benzodiazépines le plus souvent). En effet, certaines benzodiazépines peuvent faire apparaître cette toxicité.

Compte tenu de la complexité et de la diversité des mécanismes mis en jeu, le terme d'intoxication opioïde apparaît plus approprié que celui de surdosage opioïde (Baud FJ., 2009).

Les overdoses sont donc plus fréquemment observées lors d'une prise de méthadone. Au niveau clinique, l'overdose débute progressivement et se maintient de façon prolongée.

Les symptômes fréquemment rapportés lors d'une intoxication par méthadone sont (Comité de coordination de toxicologie, 2009) :

- **Symptômes neurologiques** : une somnolence sévère évoluant vers le coma ou la stupeur peut succéder à un surdosage en méthadone. La durée d'action prolongée de la méthadone et sa longue demi-vie nécessitent une surveillance neurologique prolongée en cas de surdosage du fait d'un possible effet « rebond » après traitement par Naloxone (antidote). Un surdosage peut également entraîner des convulsions et des troubles neuro-psychiatriques

- **Symptômes respiratoires** : une insuffisance respiratoire aiguë peut survenir. En effet, une période de toxicité prolongée de 24 à 48h incluant une dépression respiratoire peut survenir en cas de surdosage par méthadone, y compris chez les enfants. Une bradypnée (évoluant potentiellement vers une apnée) et une diminution du volume respiratoire est à prévoir à la suite d'un surdosage.

La dépression respiratoire est l'« empreinte » du surdosage opioïde ; cependant, elle n'est pas retrouvée pour la totalité des patients présentant une dépression du SNC. La dépression respiratoire peut être retardée et prolongée. Elle est corrigée par l'administration de naloxone mais peut réapparaître après estompement de l'effet de cette dernière. Des œdèmes aigus du poumon sont également fréquemment rapportés.

- **Symptômes cardio-vasculaires** : le surdosage peut entraîner bradycardie et hypotension qui peuvent progresser vers le collapsus et l'arrêt cardiaque.

- **Symptômes oculaires** : en cas d'overdose, le myosis est un effet typique des opioïdes et peut durer 72h. Les pupilles en tête d'épingle sont typiques chez les adultes exposés à une overdose mais ne sont pas toujours présentes chez les enfants à la suite d'un surdosage aigu. La réponse pupillaire après overdose est bien corrélée à la concentration plasmatique de la méthadone.

- **Symptômes gastro-intestinaux** : nausées et vomissements sont la conséquence habituelle d'une intoxication aiguë.

#### ➤ Risque d'intoxication des jeunes enfants

Du fait de l'utilisation croissante des TSO et des galéniques existantes, les TSO constituent une source potentielle d'intoxication pour les jeunes enfants. Ce risque concerne aussi bien les enfants de patients sous TSO ne mésusant pas leur traitement.

Ces intoxications demeurent heureusement peu fréquentes, en regard du nombre total d'appels pour intoxications accidentelles. Chez l'enfant, l'intoxication est involontaire la plupart du temps, par ingestion accidentelle du traitement substitutif d'une personne de l'entourage. Un défaut de rangement ou une utilisation erronée du sirop de méthadone sont souvent en cause.

Le délai entre le moment de l'ingestion et la prise en charge de l'enfant est déterminant. Lors d'une intoxication chez l'enfant, il est classique de considérer que les signes apparaissent plus tôt, puisque dans la littérature, des observations rapportent la présence de symptômes dès 1h30 après l'ingestion.

Les symptômes les plus fréquemment rapportés en cas d'intoxication majeure chez l'enfant sont : myosis serré, dépression respiratoire et troubles de conscience (pouvant aller jusqu'au coma). Les symptômes suivants sont également observables : œdème aigu du poumon, hypotonie, convulsions, hypotension artérielle, bradycardie, rhabdomyolyse, hypothermie (Comité de coordination de toxicologie, 2009).

La méthadone est le TSO le plus concerné par ce type d'intoxication, notamment du fait de sa létalité à partir de 1 mg/kg. Une très faible quantité absorbée peut avoir des conséquences gravissimes, voire fatales pour un très jeune enfant.

#### ➤ Complications liées à l'injection

Parmi les complications liées à l'injection, on peut citer (Derricott et al., 2008) :

- Injection en sous-cutané (« shoot raté ») ou épanchement de la solution injectée dans les tissus environnants, pouvant conduire à la formation d'un granulome ou d'un abcès stérile
- Granulomes pulmonaires
- Obstruction veineuse pouvant se compliquer à plus ou moins long-terme d'ulcères, d'infections locales (abcès, phlébite, cellulite), de gangrène
- Thrombose veineuse profonde pouvant conduire à une embolie pulmonaire ou causer un syndrome post-phlébitique
- Vascularite

Cependant, la complication la plus fréquente, peu connue de la toxicomanie intraveineuse, est le «Syndrome de Popeye» ou «gant de boxe». Ce syndrome peut

apparaître pendant ou après une longue période de toxicomanie et ne régresse pas à son arrêt. Il se manifeste par l'apparition d'un œdème, dont les caractéristiques cliniques sont communes à celle des lymphœdèmes (épaississement de la peau, œdème élastique prenant peu le godet et non amélioré par l'élévation du membre). Le mode d'installation intermittent, puis permanent de cette complication rappelle celui des lymphœdèmes primitifs de l'adulte jeune.

Il touche les mains et les avant-bras, est indolore mais entraîne une gêne fonctionnelle, esthétique et sociale. L'augmentation de volume des mains est bilatérale et parfois asymétrique, prédominant alors sur la main du membre non dominant.

Ce syndrome peut être associé à un acrosyndrome (acrocyanose, phénomène de Raynaud) et est aggravé par le froid. Il est également possible d'observer des télangiectasies du dos des mains. L'atteinte des membres inférieurs est moins fréquente mais les pieds et les chevilles peuvent être atteints si les injections ont été pratiquées sur les membres inférieurs (Arrault M. et al., 2009).

Les hypothèses physiopathologiques à l'origine de ce syndrome sont multiples, impliquant le système veineux, lymphatique, la toxicité des produits injectés et de leurs adjuvants (le talc, l'amidon de maïs, la silice) ainsi que les agents infectieux, en particulier bactériens. La répétition des injections intraveineuses est responsable de traumatismes veineux favorisant les thromboses superficielles des membres supérieurs, en partie responsable de ce syndrome, pouvant évoluer vers une véritable insuffisance veineuse par destruction de tout le réseau veineux superficiel, analogue à celle observée au niveau des membres inférieurs. De plus, les additifs entraîneraient un blocage des petits réseaux veineux provoquant une inflammation chronique des tissus et des réseaux lymphatiques (Arrault M. et al., 2009).

#### ➤ Complications liées au sniff

L'altération des parois nasales est une complication liée à la pratique du sniff. Cette pratique concerne également quasi-exclusivement la BHD. Cet acte est perçu comme moins risqué et moins stigmatisant que la voie injectable. Cependant, il est à l'origine de plusieurs complications. En effet, la matière des pailles utilisées par le patient (verre, plastique, métal, pâte fimo...) est responsable de nombreuses écorchures, blessures. La forte acidité des comprimés de BHD peut engendrer des irritations locales au niveau des narines et des sinus, ainsi que des nécroses de la cloison nasale et du palais (Morel A. et al., 2012).

## **2) Les risques non sanitaires**

Les **risques non sanitaires** sont représentés par les risques économiques, les risques sociaux (rupture familiale, délinquance, marginalisation), les risques relationnels (exclusion, restriction des relations sociales à l'univers des drogues) et risques légaux (prohibition de l'usage et conduites délictueuses associées) (INSERM, 2010).

## **VI. Addictovigilance**

L'addictovigilance a pour objet la surveillance des cas d'abus, d'usage détourné et de pharmacodépendance, liée à la prise de toutes substances ayant un effet psychoactif, qu'elle soit médicamenteuse ou non, à l'exclusion de l'alcool éthylique et du tabac (ANSM, 2013). Elle est complémentaire de la pharmacovigilance qui s'applique seulement aux médicaments et qui surveille l'apparition d'effets indésirables attendus et inattendus d'un médicament.

L'ANSM, agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé, (anciennement appelée AFSSAPS) qui gère l'addictovigilance, s'est dotée d'un réseau national de Centres d'Évaluation et d'Information sur la pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A) (créés par le décret du 31 mars 1999) pour mener à bien cette mission. Les CEIP-A exercent trois rôles principaux : recueillir et évaluer les cas de pharmacodépendance, informer les professionnels de santé et mener des travaux de recherche.

Le réseau comprend 13 CEIP-A : Caen, Clermont -Ferrand, Grenoble, Lille, Paris Marseille, Montpellier, Nancy, Poitiers, Bordeaux, Lyon, Nantes, et Toulouse et 7 Centres correspondants.

Ce dispositif permet ainsi aux autorités de santé de prendre toute mesure adaptée pour préserver la santé publique. Il est également un instrument d'information des autorités sanitaires, des professionnels de santé et du grand public.

Les missions de l'addictovigilance se traduisent principalement par :

- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance d'un produit et ses risques pour la santé publique grâce à des systèmes de recueil adaptés

- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs
- Le classement des produits psychoactifs sur la liste des stupéfiants et des psychotropes
- La diffusion d'alertes

La création d'un système d'évaluation de la pharmacodépendance répond à des exigences internationales en matière de lutte contre la toxicomanie. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et l'Organisation des Nations Unies (ONU) appellent les états à participer à l'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance des substances psychoactives.

Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT).

## **Chapitre 3 : REDUCTION DES RISQUES (RDR)**

### **A L'OFFICINE**

#### **I. Histoire et concept de la réduction des risques**

##### **1) Historique de la politique de réduction des risques**

En France, les réflexions quant à la question de la consommation de drogues ont débuté en 1969, après le décès d'une jeune fille par overdose. Suite à une forte agitation médiatique, sera votée la loi n° 070-1320 du 31 décembre 1970 relative aux « mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie et à la répression du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses ».

En plus d'insister sur le trafic de stupéfiants (Rosenzweig, 2008), cette loi, toujours en vigueur, crée un arsenal juridique pénalisant l'usage, sans distinction entre les produits, l'intensité d'usage ou le caractère public ou privé de celui-ci (Jauffret-Roustide et al., 2004). La mise en place de l'injonction thérapeutique (possibilité d'enjoindre l'usager incriminé à suivre une cure de désintoxication en l'échange d'une suspension des poursuites engagées) est introduite par cette loi (Rosenzweig, 2008).

Cette disposition crée un manque de clarté sur le statut de l'usager de drogues puisqu'elle le classe à la fois comme un délinquant (pénalisation du simple usage) et comme un patient (création d'un dispositif de prise en charge) (Jauffret-Roustide et al., 2004). Largement en faveur d'un objectif d'éradication et de prohibition, cette loi met en avant une politique de contrôle et de répression au lieu de privilégier la prévention et la santé publique.

Mais le début de l'épidémie de Sida (VIH) va fortement modifier cette politique de pénalisation des usages et d'éradication de la drogue. Face à l'importance et la gravité de l'épidémie, une nouvelle « approche » voit le jour. Les risques encourus par la consommation de substances psychoactives sont désormais considérés secondaires, par rapport au risque plus immédiat de transmission du Sida et au risque de décès (Jauffret-Roustide et al., 2004). Le système de soin spécialisé va ainsi progressivement adopter la réduction des risques et intégrer ses outils.

La réduction des risques s'institutionnalise par son inscription dans la loi de santé publique de 2004, puis la naissance par décret, en 2005, des CAARUD.

Trois mesures phares vont émailler cette phase de mise en place de la réduction des risques (Coppel A., 2002 ; INSERM, 2010 ; Morel A. et al., 2012) :

- l'accès aux seringues stériles en vente libre (décret 87-328 du 13 mai 1987, dit «décret Barzach») et au matériel de consommation : mise en place de programme d'échange de seringues (PES) en 1989, lancement du kit Stéribox® par l'association Apothicom (Richard et al., 2009) en 1992, mise en place d'automates distributeurs et collecteurs en 1995
- la naissance d'équipes et de lieux d'accueil spécifiques
- la disposition des TSO (Morel A. et al., 2012).

En mars 1994 est publiée une circulaire ayant pour objectif de donner à la méthadone un statut qui permette son plus large développement. Celle-ci obtient donc son autorisation de mise sur le marché (AMM) fin mars 1995. Des «programmes méthadone» expérimentaux existaient déjà en France depuis 1973, mais ne concernaient que quelques dizaines d'usagers (Coppel A., 2002; Morel A et al., 2012). La BHD, commercialisée sous le nom de Subutex®, obtient son AMM en février 1996. Avant que ces spécialités n'obtiennent leur AMM, certains médecins pratiquaient déjà une forme de substitution en prescrivant aux usagers de drogues des antalgiques, sulfates de morphine (Skénan®, Moscontin®) ou buprénorphine bas dosage (Temgésic®).

## **2) Concept de réduction des risques**

La notion de réduction des risques (RdR) liés à l'usage de drogues désigne « une politique de santé publique regroupant un ensemble de stratégies et de mesures, visant à réduire les dommages sanitaires et sociaux liés à l'usage de produits psychoactifs. C'est une démarche de hiérarchisation des priorités qui consiste à promouvoir les comportements les moins délétères, en s'adaptant aux souhaits et capacités des individus ciblés » (Conde K., 2013). Le message suivant illustre ce concept : « Si vous le pouvez, ne vous droguez pas. Sinon, essayez de sniffer au lieu d'injecter. Sinon, utilisez une seringue propre. Sinon réutilisez la vôtre. Au pire, si vous partagez une seringue, nettoyez-la à l'eau de Javel » (Jauffret-Roustide M. et al., 2004).

Le concept de réduction des risques suggère d'accepter l'idée d'une consommation de drogues inévitable, sans pour autant la promouvoir, afin de concentrer les différentes actions sur la minimisation des risques associés. La réduction des risques ne s'oppose donc pas à l'option de sevrage, mais à son statut d'option unique et imposée (Morel A. et al., 2012).

La notion de réduction des risques suppose donc « le renoncement à un idéal d'éradication des drogues » (Conde K., 2013) et s'appuie sur le non-jugement moral des pratiques d'usage ainsi que sur la responsabilité et la participation des usagers (Jaufret-Roustide M., 2011). Elle est complémentaire de la prévention de l'usage qui s'adresse aux non-consommateurs afin de prévenir leur passage vers le statut de consommateurs (Jaufret-Roustide M., 2011). En France, cette politique se concentre principalement sur la réduction des risques sanitaires (INSERM, 2012).

### **3) Dispositifs existants**

Dans la prise en charge des usagers de drogues, on distingue les structures à haut-seuil et les structures à bas-seuil d'exigence. Les dispositifs « haut-seuil » exigent le renoncement à la consommation de drogues illicites. Pour espérer être pris en charge, les usagers de drogues doivent se lancer dans un projet de sevrage. Tout usager qui n'est pas prêt à abandonner l'usage de produits sera donc tenu à l'écart de ces dispositifs très sélectifs (Conde K., 2013).

Cependant, la politique de réduction des risques s'adapte aux capacités et aux souhaits formulés par les usagers de drogues. Il existe donc des dispositifs « bas-seuil » dont les conditions d'accès sont moins rigoureuses: l'arrêt de toute consommation de drogues n'est pas demandé, mais la consommation sur place est interdite. Ces structures proposent la mise à disposition de matériel de réduction de risques (matériel d'injection mais aussi préservatifs, kit de sniff ou pipes à crack) et dispensent des conseils de prévention. L'accès à une équipe médico-sociale est également possible.

Ces structures, dites de « bas seuil », peuvent constituer une porte d'entrée vers une prise en charge médico-sociale et leur fréquentation peut être à l'origine d'un tournant dans le parcours de certains usagers de drogues (Conde K., 2013).

En France, les principaux dispositifs spécialisés existants sont les suivants (MILDT, 2013) :

### a. Les CSAPA

Les Centres de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST), créés par un décret de 1992, étaient des structures destinées à la prise en charge spécifique des usagers de substances illicites. En 2002, leur fusion est annoncée avec les Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA, réservés aux consommateurs d'alcool) pour donner un cadre juridique unique, celui des Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA). Malgré cette fusion, les CSAPA peuvent se spécialiser en direction des consommateurs de substances illicites ou d'alcool. Les missions des CSAPA ont été définies en 2007 et sont les suivantes (décret 2007-877 du 14 mai 2007):

- l'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale, l'orientation des personnes ou de leur entourage
- la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative
- la réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactive
- le sevrage et son accompagnement, la prescription et le suivi des traitements médicamenteux, dont les traitements de substitution aux opiacés

Il existe 3 types de CSAPA : les CSAPA ambulatoires, les CSAPA résidentiels ou «post-cure» (hébergement collectif de moyen séjour) et les CSAPA pénitentiaires.

Les CSAPA assurent soit des prestations ambulatoires, soit des prestations en hébergement individuel (appartements thérapeutiques, familles d'accueil...) ou collectif (structures d'urgence ou de transition, centres thérapeutiques résidentiels...), soit ces deux prestations à la fois.

Parmi les missions fixées aux CSAPA par le décret du 14 mai 2007, figure la mise en œuvre de mesures de réduction des risques à destination du public qu'ils prennent en charge.

La réduction des risques dans les CSAPA peut s'appuyer sur :

- la mise à disposition de matériel de prévention (seringues, matériel stérile de préparation à l'injection, préservatifs masculin et féminin...)

- la gestion de distributeurs / récupérateurs automatiques de matériel d'injection stérile et de préservatifs
- le travail en réseau avec les pharmacies pour faciliter la mise à disposition de kits d'injection et de jetons d'automates
- la participation à des interventions spécifiques en milieux festifs ou en prison
- l'incitation au dépistage vis-à-vis des risques infectieux

#### **b. Les communautés thérapeutiques**

Les communautés thérapeutiques sont des structures destinées à des usagers de drogues fortement désinsérés. Elles proposent un hébergement de plus longue durée que les CSAPA résidentiels (en restant néanmoins rattachées à des CSAPA pour la plupart) et travaillent avec un objectif d'abstinence clairement annoncé.

#### **c. Les CAARUD**

Créés par la loi de santé publique du 9 août 2004 (art.L3121-5 du code de la santé publique) et mis en place à partir de janvier 2006, les CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues) sont des structures dites de «bas seuil» (ou « seuil d'exigence adapté »): l'usager de drogue y est accueilli sans condition préalable et sans jugement. Cette approche n'exclut pas de construire avec lui une stratégie à moyen et long terme mais elle privilégie dans un premier temps l'écoute et la réponse à des demandes plus immédiates. Aucune exigence ne conditionne son accueil et la mobilisation des moyens existants.

Les missions des CAARUD, définies par un décret de décembre 2005, sont les suivantes :

- l'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé
- le soutien aux usagers dans l'accès aux soins, qui comprend l'aide à l'hygiène et l'accès aux soins de première nécessité (proposés de préférence sur place) et l'orientation vers le système de soins spécialisé et l'incitation au dépistage des infections transmissibles
- le soutien aux usagers dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle

- la mise à disposition de matériel de prévention des infections (matériel stérile de consommation de drogues, préservatifs et gel lubrifiant)
- l'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers (intervention hors les murs, « outreach »)
- le développement d'actions de médiation sociale et la participation au dispositif de veille, à la recherche, la prévention et la formation sur l'évolution des pratiques des usagers

D'autres dispositifs, pouvant être classés dans la catégorie « bas seuil », existaient avant la mise en place des CAARUD (Conde K., 2013) :

- PES (programme d'échange de seringues)
- «actions de rue» (outreach)
- «boutiques» (lieux d'accueil donnant accès à des installations sanitaires, du matériel de prévention), dont les premières ont été créées en 1993 (Barthélémy et al., s.d. ; Morel et al., 2012)
- «sleep-in» (centres d'hébergement d'urgence pour usagers de drogues), créés à partir de 1995 (Morel et al., 2012).

La plupart de ces actions (accueil, fourniture de matériel de prévention, outreach) font aujourd'hui partie des missions des CAARUD telles que définies par le décret de décembre 2005.

#### **4) Place du pharmacien d'officine dans la démarche de réduction des risques.**

La vente libre des seringues en officine, la vente de trousse de prévention et la délivrance de traitements de substitution aux opiacés, mesures phares de la politique de réduction des risques en France, concernent directement les pharmaciens d'officine et les placent au premier plan de cette politique (Jauffret-Roustide M. et al., 2004; Morel A. et al., 2012).

Parmi ses nombreuses missions dans le cadre de la politique de réduction des risques, le pharmacien est chargé de dispenser et d'effectuer le suivi des MSO. Il doit également délivrer, si possible à titre gratuit, du matériel de réduction des risques à

destination des usagers injecteurs, notamment des seringues (depuis le décret de 1987), des Stéribox2® (depuis une circulaire de 1994), ou du matériel annexe (Stérifilt®). Pour terminer, le pharmacien, en tant qu'acteur de santé publique, doit être capable d'orienter les usagers vers des structures de prise en charge plus spécifiques (CSAPA, CAARUD), des centres de dépistage (CIDAG, CIDDIST), des programmes de réduction des risques (notamment les PES) et promouvoir l'observance du traitement et le bon usage du médicament. Il doit également être en mesure de donner des conseils avancés en terme de réduction des risques (connaissance du matériel, des modalités d'injections, des points d'injection à risques, etc...) et de réorienter les patients en cas de demandes de prestations de réduction des risques réalisables en officine, mais non assurées sur place. Enfin, la récupération anonymisée du matériel usagé (sans qu'il soit une condition incontournable à la délivrance de matériel stérile) devrait faire partie des missions du pharmacien d'officine.

En pratique, la théorie du pharmacien au cœur du dispositif de réduction des risques, est plus nuancée. Aujourd'hui encore, la grande majorité des facultés de pharmacie ne dispense pas de formation sur cette thématique. Une minorité de pharmaciens connaît les outils de réductions de risques et est en mesure d'accueillir les usagers pour parler de leur consommation et les orienter. La délivrance du matériel d'injection et de traitements de substitution n'est toujours pas considérée comme un acte courant assimilable à tout autre acte de soin en officine (Morel A. et al., 2012).

Il existe de grandes disparités entre les pharmaciens acteurs dans le dispositif de réduction des risques et les pharmacies non investies et non formées. En effet, les pharmaciens impliqués participent à toutes les missions exposées ci-dessus.

En réalité, la totalité de ces prestations n'est proposée que par une faible proportion de pharmacien. Le baromètre santé médecins/pharmaciens de 2003 indiquait que 85% des pharmaciens recevaient au moins un usager de drogue par mois. Parmi eux, 70% répondaient favorablement aux demandes de TSO et de matériel, 16% uniquement aux demandes de matériel, 12% uniquement aux demandes de TSO (Gautier A., 2005). Des études données plus récentes s'intéressent également à l'attitude des pharmaciens vis-à-vis des usagers de drogues. Concernant les traitements de substitution, elles indiquent que ceux-ci sont globalement bien acceptés mais qu'il subsiste encore quelques officines qui refusent totalement d'en délivrer (Lapeyre-Mestre M. et Boeuf-Cazou O., 2011).

D'autres pharmacies acceptent de s'occuper des patients sous buprénorphine mais pas de ceux qui sont sous méthadone (ASUD, 2011). Cette différence pourrait

s'expliquer soit par des contraintes administratives plus strictes sur la méthadone (gestion des stupéfiants) soit par des a priori selon lesquels les patients sous méthadone seraient plus complexes à gérer que ceux sous buprénorphine (ASUD, 2011). Au niveau du matériel de réduction des risques, le Stéribox2® est disponible dans la majorité des officines même si, comme pour les TSO, des refus existent. Les seringues seules font l'objet d'une délivrance plus faible, la distribution de petit matériel (Stéricup®, Stérifilt®) étant quant à elle, très rare (Lapeyre-Mestre M. et Boeuf-Cazou O., 2011). Ce dernier point peut s'expliquer par une méconnaissance de ces matériels par les pharmaciens, mais également par une difficulté d'approvisionnement.

## **II. Prise en charge du patient sous TSO à l'officine**

La minimisation des risques encourus par le patient sous TSO passe premièrement par une prise en charge médicale de qualité. Le pharmacien d'officine tient une place prépondérante dans la mise en place de ce dispositif de réduction des risques. Une prise en charge adaptée et évolutive doit être proposée au patient. Celle-ci commence dès l'initiation du traitement (première dispensation à la pharmacie).

### **1) Rôle du pharmacien dans la prise en charge globale du patient à l'officine**

L'addiction est une maladie chronique (notion de temporalité) et complexe (notion de comorbidités associées), qui fait appel à une prise en charge médico-psychosociale pour atteindre des objectifs à court, moyen et long termes (Lacroix A et Assal JP., 2011). Le pharmacien d'officine est un des professionnels de santé qui a la capacité d'accompagner le patient dans son parcours.

En effet, le pharmacien d'officine incarne symboliquement le médicament et, en exerçant correctement ses compétences, représente le conseiller de référence pour l'usage de ce dernier. Il symbolise la proximité, la permanence, la disponibilité et peut constituer un référent dans le parcours de soin.

Le passage dans la pharmacie d'officine pour la première délivrance de TSO constitue une des premières étapes du circuit du patient dans sa démarche de prise en charge. Le choix de la pharmacie est fait librement par le patient. Celui-ci accomplit cette première action thérapeutique de façon autonome. L'instauration d'une relation de soins et de confiance doit lui répondre à ce moment de fragilité.

Le pharmacien contrôle et dispense donc les médicaments. Il décrypte la prescription permettant la cohérence des propos médicaux, et en déduit concrètement le plan thérapeutique. Détenteur des connaissances sur le médicament, le pharmacien en connaît les indications, les effets secondaires et les modalités d'utilisation.

Les rôles du pharmacien sont multiples (Lacroix A et Assal JP., 2011) :

- Informer, promouvoir la prévention et le dépistage

En termes de santé publique, le pharmacien se trouve de plus en plus en situation d'information, de rencontre, de prévention et de dépistage. Participant aux campagnes ciblées de sensibilisation, d'information et de prévention, il représente une interface entre les patients, les institutions sociales, les autres professionnels de santé. Il doit alors développer des compétences en termes de communication pour sensibiliser, accueillir, écouter, orienter, rassurer et encourager au dépistage.

- Soutenir et accompagner les patients

Bien souvent, le pharmacien intervient après le diagnostic, ce qui le place dans une position d'accueil et de médiateur entre le médecin et la mise en application des traitements.

- Expliquer et informer sur la pathologie et ses traitements

En termes d'information, d'explication et de clarification, le pharmacien se place comme un coordinateur des autres professionnels de soins gravitant autour du patient, afin de renforcer ou rectifier les données comprises à propos de la maladie, des traitements, de leur efficacité et de leurs effets secondaires.

- Promouvoir le bon usage du médicament

En termes d'organisation pratique pour la prise effective des médicaments dans les circonstances habituelles quotidiennes, périodiques ou exceptionnelles, le pharmacien doit discuter et établir un plan thérapeutique extrêmement clair et détaillé.

En termes d'aide à l'adaptation, à la maîtrise des prises de médicaments, quelles que soient les circonstances, il s'agit pour le patient d'acquérir des capacités à réagir de manière adéquate à des situations particulières, par une prise de décisions.

- Intervenir dans la gestion des crises

Finalement, en termes de soutien dans la gestion des crises (rechutes, effets secondaires, dépression ou lassitude, événement affectif ou incidents divers), le pharmacien joue un rôle crucial : il représente, avant le SAMU ou les Urgences, le

premier recours aux soins. L'accueil, les conseils d'urgence, l'orientation sont autant de sécurité offerte précocement et d'apprentissages qui pourront être repris par la suite. Cette fonction de liaison est à rappeler et à entretenir aussi judicieusement que possible, dans le respect du patient et de ses proches.

## **2) Rôle du pharmacien à chaque étape de la prise en charge**

### **a. Phase d'initiation du TSO**

#### ➤ Cadre relationnel avec le prescripteur

Avant la première dispensation, il est nécessaire que le médecin prescripteur établisse un contact avec le pharmacien dispensateur. Bien que ce contact ne soit pas obligatoire, il est fortement conseillé, afin de garantir la meilleure prise en charge possible du patient.

Cette entrevue a pour objectif d'améliorer l'instauration du traitement par un suivi rapproché et des délivrances adaptées au patient (fractionnement des délivrances). De plus, il est important de rappeler que ce sont le pharmacien et l'équipe officinale qui sont le plus souvent en contact avec le patient, qui le voient dans un cadre socialisé, et sont donc le plus à même d'estimer son évolution entre les consultations médicales et de signaler toute anomalie au prescripteur. De même, le prescripteur doit avertir le pharmacien d'éventuelles modifications du traitement et des modalités de délivrance (ANAES, Service des recommandations professionnelles, 2004).

Cette relation professionnelle doit constituer un échange continu afin de garantir l'efficacité du TSO. Elle doit évidemment être plus soutenue au moment de l'instauration du traitement et pendant l'adaptation posologique.

#### ➤ Le traitement de substitution proprement dit

L'efficacité d'un traitement passe tout d'abord par sa bonne compréhension. Il est du devoir de pharmacien de bien expliquer au patient le fonctionnement de ses traitements, ses potentiels effets indésirables et les possibles interactions médicamenteuses. En effet, ces informations vont lui permettre de mieux gérer son traitement au quotidien.

Le pharmacien doit ainsi expliquer au patient le mode d'action simplifié du MSO choisi par le prescripteur, mais surtout l'objectif de ces traitements. Il doit insister sur

le fait que ces TSO vont lui permettre de diminuer sa consommation d'opiacés, voire de l'arrêter, sans symptômes de manque. L'accompagnement médical, psychologique et social a pour but d'améliorer sa qualité de vie en apportant soins et aides dont le patient a besoin.

Le pharmacien doit exposer au patient les différents effets indésirables qui peuvent survenir suite à la prise d'un MSO. Certains de ces effets indésirables comme la sédation, sont la conséquence d'une mauvaise adaptation posologique. Pour les autres, ils peuvent être améliorés grâce à des moyens préventifs et curatifs que le pharmacien se doit d'expliquer au patient (constipation, hypersudation, problèmes buccodentaires).

La **constipation** est une plainte fréquente des patients sous MSO. Des mesures hygiéno-diététiques simples peuvent être proposées pour améliorer cette gêne. La constipation se définit par la diminution de la fréquence des selles. Elle résulte d'un transit colique ralenti s'accompagnant d'une déshydratation des selles. Une alimentation riche en fibres (pain complet, légumes verts, fruits, céréales...) accompagnée d'une bonne hydratation (1,5 à 2L d'eau par jour) est conseillée. De plus, une eau minérale riche en magnésium (Hepar) et légèrement laxative, favorise le transit. La pratique d'une activité sportive permet de maintenir une bonne motricité intestinale, alors que la sédentarité accroît les phénomènes de constipation. En cas d'échec suite aux mesures hygiéno-diététiques, le pharmacien pourra conseiller des laxatifs.

L'**hypersudation** est également un effet indésirable handicapant des TSO. Afin de le réduire, le pharmacien d'officine peut proposer quelques règles hygiéno-diététiques. Une activité physique régulière, permet d'éliminer par voie naturelle l'excès d'eau. De plus, il faut savoir que certains aliments ou liquides favorisent l'hypersudation (café, alcool). Ainsi, le café et l'alcool doivent être évités au profit d'une alimentation équilibrée. Enfin, le port de vêtements légers en fibres naturelles (coton...) favorise l'évaporation naturelle. Les associations d'usagers préconisent des bains tièdes contenant une poignée d'amidon dissous, au terme desquels il est recommandé de ne pas se rincer (Velastegui S, 2012). Des traitements locaux existent également :

- Les anti-transpirants, représentés essentiellement par des sels d'aluminium, diminuent la sécrétion sudorale et ont un effet antibactérien. En présence d'eau, l'aluminium donne des hydroxydes avec acidification du milieu, d'où

une réduction de l'humidité locale, de la flore bactérienne (pouvoir antiseptique) et de la bromhydose, au prix toutefois d'une possible acidité irritante pour la peau et certains textiles fragiles.

- La pierre d'alun, d'origine minérale, est également efficace. Elle agit en déposant un film invisible de sels minéraux et en resserrant les pores. Outre son effet sur la régulation de la transpiration, la pierre d'alun est ainsi reconnue pour ses propriétés adoucissantes, astringentes et purifiantes.

Si l'hypersudation est excessive, le changement de MSO semble logiquement s'imposer. Une des attitudes consiste également à baisser la posologie du MSO, mais cette baisse doit être compatible avec le bien-être du patient, sans apparition de signes de manque.

Certains médicaments à visée systémique sont utilisés contre la transpiration excessive, comme les anticholinergiques. L'efficacité de ces médicaments n'ayant pas été contrôlée par des études cliniques, ils n'ont pas d'AMM et leur utilisation se fonde principalement sur de nombreuses années d'observation. L'oxybutynine (Ditropan®), 3-5 mg/j à 20 mg/j, est celui qui a donné des résultats prometteurs. Mais, de fréquents effets secondaires ont pu être observés : xérostomie, troubles de l'accommodation, tachycardie ainsi que dysfonctionnements du tractus gastro-intestinal et de la vessie.

Les problèmes buccodentaires sont très fréquents chez les patients traités par Méthadone. En considérant la littérature et la composition de la méthadone, il semblerait que la méthadone puisse potentiellement contribuer à l'érosion dentaire de par sa forte teneur en sucre, son acidité et son inhibition de la sécrétion salivaire. L'érosion est un processus chimique dans lequel, il y a une perte progressive, en l'absence de plaque dentaire, du tissu à la surface de la dent. Il en résulte que le tissu dentaire dur se déminéralise, principalement à cause de la dissolution des cristaux d'apatite, ce qui ressemble à une attaque acide (Nathwani NS. et Gallagher JE., 2011).

Un contact prolongé avec le sucre contenu dans la méthadone a été associé à une dégradation dentaire et à des caries, particulièrement au niveau des dents de devant. Il est reconnu que les patients bénéficiant d'un traitement par la méthadone conservent le sirop dans la bouche pendant un certain temps, accentuant ainsi l'attaque sur les dents. Cependant, il est peu probable que le sucre dans la méthadone soit l'unique cause de caries dentaires chez les usagers de drogues. Il est évident que la mauvaise santé dentaire est endémique parmi les consommateurs

d'opiacés ; et la méthadone peut donc aggraver des problèmes préexistants plutôt que d'en engendrer de nouveaux.

La salive est essentielle à la santé bucco-dentaire. Son rôle le plus évident et le plus important est d'humecter les aliments, d'humidifier les muqueuses de la bouche et de protéger les dents. La salive prévient les caries dentaires en servant de tampon ; elle modifie le pH de la plaque dentaire, et grâce à son action antibactérienne, elle lave la plaque et les débris alimentaires. La sécheresse excessive de la bouche (xérostomie) est un problème courant. La consommation d'opiacés est l'une des causes de xérostomie et peut, par conséquent, provoquer des caries.

Les récentes recommandations décrivent les mesures à prendre dans la prévention des caries dentaires chez les adultes. Il est conseillé de se brosser les dents deux fois par jour avec de la pâte dentifrice au fluor (dont une fois le soir) puis, de cracher après le brossage plutôt que de se rincer la bouche, afin de réduire la quantité et la fréquence d'ingestion de sucre. Faire appel à un professionnel pour appliquer sur les dents un vernis fluoré permet également de prévenir les caries. Une pâte dentifrice riche en fluor est reconnue pour aider les patients présentant un risque élevé de problèmes dentaires (caries, couronnes...)

Les MSO sont à la base d'interactions médicamenteuses. Celles-ci sont susceptibles de déstabiliser le TSO et provoquer ainsi des sous-dosages à l'origine d'un état de manque. Le pharmacien a donc le devoir d'expliquer ce phénomène aux patients, et surtout d'évaluer ces interactions grâce au dossier pharmaceutique du patient en vue d'une éventuelle adaptation posologique.

#### ➤ Les règles de bon usage

L'administration des TSO doit obéir à des règles strictes de bonnes pratiques afin de rester dans le cadre d'un traitement à la fois efficace et sûre.

La BHD doit être administrée par voie sublinguale. Le comprimé doit être placé sous la langue ou entre la gencive et la joue. Il faut laisser fondre le comprimé (sans le croquer, ni le sucer, ni l'avaler) jusqu'à dissolution complète. Si ce mode d'administration n'est pas respecté, les effets peuvent être atténués voire annulés. Ainsi, le patient peut souffrir de symptômes de manque et considérer le traitement inefficace. Il est également recommandé de s'abstenir de boire ou de manger pendant la désagrégation du comprimé dans la bouche (cela peut potentiellement en atténuer les effets). Cette opération nécessite en moyenne 10 à 15 minutes et donc

la patience du patient. Le pharmacien doit conseiller la non négligence quitte à la ritualisation de ce geste (Asud (1), 2013).

La Méthadone, quant à elle, doit être administrée par voie orale (sirop à boire ou gélule à avaler).

Ces deux MSO doivent être administrés en une seule prise journalière. La monoprise quotidienne est un objectif primordial. Elle doit remplacer les «montées et descentes» que recherche et auxquelles est habitué le patient. Cette prise unquotidienne est permise grâce à la longue durée d'action de ces deux MSO. La prise dans la matinée est préférée afin d'éviter de souffrir de manque en fin de journée.

Le fractionnement des prises constitue non seulement une aberration posologique, mais est aussi contradictoire et néfaste avec le travail de substitution, dans la mesure où l'utilisateur reproduit avec le médicament ses comportements addictifs antérieurs.

Cependant, le fractionnement des prises et ce qu'il induit sur le plan comportemental n'a aucun caractère d'urgence sur l'échelle des priorités. Si le fractionnement des prises permet au patient, en début de traitement, de mieux gérer la substitution, celui-ci ne doit pas s'abstenir.

#### ➤ Le cadre réglementaire : particularités des TSO

Le cadre réglementaire doit être exposé au patient dès le premier contact (Meddispar, 2013).

Sur le plan légal, la Méthadone® est un stupéfiant à prescription restreinte (triple contrainte : médicament stupéfiant, à prescription initiale « hospitalière » et nécessitant une surveillance particulière). Concrètement, la prescription ne peut être initiée que par un médecin hospitalier ou exerçant en CSAPA, des analyses urinaires étant requises à l'instauration du traitement. Le Subutex® et ses génériques sont, en revanche, des médicaments « assimilés stupéfiants ». Cela signifie que ces médicaments ne sont pas des stupéfiants (ils relèvent de la liste I des substances vénéneuses), mais qu'ils sont partiellement soumis à leur réglementation.

Pour ces deux médicaments, la prescription doit être établie, en toutes lettres, sur ordonnance sécurisée, pour une durée maximale de 14 jours pour la Méthadone, 28 jours pour le BHD. La délivrance doit être fractionnée par période de 7 jours, sauf mention expresse du prescripteur « Délivrance en une seule fois », et le renouvellement est interdit.

Une nouvelle ordonnance comportant une prescription de médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à la réglementation des stupéfiants ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance prescrivant de tels médicaments, sauf si le prescripteur en décide autrement par la mention expresse portée sur l'ordonnance «chevauchement autorisé».

En pharmacie, la méthadone doit être conservée sous clef et les entrées-sorties doivent être comptabilisées par la tenue du registre comptable des stupéfiants. En revanche, pour la BHD, il n'est pas nécessaire d'enregistrer les entrées-sorties de ces médicaments sur le registre comptable des stupéfiants, ni de les conserver au coffre.

Le pharmacien vérifiera ensuite la date de rédaction de l'ordonnance. En ce qui concerne la Méthadone, l'ordonnance doit être présentée dans les 3 jours qui suivent son établissement pour que le traitement soit délivré dans son intégralité. Une fois ces trois jours passés, le pharmacien ne doit délivrer que les quantités correspondant à la durée de prescription (ou la fraction) restant à courir. Par conséquent, la spécialité doit être déconditionnée pour délivrer le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites. Pour la BHD en revanche, la disposition connue sous le nom de « délai de carence » n'est plus en vigueur depuis le 21 mars 2012 ; une ordonnance de BHD dispose donc désormais d'un délai maximum de présentation de 3 mois, comme pour n'importe quel médicament de la liste I (Meddispar, 2013).

Le pharmacien contrôlera enfin la signature du prescripteur (qui doit être immédiatement sous la dernière ligne de la prescription), le numéro d'identification de lot d'ordonnance, le nombre de spécialités prescrites et l'apposition du nom du pharmacien ou de la pharmacie nécessaire au remboursement (Meddispar, 2013). En effet, la prise en charge par l'assurance maladie de la BHD et de la méthadone 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 médecin est dans l'obligation de mentionner ce nom sur la prescription.

Pour la Méthadone, lors du relais CSAPA- médecin de ville, une ordonnance de délégation, indiquant le nom du médecin choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial, doit être présentée au pharmacien. Elle doit également mentionner le nom du pharmacien qui devra être contacté par le médecin relais.

En résumé, la législation encadrant la prescription et la délivrance de méthadone est extrêmement stricte. La méthadone est disponible sous une forme sirop et, depuis 2008, sous forme gélule. Le traitement par la méthadone doit obligatoirement être instauré avec la forme sirop, le passage à la forme gélule ne pouvant se faire

qu'après au moins un an de traitement par méthadone sirop et avec réalisation de nouvelles analyses urinaires. La législation de BHD, bien qu'étant plus stricte que celle encadrant les médicaments de la liste I, reste tout de même moins contraignante que celle encadrant la méthadone.

Cette étape, bien que fastidieuse, est primordiale compte tenu du grand nombre d'ordonnances falsifiées.

Par le respect de ce cadre réglementaire, le pharmacien participe à la lutte contre la polyprescription (nomadisme médical), la falsification d'ordonnances et donc au détournement et au trafic des TSO.

### **b. Phase d'entretien**

A l'occasion des multiples contacts avec le patient (délivrance du TSO), le pharmacien doit instaurer une relation de confiance avec le patient.

#### ➤ Instauration d'une relation de confiance

Le succès d'un TSO réside dans l'établissement d'une relation de confiance patient-prescripteur-pharmacien (ANAES, Conférence de consensus, 2004).

La relation avec le patient doit, avant toute chose, être une relation de confiance. Pour cela, un cadre relationnel doit être défini d'emblée (Lamarche J., 2002), incluant la collaboration avec le médecin prescripteur et le respect des contraintes de la délivrance (ANAES, Conférence de consensus, 2004).

Le pharmacien doit amener le patient à comprendre que ces dispositions contraignantes le sont aussi pour le pharmacien, qu'elles représentent un plus grand engagement de ce dernier et de l'équipe officinale, la volonté réelle de l'accompagner dans son traitement (ANAES, Conférence de consensus, 2004).

Par son diplôme, son engagement, le respect des contraintes de délivrance et le rappel des conditions de bonne utilisation, le pharmacien confirme le statut de médicament au produit délivré, et du patient qui passe d'usager de drogues à patient dépendant sous traitement médical et sous surveillance médico-pharmaceutiques (Lamarche J., 2002).

L'engagement du pharmacien commence par un bon accueil à l'officine. Le pharmacien doit tout d'abord être présent pour la majorité des délivrances, ou établir la relation de confiance avec un autre de ces confrères pour pallier aux absences. L'accueil doit être aimable, empathique, souriant, patient. Pour autant, l'attitude du

pharmacien doit paraître naturelle, comme avec tout autre patient, et non contractée, inquiète et agressive.

L'instauration d'un dialogue au cours des dispensations est indispensable et peut débuter par lui demander comment il va. L'échange doit être chaleureux mais ferme, le pharmacien doit fixer des limites tout en respectant le patient.

Le pharmacien est le partenaire conseil au quotidien, qui peut être amené à délivrer le traitement quotidiennement dans le seul but d'optimiser l'observance du traitement. Il faut donc profiter de cette occasion pour instaurer un partenariat de confiance, respect et proximité. Le pharmacien doit savoir être disponible et à l'écoute pour répondre aux interrogations du patient et pouvoir anticiper avec lui des situations de conflit souvent rencontrées en officine avec ces patients (HAS (2), 2007).

Les toxicomanes ne sont parfois pas en état d'attendre leur tour, mais le cadre de la pharmacie doit leur permettre de s'ouvrir à la sociabilité. Ainsi, le pharmacien doit servir le patient rapidement mais sans précipitation (Lamarche J., 2002).

En revanche, les discours moralisateurs ne sont pas adaptés, ils ne feraient que pénaliser la relation de confiance naissante.

#### ➤ Adaptation posologique

En théorie, c'est le praticien qui a la responsabilité légale de fixer par écrit les modalités de prescription (dosages, durée, fractionnement). En pratique, le patient reste évidemment le mieux placé pour indiquer au prescripteur la posologie adéquate, celle qui lui apporte le meilleur confort thérapeutique. Le pharmacien peut donc renseigner le patient sur la possibilité d'effectuer une métheadonémie (analyse de sang qui permet de contrôler la quantité de produit actif qui passe réellement dans l'organisme suivant le métabolisme et les traitements associés et qui permet également de mesurer la rapidité avec laquelle l'organisme assimile la métheadone), si le patient est en désaccord avec la posologie journalière fixée par le médecin. En effet, les patients sont inégaux devant une même posologie de Métheadone. Certains peuvent être qualifiés de métaboliseurs rapides, d'autres de métaboliseurs lents. Ainsi, la posologie de Métheadone ne peut être déterminée qu'au cas par cas.

#### **c. Arrêt éventuel du TSO**

Même si l'arrêt du traitement substitutif n'est pas l'ultime objectif, l'amélioration de l'insertion sociale et de la qualité de vie passe pour certains patients par l'arrêt de

tout traitement et le renoncement à toute idée de dépendance. Si la substitution n'est pas un traitement à vie, nul n'est cependant en droit d'obliger le patient à l'interrompre. En cas d'incarcération ou d'hospitalisation, la loi oblige à respecter la continuité des soins.

La majorité des patients sous TSO poursuivent leur traitement sur plusieurs années, et parfois sur plusieurs décennies (Asud (1), 2013).

L'arrêt d'un traitement de substitution ne peut s'envisager qu'après une période suffisante de stabilité favorisée par les prises en charge conjointes (médicale, psychologique et sociale). Cet arrêt dégressif doit se faire de façon lente. En effet, un sevrage trop rapide pourrait entraîner une rechute.

C'est le prescripteur qui décide d'une tentative d'arrêt. En tant que professionnel de santé, le médecin se doit d'accompagner le patient dans sa démarche, il doit résister à sa demande de sevrage rapide s'il n'est pas encore stabilisé, ou l'encourager s'il estime que sa demande est justifiée. Il n'existe pas de recommandations validées ; cependant on peut dire que l'arrêt d'un traitement est envisageable à la suite d'une évolution significative de la dépendance aux opiacés, de son autonomie économique et sociale ainsi que son autonomie affective.

Le choix d'arrêter le traitement doit en effet rester une décision personnelle, non conditionnée par l'insistance d'une autre personne (membre de la famille, professionnel de santé, de la justice...). En revanche, le patient ne doit pas se lancer seul dans une tentative d'arrêt, si le médecin ne l'encourage pas dans sa démarche. C'est une décision qui doit être prise communément afin de garantir la réussite et la sûreté du programme de sevrage. En effet, l'accompagnement médical mais également familial, représente un élément fondamental dans le processus d'arrêt.

Il existe plusieurs types de sevrage. Si le patient décide d'entamer un sevrage en ambulatoire, le médecin doit réduire les doses à un rythme adapté. Le protocole de diminution des posologies doit être établi avec le patient. Maintenir les diminutions malgré un état de détresse va à l'encontre du résultat escompté. Il peut être approprié de maintenir une posologie réduite pendant une période prolongée, jusqu'à ce que le patient se sente à l'aise et à même de continuer le protocole de réduction. Pendant cette période, le but de chaque intervention est de s'assurer que le processus d'interruption est réalisé de manière sûre et confortable (Benslimane M., 2005). Ainsi, le sevrage doit s'opérer de manière progressive, et si possible dans une période favorable. Certaines périodes sont plus propices que d'autres, encore qu'elles ne soient pas les mêmes pour tous (Asud (1), 2013).

L'hospitalisation est parfois un complément utile à un sevrage ambulatoire, en effet les derniers milligrammes sont toujours les plus difficiles à éliminer. La raison en est simple, plus la posologie est réduite et plus grande est la proportion de produit actif auquel il faut renoncer à chaque baisse successive. Passer de 2 mg à 1mg par jour revient à réduire son traitement de moitié. C'est dans ces étapes finales qu'il est nécessaire de terminer un sevrage commencé en ambulatoire, en clinique ou à l'hôpital (Asud (1), 2013).

Contrairement à ce qu'on pourrait supposer, le véritable seuil critique dans ce processus décroissant se situe en bout de course, lorsque l'on est parvenu à une faible consommation de TSO. Enclin à se considérer comme quasiment « tiré d'affaire », le substitué se retrouve sans le savoir en situation de grande vulnérabilité. Les professionnels de santé doivent redoubler de vigilance à ce stade. Etant persuadés d'être stabilisés à de faibles dosages, les patients ont tendance à faire quelques écarts qu'ils pensent inoffensifs mais qui conduisent directement à la rechute. Ces excès « exceptionnels » replacent insensiblement le patient en situation critique (Asud (1), 2013).

En général, il est conseillé de procéder par paliers réguliers n'excédant pas 10% de baisse de la consommation par quinzaine. C'est un rythme envisageable sur du long terme (Benslimane M., 2005). Evidemment, c'est une méthode indicative et modulable. Les paliers peuvent être prolongés si des difficultés apparaissent. La réduction des doses peut s'échelonner sur plusieurs mois ou plusieurs années.

Lors de l'arrêt progressif, le pharmacien d'officine tient une place prépondérante. Il se doit d'accompagner le patient à chaque étape, de le soutenir moralement, le rassurer en cas de doute. Il doit favoriser le dialogue, et inciter le patient à exposer ses craintes et ses difficultés. Il doit évidemment se préoccuper de l'adaptation posologique par des questions appropriées afin de déceler une éventuelle diminution trop importante de posologie, qui pourrait entraîner la rechute. L'équipe médicale doit être très attentive aux éventuelles compensations de l'arrêt du traitement par des consommations associées. En contact étroit avec le médecin et le patient, il pourra jouer le rôle de relais pour le prescripteur, en le prévenant de tout signe suspect de rechutes.

Après un sevrage réussi, le pharmacien d'officine devra surveiller l'apparition de signes dépressifs, de difficultés d'endormissement, de douleurs, d'une agitation, signes fréquemment rapportés en post-sevrage.

Pour résumer, il faut résolument insister sur ce double aspect : le TSO est un processus long ne conduisant pas nécessairement à son arrêt progressif. La baisse

de posologie comme le sevrage ne sont pas une fin en soi, ni forcément souhaitables. Ils ne peuvent s'entreprendre qu'à la demande expresse du patient, lorsque celui-ci est stabilisé. Cette démarche doit être volontaire et non imposée par le médecin ou l'entourage.

### **III. Conseils pharmaceutiques face au mésusage et au détournement d'usage**

#### **1) L'injection et le sniff à moindre risque**

(Morel A. et al., 2012 ; Asud (1), 2013 ; Asud (2), 2013)

Comme nous l'avons vu précédemment, une partie des usagers de BHD injecte, sniffe ou fume (plus rarement) le produit, en particulier en début de traitement. Ces pratiques assurent souvent une sorte de transition entre la prise d'héroïne et le passage à la substitution.

Les notices des médicaments contre-indiquent résolument ces pratiques qui peuvent effectivement engendrer de néfastes conséquences sur l'organisme, notamment en raison de la présence d'excipients dans la composition du médicament qui peuvent rapidement endommager les narines et les veines. C'est encore plus vrai pour la BHD générique dont les excipients diffèrent, pour la plupart, de ceux du Subutex® et s'avèrent encore plus nocifs que ces derniers.

De plus, l'injection de BHD majore les effets indésirables au niveau hépatique. En effet, la prise sublinguale de la BHD n'est pas toxique pour le foie et ne nécessite pas de surveillance particulière. Par contre, l'injection de comprimés de BHD peut s'avérer hépatotoxique et entraîner des complications (hépatite médicamenteuse). Le risque est accru lorsque le patient est déjà contaminé par le virus de l'hépatite. Il est donc primordial de sensibiliser les patients au dépistage (Asud, 2013).

Ce changement de mode d'administration est également source d'infections et d'altération de l'état veineux et des parois nasales, comme nous l'avons vu précédemment.

L'équipe de professionnels de santé est donc amenée à inciter le patient à proscrire ou à limiter ces pratiques. Ces recommandations doivent évidemment se faire hors de tout jugement moral et social et sur un plan strictement sanitaire. En effet, tous les

discours moraux incriminant l'injection de BHD sont à la fois inutiles, inopérants, voire contreproductifs car ils sont à l'origine de non-dits ou de mensonge au sein de la relation de confiance instaurée entre le patient et le professionnel de santé (médecin ou pharmacien).

Malgré ces recommandations, la modification du mode d'administration reste une pratique fréquente. Le pharmacien d'officine se doit donc de délivrer les conseils élémentaires pour une injection (« shoot ») ou un sniff à moindre risque.

La réduction des risques dans une injection commence par l'utilisation de matériels stériles. Il est très important de rappeler aux usagers de drogues d'anticiper les situations à risque, en ayant du matériel stérile d'avance sur soi.

#### **a. Description du matériel stérile pour l'injection**

Les outils pour l'injection, développés dans les années 1980 dans le contexte de la lutte contre le sida, sont vendus en pharmacie (au prix symbolique de 1euro) et distribués gratuitement dans les CAARUD, les programmes d'échanges de seringues (PES), les CSAPA ou encore par des automates via un système de jeton.

Des trousse financées par les pouvoirs publics en proposent des présentations spécifiques et des nouveaux matériels font actuellement l'objet d'une expérimentation. Ces kits d'injection existent sous deux appellations :

- «Stéribox2®» (distribué en pharmacie d'officine)
- «Kit +» (distribué dans les CAARUD, CSAPA, autres PES et automates)

Ils proposent tous les deux du matériel stérile pour deux injections. Ils contiennent :

- 2 seringues
- 2 Stéricups
- 2 tampons alcoolisés
- 2 flacons d'eau stérile
- 1 préservatif
- 1 notice



### ➤ Les seringues

Le message véhiculé par les professionnels de santé est clair : « **une seringue = un shoot** ». En cas de partage de seringue, même désinfectée, il y a des risques de contamination, notamment pour l'hépatite C. Les seringues sont destinées à un usage unique, au bout de 3 à 4 tentatives, l'aiguille s'abîme et endommage les veines, rendant la cicatrisation plus difficile.

Il existe deux types de seringues : serties (aiguilles indissociable du corps de la seringue et contenance de 1 ml) ou non sertie (taille d'aiguille et de corps d'une contenance plus grande et variée).

Les seringues présentes dans les kits d'injection sont serties. Les seringues non serties sont nécessaires pour l'injection de certains produits qui nécessitent l'utilisation d'une plus grande quantité d'eau, elles sont distribuées par certaines associations. Les seringues non serties font débat car elles permettent la réutilisation du corps de la seringue en changeant simplement l'aiguille.

Ces seringues peuvent être colorées afin d'être proposées aux usagers qui consomment en groupe dans le but de prévenir le partage accidentel lors d'une réutilisation. Cependant, cette solution induit une fausse sécurité et abandonne le message « une seringue = 1 shoot ». Elle entérine la réutilisation du matériel, ignorant ainsi les risques bactériologiques et fongiques associés.

### ➤ Le Stéricup

Présent dans les kits d'injection, le Stéricup se compose d'une cuillère, d'un filtre en coton et d'un tampon sec post-injection, le tout stérile.



La cuillère sert à la préparation du mélange.

Le filtre en coton (filtres à cigarette ou filtres des trousse de prévention) ne retient que les grosses particules, est sans efficacité contre les contaminations bactériennes ou fongiques et ne filtre pas les excipients, sources de nombreux problèmes inflammatoires. De plus, comme il absorbe une partie de la substance active, il peut être conservé, réutilisé, échangé ou vendu, et occasionner ainsi des contaminations.

Il existe également des filtres à membrane, plus efficaces, mais qui ne sont pas encore présents dans les trousse de prévention. Ils sont diffusés depuis quelques années par des associations : «Filtre Toupie » (filtration bactéries, champignons et excipients) et «Sterifilt » (filtration des excipients seulement). Ils retiennent moins de produits actifs et agissent comme un tamis avec les particules de taille supérieure à celle de ses pores.



Le tampon sec doit être appliqué sur le point d'injection après injection. Il est destiné à éviter l'utilisation du pouce nu lors de la compression du point d'injection afin d'assurer l'hémostase locale.

➤ Le tampon désinfectant

Les tampons désinfectants, présents dans les trousse de prévention, permettent de désinfecter le point d'injection (alcool ou Chlorhexidine en sachant que cette dernière offre une meilleure efficacité contre le VHC et une moindre agressivité de la peau). Ils peuvent être également utilisés dans le nettoyage des mains avant la préparation de l'injection.

➤ L'eau stérile

L'eau stérile (eau PPI de 5ml), contenue dans les kits, est utilisée pour dissoudre le produit. Des fioles de 2 ml sont en expérimentation pour éviter de pouvoir rincer sa seringue après l'injection et de réutiliser un flacon ouvert, source de contamination.

**b. Descriptif du matériel stérile pour le sniff**

La pratique du sniff de plus en plus courante et la suspicion de la transmission du VHC via le partage de paille, ont conduit à développer de nouveaux outils pour faire face à ce risque.

Dans les années 2000, l'équivalent du kit d'injection pour les sniffeurs a été développé. Il contenait une paille en plastique, un mouchoir, un plateau pour sniffer, des coton-tiges imbibés d'huile essentielle pour le nez, un champ pour poser le matériel et une notice avec des messages de prévention. Ce kit a été progressivement abandonné au profit d'un outil plus simple : le « Roule Ta Paille ».

Il se présente sous la forme d'un bloc de papier type « post-it » dont on extrait des feuilles à rouler soi-même pour faire une paille. Beaucoup d'associations ont fait les leurs, en communiquant leurs coordonnées à l'encre alimentaire sur les feuilles de papier. C'est un outil de prévention permettant l'utilisation personnelle de paille en cas d'usage collectif et de communication par l'inscription de conseils de prévention.

La création d'outils de réduction des risques liés au sniff est moins essentielle que pour l'injection car la fabrication d'une paille à usage unique est facilement réalisable à moindre coût (feuille de papier). Dans ce domaine, la priorité est de dispenser des conseils de prévention notamment sur la stricte nécessité d'utiliser une paille personnelle, jetable, non irritante et d'inciter à soigner et protéger les narines. En revanche, la dispensation d'outils peut être un moyen pour expliquer les risques liés au sniff (VHC, overdose, addiction..).



### **c. Désinfection du matériel**

En cas d'urgence absolue, si le patient n'a pas accès à du matériel stérile, il doit désinfecter sa seringue.

Dans un premier temps, il doit la rincer abondamment avec de l'eau. Il doit ensuite remplir la pompe avec de l'eau de Javel (neuve), laissez agir une minute et la vider. Cette opération doit être répétée au moins deux fois. Enfin, la seringue doit être rincée avec de l'eau au minimum deux fois de suite.

### **d. Déroulement d'une injection**

Le déroulement d'une injection à moindre risque se déroule en 3 actes : avant, pendant et après l'injection.

Dans un premier temps, le patient doit s'installer dans un endroit calme, propre, bien éclairé avec un support propre pour poser le matériel stérile. Il doit utiliser de préférence un champ de soin (stérile et étanche) pour poser le matériel.

Avant de commencer l'injection, le patient doit se laver les mains pour éviter toute contamination par des bactéries, champignons, et virus.

Il doit ensuite écraser le comprimé de BHD le plus finement possible, le diluer avec de l'eau stérile, ou à défaut de l'eau minérale ou de l'eau du robinet préalablement bouillie. Le patient ne doit pas faire chauffer la solution qui devient alors infiltrable. Une fois le mélange préparé, la solution doit être filtrée deux fois avec, si possible, un Stérifilt® (un filtre membranaire qui retient les particules plus volumineuses qui bouchent les veines et favorisent l'apparition d'abcès), disponible auprès de certains CAARUD. Les bulles d'air présentes à l'intérieur de la seringue doivent être éjectées.

Le patient doit ensuite poser un garrot. Les garrots en latex simple, distribués par les associations, sont à usage personnel. Ils doivent être désinfectés entre deux utilisations avec de l'alcool à 70° ou avec de la Chlorhexidine.

La recherche de la veine doit se faire calmement, la zone doit ensuite être désinfectée avec le tampon alcoolique.

L'injection doit se faire dans le sens de la circulation du sang afin d'éviter des hématomes (des doigts vers l'épaule, des orteils vers le ventre). Pour vérifier la position de l'aiguille, le patient doit tirer légèrement sur le piston de la seringue pour faire apparaître le sang. Si l'aiguille est bien dans la veine, le garrot doit être desserré avant de pratiquer une injection lente du mélange. Enfin, un tampon sec doit être appliqué sur le point d'injection.

Après l'injection, le matériel usagé doit être jeté dans un container sécurisé (récupérateur), ou dans une bouteille en plastique faute de mieux. Le matériel doit enfin être ramené dans un PES ou un Distrobox (toute la liste des PES et des Distrobox sur [www.asud.org/rdr](http://www.asud.org/rdr)).

#### **e. Points d'injection intraveineuse**

Les veines des bras et avant-bras sont les plus appropriées. En revanche, les veines des doigts et des mains ne sont pas recommandées car elles sont très fines et fragiles. Si le patient les utilise, l'injection doit se faire très lentement, sans obstacles (bagues). De même, les veines des jambes et des pieds sont à éviter car le réseau veineux superficiel est très fragile et l'injection peut être douloureuse.

Des points d'injection sont en revanche totalement proscrits :

- Le cou (risque de paralysie des cordes vocales, asphyxie...)
- Les seins (risque de phlébite, impossibilité d'allaiter)
- L'aîne (risque de paralysie)
- Le sexe (risque d'hémorragie, érection douloureuse)

Il est également important de rappeler au patient qu'il ne faut surtout pas injecter dans les artères. En effet, la forte pression sanguine pourrait casser l'aiguille, et il existe des risques de gangrène et d'hémorragie. L'injection dans une artère est reconnaissable car le sang monte directement dans la seringue sans tirette et le sang est plus clair. Lorsque le patient se rend compte qu'il se situe dans une artère, il doit immédiatement retirer la seringue et effectuer un point de compression.

#### **f. Prendre soin des veines**

L'injection de comprimés de BHD peut dégrader la paroi des veines, parfois de façon irréversible. Elles gonflent et deviennent de plus en plus difficiles à piquer («bras de Popeye»). Afin de préserver le capital veineux, les patients doivent bien respecter certaines étapes :

- Mise en place du bras sous l'eau chaude, en le maintenant vers le bas, en faisant quelques mouvements, si des difficultés surviennent pour trouver une veine.
- Changement du site d'injection régulièrement en évitant tout site infecté ou inflammatoire
- Utilisation d'une seringue neuve de la plus petite taille possible
- Utilisation d'un garrot
- Injection lente, dans le sens de la circulation
- Application d'un tampon sec après injection
- Application chaque jour d'une pommade cicatrisante sur les points d'injection (mais pas juste après l'injection)

Concernant le syndrome de « Popeye », la littérature ne mentionne pas de traitement spécifique en dehors de mesures prophylactiques des infections et de la protection des mains contre le froid afin de lutter contre l'acrosyndrome. L'interruption prolongée des injections ne permet pas d'obtenir une régression.

La physiothérapie décongestive complète est le terme utilisé pour définir les différentes modalités du traitement. Elle se divise en deux phases distinctes : la première, dite intensive, permet de réduire le volume du lymphœdème et la seconde, dite d'entretien, permet de maintenir le volume réduit au long cours. Les bandages peu élastiques multicouches représentent l'élément essentiel et fondamental de la physiothérapie. Ils sont réalisés sur un capitonnage fait soit de coton, soit de mousse ou des deux, avec des bandes peu élastiques. Les bandes sont posées sans les serrer en deux à quatre épaisseurs et doivent être maintenues 24 à 36 heures. Ces bandages peuvent être effectués en hospitalisation pendant deux semaines lors de la phase intensive ou en ambulatoire. Après la réduction de volume obtenue par les

bandages peu élastiques, le maintien du bénéfice nécessite la pratique régulière (au moins trois fois par semaine) d'auto-bandages nocturnes, et le port quotidien diurne d'une compression élastique.

Les autres éléments de la physiothérapie décongestive complète sont les drainages lymphatiques manuels, les soins de peau (hydratation en particulier) et les exercices sous bandages qui augmentent l'efficacité des bandages peu élastiques (Arrault M. et al., 2009).

#### **g. Déroulement d'un sniff**

Afin de sniffer de la BHD à moindre risque, le patient doit préférer un support propre et l'utilisation d'un papier propre pour faire une paille.

La réduction du comprimé en poudre doit se faire le plus finement possible, afin de limiter l'irritation. De même, l'irrigation des narines déshydratées avec du sérum physiologique est préconisée, cela permet de débarrasser la paroi des résidus qui peuvent être irritants. Enfin une application d'huile d'amande douce ou de crème cicatrisante est conseillée dans le but d'entretenir les parois nasales.

L'action très irritative de la BHD au niveau nasal peut être à l'origine de sinusite ou de nécrose des sinus. Ces possibles complications doivent être connues des patients utilisant la BHD par la voie nasale. Le pharmacien doit donc inciter le patient à la consultation médicale en cas de douleurs au niveau du front, de la face, de saignements ou de croûtes dans le nez.

#### **h. Infections et dépistage**

Comme nous l'avons exposé dans la deuxième partie, l'injection et le sniff sont à l'origine de contaminations virales, bactériennes et fongiques. Ces infections ne sont pas anodines et peuvent être d'issue fatale. Il est donc du devoir du pharmacien et du médecin de conseiller la vaccination pour l'hépatite B, le dépistage pour les hépatites (VHB, VHC) et le VIH.

Plusieurs centres sont disponibles :

- CDAG : centre de dépistage anonyme et gratuit
- CIDDIST : centre d'information et de dépistage, de diagnostic des infections sexuellement transmissibles

En ce qui concerne les infections locales, elles peuvent être prévenues par l'application d'un antiseptique deux fois par jour sur le point d'injection du « shoot raté ».

En cas de « poussière », le patient ne doit surtout pas pratiquer une nouvelle injection pendant ou juste après une crise. Il peut prendre du paracétamol pour réduire la température corporelle. Il est enfin conseillé de rester couché au calme, au chaud et dans la pénombre.

La majorité des contaminations ont lieu lorsque les pratiques d'injection ou de sniff s'effectuent à plusieurs. Il est donc primordial d'insister sur le non partage du matériel auprès des patients.

#### **i. Conduite à tenir après un accident d'exposition au sang (AES)**

Sans utilisation de matériel stérile, les patients s'exposent, entre autres, au risque de transmission d'infection virale (VIH, VHB, VHC) (Pilly E., 2014).

En cas d'exposition, il faut premièrement procéder au nettoyage immédiat de la plaie à l'eau courante et au savon (l'effet recherché est une déterision, et l'élimination des matières organiques apportées par l'accident), il ne faut pas utiliser un produit hydro-alcoolique. La plaie doit ensuite être rincée avant de désinfecter (5 minutes au moins) avec de la javel à 2,5 % de chlore actif diluée au 1/5 ou au 1/10, dakin, ou à défaut avec de l'alcool à 70°, ou de la polyvidone iodée. En cas de projection sur les muqueuses, un rinçage abondant et immédiat doit être effectué au sérum physiologique (au minimum 15 minutes).

Si possible, une recherche du statut sérologique du patient source doit être effectué (sérologie VIH, et en cas de positivité : charge virale VIH, dernier génotype connu (notion de résistance à certains antirétroviraux)), sérologie VHC, et en cas de positivité recherche de la réplication virale (ARN VHC)).

Si la victime n'est pas immunisée contre l'hépatite B (l'immunité post-vaccinale est prouvée par un titre d'anticorps HBs > 100 U/l ou > 10 U/l avec recherche d'antigène HBs négative), il faut rechercher les Ag HBs chez le patient source et, en cas de positivité, rechercher des signes biologiques de réplication virale (ADN VHB).

Or, dans les AES, le statut sérologique du patient source n'est pas toujours connu. Dans ce cas, il faut réaliser en urgence les sérologies VIH, VHC et éventuellement VHB de la victime (pour le VIH, des tests de diagnostic rapide dont les résultats sont disponibles en moins d'une heure sont utilisés).

En ce qui concerne le VIH, un traitement antirétroviral post-exposition (TPE) peut être mis en route en cas de risque de transmission. Il doit être mis en place en

urgence, au mieux dans les 4 heures suivant l'accident, au plus tard jusqu'à 48 heures après l'exposition.

Au-delà de 48 heures après l'exposition, la mise en route d'un TPE semble sans intérêt (expose inutilement à un risque de iatrogénie). Cette prophylaxie antirétrovirale se constitue d'une trithérapie (généralement 2 analogues nucléosidiques et une anti-protéase boostée par du ritonavir avec un choix préférentiel pour l'association ténofovir/emtricitabine + lopinavir/ritonavir). Lorsque le patient-source est connu comme infecté par le VIH, le choix des antirétroviraux se fera au cas par cas en prenant en compte sa charge virale, les traitements (actuels et antérieurs) et son génotype.

La prophylaxie est initialement prescrite pour une durée initiale de 2 à 4 jours. Le patient doit être revu par le médecin référent VIH qui prend la décision de poursuivre ou non la prophylaxie pour une durée totale de 28 jours.

En ce qui concerne le VHC, il n'existe pas de prophylaxie. La prise en charge rapide d'une éventuelle infection aiguë post exposition permettra de mettre en place un traitement antiviral efficace.

Le risque de transmission du VHB au cours d'un AES est nul chez les répondeurs à la vaccination. Pour les autres :

Sérologie 48h		CAT dans les 72h
<b>Non vaccinés</b> ou <b>Vaccinés</b> mais sans preuve d'une réponse au vaccin et avec un taux d'Ac anti-HBs < 10 UI/ml, il existe deux options	Ag HBs +	Ig humaines anti-hépatite B + vaccin ou rappel
	Ag HBS -	Vaccin ou rappel à discuter

Une surveillance sérologique doit être réalisée pendant 4 mois. Pour les expositions sexuelles, le suivi sérologique est étendu à d'autres IST (Morel A. et al., 2012).

## **2) Co-consommations et mélanges**

La consommation d'autres substances psychoactives est fréquente chez les patients traités par MSO. La réduction des risques s'applique ainsi à l'usage de toutes les substances psychoactives. Evidemment, la méthode de réduction des risques est différente en fonction de la substance, du mode et des circonstances de consommation.

Quel que soit le produit consommé en association aux MSO, il faut privilégier les prises fractionnées, espacées dans le temps. Le mélange de plusieurs substances est évidemment déconseillé. De même, il faut conseiller au patient de ne pas consommer seul.

Il faut également rappeler au patient le problème de la qualité des produits consommés. Le marché parallèle des drogues présente des différences entre le contenu annoncé par les revendeurs et le contenu réel consommé par les usagers. Un produit n'est qu'exceptionnellement dosé à 100 % et présente donc au moins un produit de coupe associé au produit recherché. Il arrive même que le produit annoncé par le revendeur ne soit pas présent dans l'échantillon. Qu'ils soient inertes ou pharmacologiquement actifs, les produits de coupe peuvent induire des dommages du fait de leurs propriétés physico chimiques (altération du système veino-lymphatiques chez les injecteurs par exemple), et/ou de leur activité pharmacologique propre (Morel A. et al., 2012). Le patient doit ainsi bien se renseigner sur la composition et les risques éventuels associés à la consommation des produits.

Suivant le TSO du patient, les risques des co-consommations sont variables.

En effet, la BHD n'est pas compatible avec les autres opiacés (y compris la Méthadone). En effet, en tant que produit agoniste partiel, la buprénorphine a pour particularité de masquer les effets des autres opiacés (morphine, codéine, héroïne. etc..) et de rendre incompatible toute co-consommation de BHD avec d'autres molécules de cette famille. L'incompatibilité fonctionne dans les deux sens même si les conséquences ne sont pas du tout les mêmes, selon que l'on soit sous BHD et que l'on consomme d'autres opiacés ou que l'on soit dépendant aux opiacés et que l'on prenne de la BHD (conséquences douloureuses et potentiellement dramatiques).

Si le patient est traité par BHD, les effets de la consommation d'autres opiacés seront minimisés. En revanche, si un usager de drogue consomme de la BHD après une consommation d'opiacés, la BHD va bloquer les effets des opiacés brutalement, induisant un état de manque. Compte tenu de la longue durée de vie de la Méthadone, il est fortement déconseillé de co-consommer de la BHD avec un traitement par Méthadone au risque de déclencher une violente crise de manque. Pour pouvoir basculer de la méthadone vers BHD, il est fortement conseillé de le faire sous surveillance médicale avec un délai d'abstinence de méthadone de 72 à 96 heures !

Le mélange alcool/médicaments/MSO est à l'origine de la plupart des problèmes graves rencontrés par les usagers : overdoses, violence, poursuites judiciaires, prison. Le traitement est fortement mis en péril et de nombreux échecs sont observés. Le patient doit parler à son médecin de ses éventuelles angoisses, sentiment dépressif, troubles du sommeil avant de s'automédiquer. Il peut être utile d'avoir recours à un traitement complémentaire (anxiolytique ou antidépresseur) ou un à soutien spécifique (psychothérapie). Une adaptation des doses ou un changement de médicament de substitution peuvent alors être envisagés.

### **3) Intoxications aux TSO**

Les overdoses de méthadone et de BHD peuvent être mortelles. L'injection, plus encore que les autres modes de consommation (sniff, inhalation) et les mélanges sont des causes fréquentes de décès chez les patients sous TSO. Le pharmacien peut jouer un rôle fondamental dans la prévention de ces overdoses en évoquant ou rappelant les facteurs de risque à ces patients. Le patient doit savoir que la consommation de plusieurs produits en même temps est très risquée et que les conséquences peuvent être fatales (50 à 80% des décès par overdose sont liés à des polyconsommations). Les associations aux MSO les plus courantes sont l'alcool et les benzodiazépines.

#### **a. BHD et overdose**

Une augmentation continue des doses de BHD dans le cadre d'un traitement constitue un signal de dysfonctionnement. Bien que reproduisant une bonne partie des effets de l'héroïne (principe de l'agoniste partiel), la buprénorphine a moins de propriétés psychotropes que son modèle. Ses effets ont la particularité d'être bloqués au-delà d'une certaine limite (« effet plateau »). Il est donc vain de chercher à les décupler en absorbant des quantités plus importantes de BHD. Même si le risque d'overdose est théoriquement quasi inexistant, une absorption massive de BHD peut s'avérer mortelle.

La prise conjointe de BHD avec des médicaments psychotropes (tranquillisants, somnifères) comme les benzodiazépines ou avec de l'alcool est, par contre, à l'origine de nombreux cas d'overdoses signalés. Le changement du mode d'administration est également à l'origine d'overdose.

### **b. Méthadone et overdose**

Contrairement à la BHD, les risques d'overdoses à la méthadone sont bien réels et plus fréquents. Dans le cadre d'une prescription, ces risques sont limités si le patient est totalement transparent vis à vis de son médecin à propos de ses consommations associées.

### **c. Sevrage et overdose**

La plupart des overdoses se produisent à la sortie du sevrage. Contrairement aux idées reçues, les usagers fortement dépendants aux opiacés ne sont pas les plus menacés. Les overdoses surviennent bien souvent au terme d'une période d'abstinence volontaire ou imposée (incarcérations) ou à l'occasion d'une rechute. En effet, pendant ces périodes, le seuil de tolérance du corps aux opiacés, est totalement modifié. Le patient ne doit ainsi surtout pas se fier aux doses de ses consommations antérieures. Il peut faire une overdose avec une dose qu'il tolérait parfaitement auparavant.

### **d. Signes caractéristiques d'une overdose et premiers gestes de secours**

Le pharmacien est également en charge de reconnaître les signes d'overdose mais surtout de les expliquer au patient afin qu'il puisse réagir en cas d'urgence pour sa propre personne ou pour quelqu'un de son entourage.

Les signes caractéristiques d'une overdose sont les suivants :

- Forte somnolence
- Pâleur
- Absence de réaction à des bruits forts ou à vos tentatives pour réveiller la personne
- Production de sons divers (gargouillis, ronflement, sons étouffés)
- Respiration rare, irrégulière ou absentes
- Lèvres bleues

Le délai entre la prise du produit et les signes d'overdose peut être important, il peut apparaître des heures plus tard.

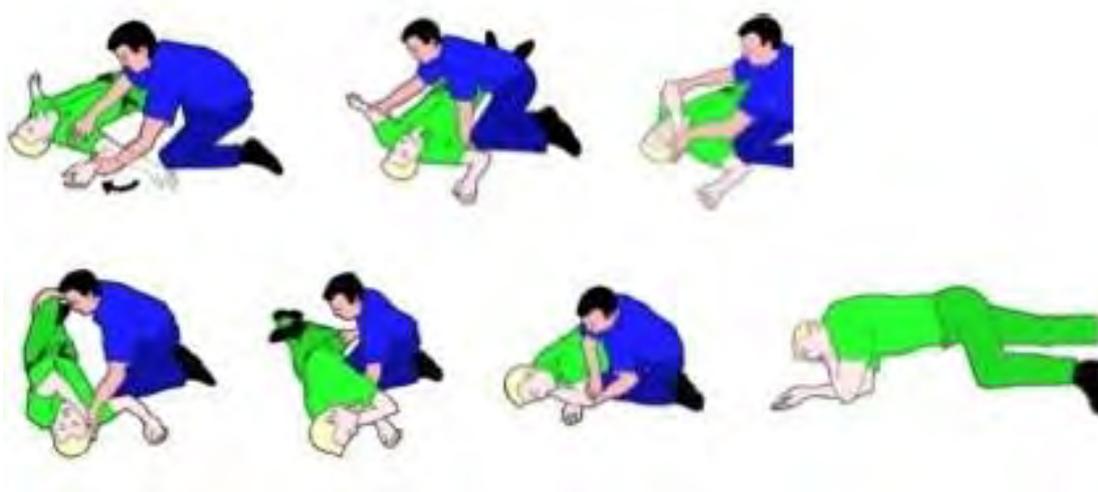
En attendant les secours, il faut effectuer les gestes de premier secours sans paniquer. Il est du devoir du pharmacien de les expliquer au patient.

Il doit d'abord lui conseiller de se calmer, de ne pas paniquer s'il se retrouve dans une telle situation. Si la personne est consciente, il faut stimuler la personne de façon à ce qu'elle ne s'endorme pas, il faut lui parler sans cesse, la secouer, la pincer.

En revanche, si la personne est inconsciente, il faut la placer en **Position Latérale de Sécurité (PLS)**. La mise en place doit être efficacement expliquée, avec démonstration à l'appui si nécessaire.

Voici les étapes de mise en PLS :

- Incliner prudemment la tête en arrière et tournez le menton. S'assurer que les jambes soient bien droites.
- Tourner le bras le plus proche de vous, tourner la main de la personne vers le haut comme s'il faisait un signe de la main.
- Saisir et passez l'autre bras (celui qui se trouve le plus loin de vous) au-dessus du corps, en plaçant le dos de la main contre la joue de la personne.
- Tirer la jambe qui se trouve le plus loin de vous et plier-la, tout en laissant le pied à plat sur le sol.
- Pour faire pivoter la personne sur le côté, laisser sa main contre sa joue et tirer le genou fléchi vers vous.
- La personne est en Position Latérale de Sécurité



Il en faut ensuite appeler immédiatement les secours :

- SAMU (15)
- POMPIERS (18)
- Toute urgence (112)

La victime ne doit pas rester seule, sauf si la personne doit aller chercher de l'aide par elle-même. Les gestes de réanimation doivent être pratiqués que s'ils sont connus du secouriste.

#### **e. Naloxone : antidote**

Les opiacés sont en cause dans la grande majorité des cas d'overdose (Jansenn E. et Palle C., 2010). La recherche de moyens pour réduire le taux d'overdose est donc primordiale.

La Naloxone est l'antidote des morphiniques. En tant qu'antagoniste pur, spécifique et compétitif des récepteurs opioïdes, la naloxone possède la propriété de s'opposer aux effets des agonistes opioïdes et d'en annuler temporairement les effets (Jansenn E. et Palle C., 2010). Cette molécule antagonise donc les effets déresseurs des opiacés (myosis, dont la réduction témoigne de l'action du produit, dépression respiratoire, état comateux), mais est sans action sur certains de leurs effets stimulants (excitation et convulsions) (Dorosz P. et al., 2014).

Certaines études suggèrent de fournir de la naloxone et une formation de base en réanimation (réanimation cardio-pulmonaire notamment) aux usagers injecteurs. Cela permettrait de prévenir les décès par overdose chez leurs pairs (Seal KH. et al., 2005). En France, ce type de solution a été discuté en 2009 par les membres de la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP). Cette commission a émis un avis favorable à la mise en place d'un protocole expérimental visant à établir l'intérêt de tels programmes (CNSP, 2009).

#### **f. Intoxications aux MSO chez les enfants : mesures préventives et conduite à tenir**

Comme nous l'avons vu précédemment, la méthadone est à l'origine d'intoxication pédiatrique. L'information des parents comme des soignants paraît essentielle. Le pharmacien doit rappeler, dans un premier temps, qu'aucun médicament ne doit être accessible aux enfants. Il est également important d'éviter de prendre un médicament devant un enfant pour ne pas susciter de mimétisme (Comité de coordination de toxicologie, 2009).

Pour la méthadone, ces règles générales doivent être scrupuleusement respectées compte tenu du risque léthal de l'intoxication. La dose létale de la méthadone est de l'ordre de 1 mg/kg pour les enfants et les personnes naïves ou peu dépendantes aux opiacés. Ainsi l'ingestion d'un seul flacon ou d'une seule gélule peut être fatale pour un jeune enfant.

La conduite à tenir en cas de suspicion d'intoxication est simple. L'enfant doit être conduit de toute urgence dans un service hospitalier. La période la plus critique se situe 1 à 4 heures après la prise. Il faut donc conduire l'enfant aux urgences le plus rapidement possible, même s'il ne semble pas souffrir d'une intoxication dans l'heure qui suit la prise accidentelle (Boucher A. et al., 2006).

Même si le pharmacien d'officine se doit d'expliquer cette démarche de secours aux parents traités par Méthadone, il doit avant tout privilégier les conseils de prévention.

Pour la méthadone sirop, le pharmacien doit recommander aux patients de prendre leur méthadone immédiatement après l'ouverture du flacon et le jeter aussitôt après. Il est impératif de ne pas conserver de flacon ouvert ou à demi consommé. De plus, pour répondre à un impératif de sécurité et à la demande de la Commission des Psychotropes et Stupéfiants, les flacons de méthadone sont équipés depuis fin 2005 d'un bouchon de sécurité. En dehors du caractère « child proof » de ces bouchons, l'ouverture des flacons ainsi équipés rappellera au quotidien à tous les utilisateurs le caractère non anodin de la méthadone.



En ce qui concerne la méthadone gélule, la plaquette thermoformée est sécurisée (Vidal, 2013). Cependant, il est recommandé aux parents de ne jamais sortir les gélules à l'avance de cette plaquette.

Afin de renforcer la prévention de ces accidents toxicologiques, le pharmacien peut distribuer des lettres d'informations à destination des parents sous Méthadone. Ces lettres d'informations, élaborées conjointement par la firme qui commercialise la méthadone et les services de l'ANSM, semblent sensibiliser les patients-parents (Herbert C., Jamain T. et al., 2014).

« Votre médecin vous a prescrit de la méthadone sous forme de sirop. Ce médicament vous est destiné, et à vous seulement.

**Attention aux enfants** : le risque est très important en cas d'ingestion accidentelle.

Depuis la mise à disposition de la méthadone, plusieurs cas d'intoxication ont été rapportés chez les enfants laissés sans surveillance.

Ainsi pour éviter tout risque d'accident :

- Tenez toujours votre traitement hors de portée et de vue des enfants
- N'ouvrez jamais le flacon de sirop à l'avance
- Ne prenez pas votre médicament devant les enfants

Par ailleurs, la prise de ce médicament peut également avoir des conséquences graves, voire mortelles pour les adultes n'ayant pas l'habitude de consommer des opiacés.

Si vous pensez qu'un enfant ou un adulte a pris accidentellement de la méthadone, contactez immédiatement un service d'urgence : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112 (TOUTES URGENCES médicales, incendies, sécurité).

Essayer de garder la personne éveillée jusqu'à l'arrivée des secours. La période critique se situe 1 à 4 heures après la prise. Les signes d'intoxications ne surviennent pas immédiatement après une prise et leur absence, en cas de prise avérée ou suspectée, ne doit pas être considérée comme rassurante. »

Malgré la déclaration d'une connaissance du risque d'intoxication pédiatrique, la moitié des patients déclare que cette information va changer leur comportement à domicile afin de faire en sorte que les enfants n'aient jamais accès au traitement. La lettre retient l'attention des patients dans plus de 90 % des cas et les messages sont jugés clairs sur tous les aspects liés aux risques d'intoxication pédiatrique (92,6 à 100 % selon les items).

Cette lettre d'information doit ainsi être systématiquement distribuée aux patients sous Méthadone.

#### **4) Le détournement d'usage**

L'achat de MSO au marché noir, le nomadisme médical et tout ce qui a trait au détournement d'usage sont des comportements qui demandent une analyse de la situation par le prescripteur. Le patient doit donc en parler à son médecin qui saura

le conseiller. Le médecin étant tenu au secret médical, les actes du patient ne seront pas sanctionnés sur le plan pénal (Asud, 2013).

L'achat et la vente de stupéfiants et assimilés stupéfiants sont punis par la loi. Le trafic de méthadone, classée comme stupéfiant, est théoriquement sanctionné plus lourdement que celui de BHD. La simple incitation à la consommation est considérée comme un délit (Asud, 2013).

#### **IV. Enquête de proximité : Pharmacie Saint Aubin**

L'objectif, la méthode et la description de l'enquête ont été réalisés dans la partie II. Comme nous l'avons énoncé, la deuxième partie du questionnaire est dédiée à l'évaluation de la prise en charge des patients à l'officine. Elle cherche principalement à connaître le point de vue des patients sur une proposition d'amélioration de la prise en charge par des entretiens personnalisés avec le pharmacien d'officine.

##### **1) Description du questionnaire partie II**

###### **« Questionnaire patient**

Vous devez **entourer** la ou les réponses qui vous correspondent

###### **Partie 2**

**38. Avez-vous déjà reçu des conseils de la part du pharmacien sur (plusieurs réponses possibles):**

- Les médicaments de substitution
- Les risques liés au mauvais usage de ces traitements (l'injection, le sniff, etc...)
- Une orientation pour un dépistage
- Les structures de soins existantes

**39. Si, au contraire vous avez reçu des conseils de la part de votre pharmacien, souhaiteriez-vous en recevoir davantage ?**

- Oui
- Non

**40. Si vous n'avez jamais reçu de conseils de la part de votre pharmacien, souhaiteriez-vous en recevoir ?**

- Oui
- Non

**41. Si vous ne souhaitez pas recevoir de conseils ou si vous ne souhaitez pas en recevoir davantage, pour quelles raisons ?**

- Vous estimez avoir toutes les connaissances requises
- Vous préférez demander et recevoir des conseils de la part de votre médecin
- Vous pensez que le comptoir de l'officine n'est pas un lieu suffisamment confidentiel
- Autre

**42. Si les conseils étaient donnés sous forme d'entretiens personnalisés de courte durée dans un espace confidentiel, seriez-vous intéressés ?**

- Oui
- Non

**43. Si vous n'êtes pas intéressés, pour quelle(s) raison(s) ?**

- Vous n'avez pas assez de temps
- Vous ne voyez pas l'intérêt de ces entretiens
- Vous n'avez pas confiance en votre pharmacien
- Autre

**44. Si vous êtes intéressé, à quelle fréquence souhaiteriez-vous que ces entretiens se déroulent ?**

- 1 fois par an
- 2 fois par an
- 3 fois par an
- A la demande

**45. Si vous êtes intéressé, quels thèmes souhaiteriez-vous aborder ?**

- Votre traitement de substitution (mode d'action, effets indésirable, administration, etc...)
- Les risques liés à ces traitements et particulièrement à leur mauvais usage ou leur usage détourné
- La prévention de ces risques

- Comment réagir face aux conséquences de ces risques
- Autre

**Je vous remercie d'avoir complété ce questionnaire »**

## **2) Analyse des résultats de la partie II**

- Réception de conseils de la part du pharmacien

<b>Réception de conseils de la part du pharmacien</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	51,7%	61,5%	43,8%
Non	48,3%	38,5%	56,2%

La moitié des patients de la pharmacie Saint Aubin ont reçu des conseils de la part de leur pharmacien. Cette proportion est plus importante pour les patients sous Méthadone que pour les patients sous BHD (61,5% versus 43,8%).

Pour les patients ayant reçu des conseils, sur quel(s) thème(s) ?

<b>Thématiques</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Les MSO	73,33%	62,5%	85,7%
Les risques liés au mésusage, détournement et la prévention de ces risques	13,33%	25%	-
Le dépistage de certaines pathologies (VIH, VHB, VHC, IST...)	6,7%	12,5%	-
Les différentes structures de soins	26,7%	37,5%	14,3%

La thématique qui est majoritairement abordée au comptoir de l'officine concerne les médicaments de substitution (leur mode d'action, les effets indésirables, les contre-indications, etc...). On constate donc que les thématiques de réduction de risque telles que le mésusage sont peu abordées.

Pour les patients ayant reçu des conseils (43,8%), souhaitent-ils en recevoir davantage ?

<b>Souhait recevoir davantage de conseils</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	26,7%	37,5%	14,3%
Non	73,3%	62,5%	85,7%

Pour les patients qui ont reçu des conseils, sur la thématique des MSO principalement, la majorité n'est pas en demande de conseils supplémentaires (73,3%).

Pour les patients n'ayant pas reçu de conseils, souhaitent-ils en recevoir ?

<b>Souhait recevoir des conseils</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	35,7%	20%	44,4%
Non	64,3%	80%	55,5%

La majorité des patients qui n'ont pas reçu de conseils, ne souhaitent pas en recevoir (64,3%).

Pour les patients n'ayant pas reçu de conseils et ne souhaitant pas en recevoir et les patients ayant reçu des conseils mais ne souhaitant pas en recevoir davantage, quelles en sont les raisons ?

<b>Raisons du refus</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Le patient estime avoir toutes les connaissances requises	30%	33,3%	27,3%
Le patient préfère s'adresser à son médecin	20%	-	36,4%
Le patient pense que le comptoir de l'officine n'est pas un lieu suffisamment confidentiel	10%	-	18,2%
Autre	10%	22,4%	-
Absence de réponse	35%	44,4%	27,3%

Les raisons des refus avancés sont mitigées et toutes stipulées, avec malgré tout une proportion plus importante pour la réponse « connaissances suffisantes ».

La proportion de patients n'ayant pas répondu est très importante (35%). Elle peut suggérer un refus plutôt incertain compte tenu de l'absence de justification, malgré la proposition « autre », qui vient compléter la liste de réponses, certes peu exhaustive.

- Entretiens personnalisés

Si les conseils étaient donnés sous forme d'entretiens personnalisés de courte durée dans un espace confidentiel, les patients seraient-ils intéressés ?

<b>Souhait entretiens personnalisés</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Oui	55,2%	38,5%	68,8%
Non	44,8%	61,5%	31,2%

Nous sommes de nouveau dans des proportions homogènes entre les patients intéressés par ce concept et les patients réfractaires (55,2% versus 44,8%).

On remarque également que les patients sous BHD semblent plus enthousiastes à l'idée d'une nouvelle prise en charge (68,8% contre 38,5% pour les patients sous Méthadone).

On constate également que ce sont les patients qui ont reçu le moins de conseil, mais également ceux qui parmi ceux qui n'en ont pas reçu, souhaiteraient en avoir (44%), qui sont au final dans l'attente d'une amélioration.

Pour les patients intéressés, à quelle fréquence souhaiteraient-ils faire ces entretiens ?

<b>Fréquence</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
1 fois par an	12,5%	-	18,2%
2 fois par an	6,2%	20%	-
3 fois par an	-	-	-
A la demande	81,2%	80%	81,2%

Les patients intéressés souhaitent majoritairement que ces entretiens soient organisés suite à la demande expresse du patient et non dans une fréquence imposée.

Pour les patients intéressés, quels sont les thèmes qu'ils souhaiteraient aborder ?

<b>Thématiques</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
TSO	43,8%	40%	45,4%
Risques liés au mésusage et au détournement d'usage	50%	20%	63,6%
Prévention des risques	31,2%	-	45,4%
Réaction face aux conséquences des risques	43,8%	40%	45,4%
Autre	25%	20%	27,3%

Tous les thèmes semblent intéresser une majorité de patients. Mais ces résultats montrent que le choix des thématiques devrait être décidé au cas par cas.

On constate également que l'intérêt pour l'information au mésusage est en corrélation avec la population la plus mésusante (63,6% pour les patients sous BHD).

Pour les patients non intéressés, quelles en sont les raisons ?

<b>Raison du non intérêt</b>	Patients sous TSO	Patients sous MTD	Patients sous BHD
Manque de temps	38,5%	25%	60%
Aucun intérêt	30,8%	25%	40%
Pas de confiance envers le pharmacien	-	-	-
Autre	30,8%	50%	-

Les raisons avancées du non souhait d'évolution vers cette forme de conseil, sont majoritairement le manque de temps et l'absence de réel intérêt. Une partie non négligeable de patients a répondu « autre » sans préciser de raison. Cette question nécessiterait un approfondissement, afin de pouvoir proposer une réponse plus adaptée aux patients.

### **3) Conclusion**

Les résultats de cette enquête sont mitigés. On remarque en effet, que seule la moitié des patients (toute population confondue) serait intéressée par l'idée d'un projet d'amélioration de leur prise en charge.

Néanmoins, les chiffres restent encourageants sachant qu'aucune information précise n'a été donnée aux patients afin de leur expliquer l'objectif et le fonctionnement exact de ces entretiens. Il est donc envisageable qu'une partie des réfractaires adhèrent dans un second temps au dispositif.

En ce qui concerne les thématiques abordées, il est évident d'après les résultats, que tous les thèmes suscitent un intérêt.

## **V. Amélioration de la prise en charge officinale**

Depuis les années 1990, le développement des traitements de substitution a permis d'offrir un accès aux soins pour un grand nombre d'usagers de drogues dépendants des opiacés. Cependant, de nombreuses difficultés sont rencontrées dans la prise en charge de ces patients addicts, souvent représentés sociologiquement comme des patients difficiles.

Les TSO constituent un ensemble de soins permanents qui doit être adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du sujet, nécessitant donc une prise en charge dans la durée. L'efficacité de cette prise en charge permet une amélioration de la santé, ainsi que de la qualité de vie du patient, et prévient les rechutes.

## **1) Complexité de la mise en place d'un projet d'éducation thérapeutique du patient (ETP)**

### **a. Définition de l'ETP**

La notion d'éducation thérapeutique est un concept récent, dont la première définition fut donnée en 1954 par Pierre Delore (Delore P., 2004), formalisé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 1998 (OMS, 1998) :

« Former le malade pour qu'il puisse acquérir un savoir-faire adéquat, afin d'arriver à un équilibre entre sa vie et le contrôle optimal de sa maladie. L'éducation thérapeutique est un processus continu qui fait partie intégrante des soins médicaux. L'enseignement du malade comprend la sensibilisation, l'information, l'apprentissage du traitement, le support psychosocial, tous liés à la maladie et au traitement : la formation du patient doit aussi permettre au malade et à sa famille de mieux collaborer avec les soignants. »

L'ETP est donc un processus de renforcement des capacités du patient et/ou de l'entourage à prendre en charge l'affection. Le patient doit être en mesure de comprendre sa pathologie et son traitement dans le but d'améliorer sa qualité de vie. L'ETP vise à rendre le patient plus autonome et plus responsable par l'appropriation de savoirs et de compétences » (Pujol R., 2012).

L'objectif est de permettre au patient de prendre une part active, d'être un acteur de soin. L'ETP s'inscrit ainsi dans le cadre d'une relation équilibrée entre les soignants, le patient et son entourage. Par cette approche, la proposition de soins évolue de l'immédiateté vers une prise en charge à rythmique plus appropriée, de l'information vers une pédagogie et une éducation, d'un savoir médical à un partage entre patients et soignants. Ainsi, elle favorise les droits des patients en améliorant leur implication dans leur prise en charge médicale.

### **b. Organisation d'un programme d'ETP**

Le plan de soins des patients addicts aux opiacés se décline en fonction de leur trajectoire. La démarche d'élaboration est ainsi continue et requiert des adaptations permanentes. Un programme d'ETP pourrait ainsi être proposé aux différentes étapes du parcours de soin:

- Offre initiale, lors de la découverte de la problématique de consommation d'opiacés, où l'ETP s'inscrit d'avantage dans une démarche de réduction des risques
- Offre dans le suivi régulier : préparation du parcours de soins, entretien motivationnel, etc...
- Offre dans le suivi plus approfondi : mise en place du traitement, accompagnement du patient et de l'entourage

La mise en œuvre de l'ETP nécessite 4 étapes (HAS (1) (2) (3), 2007 ; Pujol R., 2012).

La première étape consiste en **l'élaboration du diagnostic éducatif** indispensable à la connaissance du patient, à l'identification de ses besoins et de ses attentes. C'est l'étape qui permet d'identifier la réceptivité du patient à la proposition d'une ETP. La synthèse de ce diagnostic n'est pas définitive (réajustement et reformulation possible) et non exhaustive (image fiable à un moment donné). Le diagnostic éducatif doit être actualisé régulièrement et systématiquement lors de la survenue de tout élément nouveau.

À la fin de la séance d'élaboration du diagnostic éducatif, les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique doivent être formulées et négociées avec le patient. La constitution de ce programme individuel devra être communiquée au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient. La deuxième étape permet donc de **déterminer les objectifs de l'ETP**, objectifs qui doivent être précis, pertinents, réalistes, formulés par le patient et qui doivent répondre aux domaines de compétences cognitif (savoir), sensori-moteur (savoir-faire) et psycho-affectif (savoir-être).

La troisième étape est dédiée à la **sélection des contenus** à proposer lors des séances d'ETP et des **méthodes et techniques participatives d'apprentissage**. Cette sélection doit être faite de façon rigoureuse pour privilégier les compétences indispensables à la bonne compréhension et à la gestion de la maladie.

La quatrième et dernière étape représente l'étape ultime et impérative du cycle éducatif. Elle permet **l'évaluation des compétences** d'ordre intellectuel, gestuel, technique et relationnel. Elle peut se faire à tout moment du déroulement du programme si le professionnel de santé le juge nécessaire ou si le patient la sollicite, dans le but de mettre en valeur les compétences acquises.

### **c. Limites de l'ETP chez les toxicomanes**

Compte tenu de l'investissement que représente un engagement dans un programme d'ETP, ce projet d'amélioration de la prise en charge reste difficile à concevoir pour cette population. En effet, l'atteinte des objectifs de l'ETP nécessite une grande motivation, une forte disponibilité, mais également une assiduité au programme.

Or, le patient toxicomane a du mal à se « plier » à toutes sortes d'obligations. La mise en place d'un ETP nécessiterait plusieurs entretiens individuels ou collectifs, d'au moins 30 à 45 minutes chacun, afin d'accomplir les différentes étapes. Cette rigueur logistique est un véritable frein à la mise en place d'un tel programme chez les toxicomanes. Bien que cette approche ait fait ses preuves dans diverses maladies chroniques, il est très difficile d'imaginer la réussite d'une telle tentative dans cette population.

### **2) Mise en place d'entretiens pharmaceutiques personnalisés**

Concernant la prise en charge des toxicomanes à l'officine, il faut savoir que peu de pharmaciens proposent la totalité des prestations incluses dans une démarche de réduction des risques ainsi que des conseils et un suivi adapté à ces traitements ; sans même évoquer les pharmaciens d'officines non investis et non formés qui refusent partiellement ou totalement la prise en charge de ces patients.

Quelles qu'en soit les raisons, ce constat n'est pas tolérable. Les patients sous TSO méritent, au même titre qu'un patient souffrant d'une autre maladie chronique, une prise en charge globale et adaptée à leurs besoins.

Même si l'éducation thérapeutique du patient offre des résultats très positifs pour certaines pathologies chroniques telles que le diabète, nous sommes forcés de constater la complexité de la mise en place d'un tel programme dans cette population.

Compte tenu de cette observation et des résultats de l'enquête, une proposition de prise en charge « plus souple » pourrait être proposée aux patients.

Cette proposition consisterait en la mise en place d'entretiens pharmaceutiques, dans un espace confidentiel de la pharmacie, sans aucune contrainte de durée, de fréquence ou thèmes à aborder.

Ces entretiens pharmaceutiques pourraient constituer une nouvelle offre de prise en charge. Le libre choix de la participation, de la durée et de la fréquence des

entretiens, et des thématiques abordées, pourrait correspondre à ces patients peu enclins à se conformer à un programme cadré.

Cette proposition de prise en charge, caractérisée par sa liberté de décision et sa grande souplesse d'organisation, peut permettre au patient de s'investir davantage dans sa démarche de substitution.

#### **a. Déroulement de ces entretiens pharmaceutiques**

Grâce aux résultats de l'enquête, il est évident que l'organisation de ces entretiens pharmaceutiques doit être sans contrainte pour le patient. La durée et la fréquence des entretiens doivent être décidées non pas avec, mais par le patient. La sensation d'obligation serait, au contraire, un frein à cette volonté d'amélioration de la prise en charge.

En ce qui concerne les thématiques abordées, le patient aurait la possibilité d'en aborder une ou plusieurs, sans aucune contrainte de logique de soin ou de seuil minimum. Cependant, à la demande expresse du patient, le pharmacien pourrait aider le patient à choisir les thématiques essentielles à ses besoins et ses attentes. Il pourrait également conseiller une chronologie adéquate au meilleur apprentissage possible des connaissances et compétences à acquérir.

Ces entretiens se dérouleraient dans un espace de confidentialité de la pharmacie d'officine. Cette proximité entre le patient et le pharmacien d'officine favoriserait l'élaboration d'une relation de confiance, indispensable à une prise en charge sûre et efficace du patient.

Ces entretiens seraient proposés dans un premier temps de façon individuelle. Cependant, toujours suite à la demande du ou des patients, ces entretiens pourraient éventuellement se dérouler de façon collective dans le but de rompre avec la monotonie de la relation et d'amener, au contraire, une forte interaction et une confrontation.

#### **b. Thématiques indicatives proposées**

Les thématiques abordables sont nombreuses. Cependant, elles doivent, en premier lieu, permettre d'obtenir des connaissances et des compétences sécuritaires (notions communes pour une même pathologie). Ainsi, certaines thématiques seront à privilégier. D'autres sujets seront davantage destinés à l'obtention de connaissances et compétences personnelles (selon les besoins du patient).

Les thèmes choisis par le patient devront donc être hiérarchisés en fonction de ses priorités d'apprentissage et de ses priorités de changements.

Voici quelques exemples de thématiques (liste non exhaustive) :

- Dépistage et structures de soins
- Les médicaments de substitution aux opiacés (MSO) : mode d'action, effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses, règles de bon usage, cadre réglementaire
- Les risques liés au mésusage et au détournement d'usage : risques sanitaires et non sanitaires
- La prévention de ces risques
- Gestion des conséquences de ces risques
- Gestion de situations particulières : grossesse, allaitement, etc...
- Modalités de sevrage et arrêt du traitement

### **3) Elaboration d'un livret conseil de réduction des risques en lien avec le mésusage et le détournement d'usage des TSO**

#### **a. Objectif**

Le livret conseil a pour objectif d'apporter au patient les connaissances primordiales en matière de réduction des risques en cas de mésusage et de détournement d'usage, pour entreprendre ou poursuivre un traitement efficace et sans danger.

#### **b. Destinataires**

Ce livret s'adresse à tous les patients débutants ou en cours de traitement de substitution aux opiacés : Méthadone, BHD (Subutex ou génériques) et Suboxone. Il peut également être délivré à l'entourage proche, afin de leur permettre d'accompagner au mieux le patient dans son traitement.

### c. Description

Ce livret s'adresse aux patients sous Méthadone, sous BHD (Subutex et génériques) et sous Suboxone.

Ce livret s'articule en 6 volets :

Le **premier volet** est destiné à interpeller le patient et à lui donner envie de lire le contenu de cette fiche. Il expose donc la thématique suivante : « comment réduire les risques lorsque l'on mésuse le traitement de substitution aux opiacés ? »

Les termes employés sont volontairement très accessibles à la compréhension générale. Le choix de la formulation est fait de façon à déculpabiliser le patient de ses éventuelles pratiques, afin de l'inciter à consulter ce livret.

**MÉTHADONE  
SUBUTEX  
ET GÉNÉRIQUES (BHD\*)  
SUBOXONE**

**Vous le savez... probablement**

- Il ne faut pas prendre de dose supérieure à celle qui vous a été prescrite
- Il ne faut mélanger le traitement avec d'autres substances psychoactives (alcool, opiacés, benzodiazépines...)
- Il ne faut pas sniffer, et encore moins s'injecter le traitement de substitution

**MAIS PARFOIS... LA TENTATION EST TROP FORTE !  
COMMENT RÉDUIRE LES RISQUES ?**

\* Buprenorphine Haut Dosage

Le **deuxième volet** aborde les connaissances essentielles pour le patient afin de limiter les risques en cas de mésusage, et particulièrement en cas de polyconsommation.

Il donne également au patient les moyens de trouver du matériel stérile.

## CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR POUR RÉDUIRE LES RISQUES

La prise concomitante de votre traitement (Méthadone ou BHD) avec :

- des **benzodiazépines (non prescrites par votre médecin)**
- de **l'alcool**
- d'**autres opiacés**

majore les **risques d'overdose** et augmente donc les **risques de dépression respiratoire, potentiellement mortelle**

## CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR POUR TROUVER DU MATÉRIEL

- « **Stéribox2<sup>®</sup>** » en pharmacie
- « **Kit +** » dans les CAARUD\*, les PES\*\* et les Distribox
- « **Roule ta Paille** » dans les CAARUD\*

Liste disponible sur  
[www.asud.org/rdr](http://www.asud.org/rdr)

\* Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues

\*\* Programme d'échange de seringue

Le **troisième volet** décrit les actes primordiaux de réduction des risques, en cas de co-consommation et de modification du mode d'administration (sniff et injection).

## CE QUE VOUS POUVEZ FAIRE POUR RÉDUIRE LES RISQUES

### En cas de co-consommation

- Réduisez la quantité de produit
- Ne consommez pas seul

### En cas de sniff

- Réduisez le comprimé en poudre, la plus fine possible
- **Ne partagez jamais votre paille** pour éviter les contaminations par les hépatites B et C
- Après le sniff, **rincez votre nez** et **prenez un coton-tige imprégné d'huile naturelle adoucissante** sur les parois nasales irritées

### En cas d'injection

- Utilisez du **matériel neuf et stérile à chaque injection**
- **Ne partagez jamais votre matériel** (seringue, filtre, coton, tampon d'alcool, cuillère, eau, garrot...) afin d'éviter les risques de contamination
- **Filtrez deux fois la solution** et utilisez si possible un Stérifilt®(filtre éliminant les plus grosses impuretés et retenant moins le principe actif)
- **Injectez lentement** et passez de la pommade cicatrisante après l'injection

Le **quatrième volet** expose la conduite à tenir en cas d'intoxication pédiatrique.

## DES ENFANTS DANS L'ENTOURAGE

**Pour un enfant, la dose mortelle de Méthadone est de 1 mg/kg...** Un enfant de 20kg peut mourir en ingérant un flacon ou une gélule de 20 mg !!!!

### Réduire le risque d'ingestion accidentelle d'un traitement de substitution

Comme les enfants ont tendance à reproduire nos faits et gestes :

- **Tenez votre traitement hors de portée des enfants**
- **Ne prenez pas votre médicament devant les enfants**
- **N'ouvrez jamais votre médicament à l'avance**

### En cas de prise accidentelle de méthadone

- **Appelez immédiatement les secours** : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112 (toutes urgences)
- Attention, la période critique se situe 1 à 4 heures après la prise
- L'absence de signes d'intoxication dans les premières heures, en cas de prise avérée ou suspectée, ne doit pas être considérée comme rassurante

Le **cinquième volet** contient toutes les coordonnées utiles aux patients toxicomanes.

## COORDONNÉES UTILES

Drogues Info Service : 0 800 23 13 13  
Hépatites Info Service : 0 810 20 30 40  
Sida Info Service : 0 810 20 30 40

Auto-support des  
usagers de drogues :  
[www.asud.org](http://www.asud.org)

### Actualité de la législation

- En France : [www.drogues.gouv.fr](http://www.drogues.gouv.fr)
- À l'étranger : [www.indro-online.de](http://www.indro-online.de)

### Centre ressources drogues et dépendances

CIRDD Midi-Pyrénées  
05 61 77 78 58 / [www.graphiti-cirddmp.org](http://www.graphiti-cirddmp.org)

### Centres de soins spécialisés en addictologie

- Accueil Addiction Thérapeutique : 05 34 40 01 40
- ANPAA Toulouse : 05 61 62 14 26
- Association Clémence Isaure : 05 61 61 65 50
- Centre Maurice Dide : 05 61 77 34 75
- Centre Passages : 05 61 77 80 82
- Service d'accueil et de soins-ARPADE : 05 61 61 80 80

### Réduction des risques

- CAARUD/Echanges de seringues/AIDES : 05 34 31 36 60
- AIDES/Dispositif mobile : 06 16 49 59 62
- Centre de dépistage sida, hépatites, IST : 05 61 77 78 59

Le **sixième et dernier volet** expose enfin les signes d'un surdosage et la conduite à tenir dans un tel cas.

**LE DÉCÈS PAR OVERDOSE EST ÉVITABLE**

**Reconnaitre les signes d'overdose**

- Forte somnolence
- Pâleur soudaine
- Absence de réaction à des bruits forts ou à vos tentatives pour réveiller la personne
- Production de sons divers (gargouillis, ronflements, sons étouffés)
- Respiration rare, irrégulière ou absente
- Lèvres bleues

**Attention, ces signes peuvent apparaître plusieurs heures après la prise**

**Réagir en cas d'overdose**

- Restez calme
- Stimulez la personne pour l'empêcher de sombrer dans le coma : parlez-lui, secouez-la, pincez-la, faites-la marcher
- **Si la personne est déjà inconsciente** et allongée sur le dos, elle risque de s'étouffer, surtout si elle vomit !
- **Placez son corps dans la POSITION LATÉRALE DE SECURITE** pour dégager ses voies aériennes



- **APPELEZ LES SECOURS** : 15 (SAMU), 18 (POMPIERS) ou 112
- Ne laissez pas la personne seule, sauf si vous devez aller chercher de l'aide par vous-même

#### d. Distribution

La distribution de ce livret conseil doit être absolument accompagnée d'explications données par le pharmacien de vive voix. En effet, les fiches-patient remises sans informations sont souvent jetées avant d'être lues. La présentation orale rapide du livret doit susciter un intérêt suffisant chez le patient, pour qu'il ait envie de la lire et de la conserver.

#### **e. Intérêt**

Ce livret conseil pourrait être un nouvel outil systématisé de réduction des risques des pharmaciens d'officine. Il permettrait d'améliorer l'accompagnement des patients sous TSO au quotidien, grâce aux informations essentielles résumées dans une source conservable sur soi de par son format réduit. Il serait également l'occasion d'introduire la possibilité de réaliser des entretiens pharmaceutiques personnalisés, pour approfondir certaines thématiques.

En conclusion et suite à l'étude réalisée, nous préconisons au pharmacien d'officine de réaliser une enquête sous forme d'auto-questionnaire afin d'évaluer la situation générale de la patientèle, l'éventuel mésusage ou détournement d'usage et le ressenti des patients vis-à-vis de leur prise en charge pharmaceutique actuelle. Pour cela, un auto-questionnaire, plus approfondi et plus précis que celui de l'enquête, pourrait être proposé aux patients, dans un contexte d'anonymat total. Cet aperçu général permettrait au pharmacien d'améliorer l'accompagnement et le suivi des patients selon leurs volontés et possibilités.

Un livret conseil pourrait être distribué, accompagné des explications nécessaires, dans un objectif de sécurisation du traitement. Le pharmacien pourrait proposer d'en délivrer plusieurs si le patient souhaite en distribuer à l'entourage proche.

Enfin, à l'occasion de la remise de ces livrets conseils, le pharmacien pourrait proposer la réalisation d'entretiens individuels personnalisés, à la fréquence et durée souhaitées, afin d'aborder des thématiques choisies par le patient, tout de même en accord avec les sujets révélés nécessaires par l'auto-questionnaire.

Ces propositions ont pour but une meilleure prise en charge des patients sous TSO dans un contexte de réduction des risques, notamment en cas de mésusage et de détournement de ces traitements. Ces propositions pourraient être mise en place, seulement après accord du patient et au moment où celui-ci le désire dans sa prise en charge (instauration du traitement ou phase de maintien).

## **CONCLUSION**

Après plusieurs années de prescription, il faut admettre l'existence réelle de pratiques de mésusage et de détournement d'usage des médicaments de substitution aux opiacés (MSO) au sein des patients en protocole thérapeutique.

La Buprénorphine Haut Dosage (BHD) est le MSO le plus fréquemment mésusé et détourné de son usage. La prise de doses inappropriées, le changement de mode d'administration (injection, sniff) et le trafic (nomadisme médical, falsification d'ordonnances...) sont, en effet, des pratiques rencontrées en grande majorité chez les patients traités par BHD. Malgré la prédominance de la BHD dans toutes les pratiques de mésusage, la Méthadone est également concernée, notamment par la polyconsommation (co-consommation du traitement avec de l'alcool et des benzodiazépines non prescrites par le médecin par exemple). Une forte vigilance est donc requise, afin de minimiser les risques de surdose mortelle. Ces conclusions générales concordent avec les résultats de notre enquête de proximité, bien que ceux-ci soient peu significatifs, compte tenu de l'étroitesse de l'échantillonnage des patients consultés.

Ces pratiques de mésusage exposent les patients à de nombreux risques, tant au niveau sanitaire, qu'aux niveaux social, économique, relationnel et légal.

La notion de réduction des risques est, à l'heure actuelle, communément admise. Sa mise en place nécessite l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire. En revanche, la place du pharmacien d'officine dans cette gestion des risques est mal définie, et son action, bien souvent, insuffisante. En effet, peu de pharmaciens proposent la totalité des prestations incluses dans une démarche de réduction des risques, ainsi que des conseils et un suivi adapté à ces traitements. Les difficultés administratives liées au statut de ces médicaments, la difficulté d'approvisionnement en matériel ou, encore et surtout, la méconnaissance de ces traitements de substitution aux opiacés (TSO) dans leur globalité, en sont les principales raisons.

Ce faible investissement général de la part des pharmaciens peut porter préjudice aux patients. De véritables réformes sont ainsi nécessaires dans la prise en charge officinale. Les résultats de l'enquête, quant à la prise en charge officinale, laissent entrevoir une volonté réelle d'amélioration de la part des patients.

La réalisation d'une enquête via auto-questionnaire ciblé sur l'évaluation de la situation personnelle du patient, l'éventuel mésusage et la prise en charge officinale,

pourrait améliorer la qualité de l'accompagnement du pharmacien auprès de sa patientèle.

Un livret conseil, détaillant les connaissances essentielles au patient en termes de réduction des risques vis-à-vis des pratiques de mésusage, pourrait être distribué. Il pourrait constituer une porte d'entrée vers la mise en place d'entretiens pharmaceutiques personnalisés. Ceux-ci seraient caractérisés par la liberté de choix et de décision des patients quant à la durée, la fréquence et le contenu. Ces entretiens permettraient d'offrir une prise en charge plus adaptée aux besoins, attentes et possibilités des patients. Cette entrevue confidentielle faciliterait l'abord de thématiques sensibles et notamment le mésusage et le détournement d'usage des TSO.

La rédaction de ce livret conseil a soulevé quelques interrogations quant à la limite de l'implication du pharmacien d'officine dans le concept de réduction des risques. En effet, les propos choisis par le pharmacien, de surcroît par écrit, doivent respecter les textes de lois en vigueur et notamment le Code de Déontologie. Les démarches de réduction des risques, à l'initiative des pharmaciens d'officine, doivent être prudentes vis-à-vis des instances qui régissent la profession. La clarification des textes de loi à ce sujet est donc nécessaire dans le but d'une sécurisation juridique du pharmacien d'officine qui souhaiterait s'investir dans une démarche avancée de réduction des risques.

Par ailleurs, ces propositions d'amélioration pourront être menées correctement à une seule condition, à savoir que les pharmaciens d'officine soient suffisamment formés pour les réaliser. Il est donc primordial de s'interroger sur le cursus des pharmaciens quant à la thématique de l'addiction. Celle-ci pourrait être améliorée, d'une part, par un renforcement des enseignements concernant l'addiction lors de la formation commune, et d'autre part, par des formations post-universitaires qui permettraient aux pharmaciens désirant s'impliquer, d'acquérir les connaissances nécessaires à la mise en place des outils qu'ils souhaitent développer. L'amélioration de la formation de base pourrait inciter les pharmaciens à s'investir davantage et les formations complémentaires leur apporteraient les outils et méthodes nécessaires à une mise en pratique sûre et efficace.

La mise en place de ces quelques propositions d'amélioration permettrait au pharmacien d'officine de prendre la place légitime qui lui revient au sein de ce processus de réduction des risques.

## **BIBLIOGRAPHIE**

AFSSAPS. Point sur le suivi renforcé du Subutex (buprénorphine) et de ses génériques. Compte rendu de la 91ème réunion de la Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes du 17 février 2011. Disponible sur <http://ansm.sante.fr> [dernier accès le 14/01/2013]

AFSSAPS. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage : mise au point. 2011

AFSSAPS, CEIP. DRAMES (Décès en relation avec l'abus de médicaments et de substances). Résultats de l'enquête 2008. 2010, 4p

AFSSAPS, CEIP. OPPIDUM 2011 (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse). Résultat de la 23e édition. 2011, 9p

AFSSAPS, CEIP. OSIAP 2009 (Ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible). Résultats de l'enquête 2009. 2011, 7p

ANAES. Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendants des opiacés. Conférence de consensus ANAES. Avril 1998

ANAES. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. Conférence de consensus ANAES. Juin 2004, Lyon.

ANAES. Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution aux opiacés. Recommandations pour la pratique clinique. Service des recommandations professionnelles. Juin 2004

ANSM. Pharmacodépendance (Addictovigilance). 2013. Disponible sur <http://ansm.sante.fr> (dernier accès le 26/11/13)

ARRAULT M., GAOUAR S. et VIGNES S. Le syndrome des grosses mains. La Revue de Médecine Interne, 2009, 30, 5, pp. 460-464

ASUD. Dossier « Rêves de Comptoir ». ASUD Journal, 2011, 48, pp. 12-20

ASUD (1). Médicaments de substitution. 2013. Disponible sur [www.asud.org](http://www.asud.org) (dernier accès le 17/12/13)

ASUD (2). Manuel du shoot à moindre risque. 2013, 32p

BACKMUND M, MEYER K, HENKEL C, SOYKA M, REIMER J, et al. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codéine-substituted patients. J Addict Dis 2005, 24, pp. 17-29

BARRET SP., MEISNIER JR., STEWART SH. What constitutes prescription drug misuse ? Problems and pitfalls of current conceptualizations. *Curr Drug Abuse Rev*, 2008, 1, pp. 255-262

BARTHELEMY M., BUI A., VACA P. et al. Les salles de consommation à moindres risques: Vers une intégration des usagers de drogues? Disponible sur <http://medialab.sciences-po.fr> (Dernier accès le 16/12/13)

BARTOLAMI S. Mécanismes moléculaires de la dépendance. Faculté des sciences de Montpellier. 2012, 114p

BAUD FJ. Etude du mécanisme des overdoses aux opioïdes : apport de l'expérimental à la clinique. *Annales pharmaceutiques françaises*, 2009, 63, 5, pp. 353-359

BECK F., GUIGNARD R., RICHARD J.B., TOVAR M.L. et SPILKA S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. Exploitation des données du Baromètre Santé 2010 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. *Tendances*, 2011, n°76, 6p

BELLO P.Y. et CADET-TAÏROU A. « Les mésusages de BHD, les traitements de substitution en France, résultats récents 2004 ». *Tendances*, n°37, 2004, pp. 4-7

BENSLIMANE M. Interruption du traitement de maintenance par la Méthadone. *Le Flyer*, janvier 2005, n°19

BENSLIMANE M. Protocole en cas d'overdose à la méthadone. *Le Flyer*, décembre 2008, n°34

BOUCHER A., PULCE C., DESCOTES J., CEIP-A Lyon. Intoxications pédiatriques accidentelles par la méthadone et la buprénorphine haut dosage rapportées au Centre Antipoison de Lyon de 2000 à 2004. *Le Flyer*, février 2006, n°23

CADET-TAÏROU A. Résultats ENaCAARUD 2010. Profils et pratiques des usagers. Saint-Denis, OFDT, 2012, 6p

CADET-TAÏROU A., COQUELIN A. et TOUFIK A. CAARUD : profils et pratiques des usagers en 2008. *Tendances*, 2010, n°74, 4p.

CADET-TAÏROU A., GANDILHON M., LAHAIE E., CHALUMEAU M., COQUELIN A. et TOUFIK A. Drogues et usages de drogues en France : état des lieux et tendances récentes 2007-2009. Saint-Denis, OFDT, 2010, 280p

CADET-TAÏROU A., GANDILHON M. et LAHAIE E. Phénomènes marquants et émergents en matière de drogues illicites (2010-2011). *Tendances*, 2012, n°78, 6p

CADET-TAIROU A. et CHOLLEY D. Approche régionale de la substitution aux opiacés (1999-2002) : pratiques et disparités à travers 13 sites français. Saint-Denis : OFDT, 2004, 120p

CAER Y. ET GERBAUD C. Instauration du traitement et adaptation de la posologie de la méthadone dans le traitement de substitution opiacée. Le Flyer, décembre 2012, n°49

CALDERON C., SOLETTI J., GAIGI H., GUICHARD A., LERT F. Attentes des usagers de drogue concernant les traitements de substitution : expérience, satisfaction, effets recherchés, effets redoutés. Paris : AIDES, 2001. 75p

CALOT J., LIMAT S., FERNANDEZ C. et AULAGNER G. Pharmacie clinique et thérapeutique. -(4<sup>e</sup> édition). Paris : Masson, 2012. -1., 1296p

CANARELLI T. et COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Premiers résultats d'une analyse de données de remboursement concernant plus de 4500 patients en 2006 et 2007. OFDT, Tendances 2009, 65, 6p

CANARELLI T, COQUELIN A. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et 2007. Saint-Denis : OFDT, 2010, 127p

CANONNE T. Relations entre les usagers de drogue et les pharmaciens lors de la délivrance du matériel d'injection à l'officine. Th. D : Pharmacie : Université Paris 5 : 2010

CARRIER C. Modèle de l'investissement sportif de haut niveau et risque de lien addictif au mouvement. Annales Médecine interne, 2000, 151 (Supplément A), pp. 60-64

CAULIN C. (Dir). Vidal Recos : recommandations et pratique : 175 stratégies thérapeutiques (5e édition). Issy-Les-Moulineaux : Vidal, 2013.-1. , 2559p

CAZORLA C., GRENIER DE CARDENAL D., SCHUHMACHER H., THOMAS L., WACK A., MAY T. ET RABAUD C. Complications infectieuses et mésusage de la buprénorphine haut dosage. La Presse Médicale, 2005, 34, n°10, pp. 719-724

CEIP DE MARSEILLE. OPPIDUM, principaux résultats de l'enquête n°23. Octobre 2011, Saint-Denis, ANSM, 2012

CHOLLEY D, GACHOT P, GAINET JM, OSTERMAN M, REMPP R, et coll. Traitement de substitution par buprénorphine haut dosage : quel rôle pour

l'assurance maladie ? Revue médicale de l'Assurance Maladie, 2001, 32, pp. 295-303

CLAROUX-BELLOCQ D, DE BAILLIENCOURT S, SAINT-JEAN F, CHINAUD F, COHEN JM. Un autre regard sur les médicaments de substitution. Le Flyer, avril 2010, n°39

CNAMTS. Prise en charge médicale des toxicomanes : un plan d'action pour renforcer le suivi des patients qui bénéficient d'un traitement de substitution (Subutex, Méthadone). Cnamts, 2004

CNSP (Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes). Compte-rendu de la 82<sup>e</sup> réunion du 8 janvier 2009. Afssaps.19 février 2009. Disponible sur <http://www.ansm.sante.fr> (dernier accès le 16/12/13)

COHEN JM. Tests rapides de dépistage des drogues et TSO en médecine générale. Le Flyer, mai 2012, n°47

Comité de coordination de toxicologie. Méthadone gélule et sirop : rapport après une année de commercialisation de la forme gélule. 2009, 81p

CONDE K. Place du pharmacien d'officine dans le dispositif de réduction des risques liés à l'usage de drogues. – 95. Th.D : Pharmacie : Toulouse : 2013

COPPEL A. Peut-on civiliser les drogues ? De la guerre à la drogue à la réduction des risques. La Découverte, 2002

CORCOS M, GIRARDON N, NEZELOF S, BIROUARD P, VENISSE JL, LOAS G, et al. Pertinence du concept d'addiction dans les troubles des conduites alimentaires. Annales Médecine interne, 2000, 151, pp. 53-60

COSTES J.M. et CADET-TAÏROU A. Impact des traitements de substitution sur les dix dernières années. Tendances, 2004, n°37, pp. 3-4.

COSTES J.M. (Dir.). Les usages de drogues illicites en France depuis 1999 vus au travers du dispositif TREND. Saint-Denis, OFDT, 2010, 194p

COSTES J.M., LE NÉZET O., SPILKA S. et LAFFITEAU C. « Dix ans d'évolution des perceptions et des opinions des Français sur les drogues (1999-2008) ». Tendances, 2010, n°71, 6p

DELORE P. Une meilleure communication médecin-patient pour de meilleurs résultats auprès des patients. Outils de communication I. Ottawa (CA): Santé Canada, 2004

DERRICOTT J, HUNT N, PRESTON A. L'injection à moindre risque. Apothicom / CILDT; 2009, 180p

DGS, InVS, AFSSAPS, OFDT et MILDT. Cas d'overdoses en Ile-de-France. Point de situation au 23 janvier 2009. Communiqué de presse, 2009, 1p

DOROSZ P., VITAL DURAND D., LE JEUNE C., et al. Guide pratique des médicaments (33e édition). Paris : Maloine, 2014.-1., 1908p

EMA (European Medicines Agency). Suboxone. 2009. Disponible sur [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (dernier accès le 20/02/14)

ESCOTS S. et FAHET G. Usages non substitutifs de la buprénorphine haut dosage : investigation menée en France en 2002-2003. Saint-Denis, OFDT, 2004, 115p

FATSEAS M, LAVIE E, DENIS C, AURIACOMBE M. Self-perceived motivation for benzodiazepine use and behavior related to benzodiazepine use among opiate-dependent patients. J Subst Abuse Treat 2009, 37, pp. 407-411

FERNANDEZ L. et CATTEUW M. Clinique des addictions : théories, évaluation, prévention et soins. Paris : Colin A., 2005.-1.,-161p

FONTAINE E., GODFROID IO. et GUILLAUME R. Le sevrage ultra-rapide de patients dépendants aux opiacés : revue de la littérature, critiques et proposition d'un protocole expérimental. L'encéphale, 2001, 27, pp. 187-193

FONTANARAVA C. Témoignage : traitement de substitution aux opiacés en centre d'alcoologie. Le Flyer, septembre 2005, n°21

GARDETTE V. Buprenorphine haut dosage en médecine ambulatoire : comparaison des modes d'utilisation en Haute-Garonne entre 2000 et 2005. -131p. Th : Med : Toulouse III : 2006 ; 1553

GAUTIER A. (Dir.). Baromètre santé médecins généralistes 2009. Saint-Denis, INPES, coll. Baromètres santé, 2011, 261p

GERBAUD C. La pratique des méthadonémies. Le Flyer, juin 2002, n°8

GOODMAN A. Addiction, definition and implications. British Journal of Addiction, 1990, 85, pp. 1403-1408

GOURARIER L., LOWENSTEIN W., GISSELBRECHT M., CHAUVEAU JM., HAAS C., DURAND H. Syndrome de manque chez deux toxicomanes après injection intraveineuse de buprénorphine. Presse médicale, 1996; 25, pp. 1239-1240

GRAU D, VIDAL N, FAUCHERRE V, LEGLISE Y, PINZANI V, et al. Complications infectieuses induites par le mésusage de la buprénorphine haut dosage (Subutex) : analyse rétrospective de 42 observations. Revue de Médecine Interne, 2010, 31, pp. 188-193

GUICHARD A, LERT F, CALDERON C, GAIGI H, MAGUET O, et al. Illicit drug use and injection practices among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France. Addictions 2003, 98, pp. 1585-1597

HAS (Haute Autorité de Santé) (1). Définition? Finalité et organisation. Recommandations, juin 2007. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (dernier accès le 11/12/13)

HAS (Haute Autorité de Santé) (2). Education thérapeutique du patient. Comment la proposer et la réaliser ? Recommandations, juin 2007. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (dernier accès le 11/12/13)

HAS (Haute Autorité de Santé) (3). Comment élaborer un programme Spécifique ? Recommandations, juin 2007. Disponible sur <http://www.has-sante.fr> (dernier accès le 11/12/13)

HERBERT C., JAMAIN T. et al. Intoxications pédiatriques accidentelles ; évaluation d'une campagne de sensibilisation des usagers de substitution opiacée (méthadone). Le Flyer, février 2014, n°54

INPES. Maladies infectieuses : l'Hépatite C. Février 2012. Disponible sur <http://www.inpes.sante.fr/> (dernier accès le 08/05/14)

INSERM. Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. Paris, Inserm, coll. Expertise collective, 2010, 574p

INSERM. « Consommation et mésusages chez les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés », dans INSERM (Dir.), Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Paris, Inserm, coll. Expertise collective, 2012, pp. 93-116.

JACOB C., SCHMITT C., CARON C. et al. La Méthadone, un outil ?! Le Flyer, septembre 2003, n°13

JACQUES JP. et FIGIEL C. Drogues et substitution : Traitements et prise en charge du sujet. Bruxelles : De Boeck, 2006. -1., 424p

JANSSEN E. et PALLE C. Les surdoses mortelles par usage de substances psychoactives en France. Tendances (OFDT), 2010, 70, pp. 1-6

JAUFFRET-ROUSTIDE M. Succès et limites du modèle de réduction des risques à la française. Alcoologie et Addictologie, 2011, 33, pp. 101-110

JAUFFRET-ROUSTIDE M. (dir.), LABROUSSE A., LALAM N. et al. Les drogues: approche sociologique, économique et politique. La Documentation Française; 2004

JOHNSON R., JONES H., FISCHER G. Use of buprenorphine in pregnancy : patient management and effects on the neonate. Drug Alcohol Depend, 2003, 70

KHAZNADJI N. La méthadone, un traitement de substitution créateur de lien social pour les toxicomanes. Le Flyer, avril 2004, n°16

La Revue Prescrire. Grossesse chez les patientes dépendantes aux opiacés : un traitement substitutif améliore le pronostic. Revue Prescrire, 2005, 25, pp. 836-841

La Revue Prescrire, 2012, 32, n°350 (supplément interactions médicamenteuses), pp. 178-182

LACROIX D. Protocole de sevrage : opiacés. Le Moniteur des pharmacies, novembre 2013, n°3007, cahier 2, pp. 10-11

LACROIX A. et ASSAL JP. L'éducation thérapeutique des patients. Accompagner les patients avec une maladie chronique : nouvelles approches (3<sup>e</sup> édition). Paris : Maloine, 2011. -1., 220p

LAHAIE E., CADET-TAÏROU A. et JANSSEN E. Composition de l'héroïne et connaissance des usagers. Résultats de l'enquête SINTES Observation (mars 2007 à juin 2008). Saint Denis, OFDT, 2010, 36p

LAMARCHE J. L'accueil du toxicomane à l'officine. Paris : Masson, 2002. -1., 143p

LAPEYRE-MESTRE M. et BŒUF-CAZOU O. Rôle du pharmacien dans la réduction des risques liés à la toxicomanie. Point de vue des patients sous médicaments de substitution aux opiacés (MSO) et des usagers de drogues : Rapport final. Rapport du CEIP de Toulouse pour l'AFSSAPS, 2011, Toulouse

LAQUEILLE X., RICHA S., KERBAGE H., SCART-GRES C., BERLEUR MP. Revue des cas d'allongements du QTC et de torsades de pointe chez les patients traités par méthadone. Encéphale. 2012, 38, 1, pp. 58-63

LAVIE E, FATSEAS M, DENIS C, AURIACOMBE M. Benzodiazepine use among opiate-dependent subjects in buprenorphine maintenance treatment : correlates of use, abuse and dependance. Drug Alcohol Depend, 2009, 99, pp. 338-344

Le JEUNE C. Protocole de soin pour le SSNN après exposition in utero aux opiacés. Le Flyer, février 2013, n°50

LE JEUNE C, SIMMAT-DURAND L, et al. Grossesse et substitution. Paris : OFDT, 2003

LOWELL AM, AUBISSON S. « Fuitage pharmaceutique », usage détournés et reconfigurations d'un médicament de substitution aux opiacés. Drogues, Santé et Société 2008, 7 : 297-355

LOWENSTEIN W, FONTANARANA C, RIVAT P. Méthadone et allongement de l'espace QT. Analyse de quelques publications récentes... et moins récentes. Revue Le Flyer, 2013, n°50

MAESTRACCI N. Une nouvelle approche des conduites addictives. Revue d'Epidemiologie et de Santé Publique, 1999, 47, pp. 393-396

MAUREL A., HERVE F., et FONTAINE B. Soigner les toxicomanes (2e édition). Paris: Dunod, 2003.-1., 320p

Meddispar. Ordre national des Pharmaciens. Mentions légales : fiche Méthadone. Disponible sur <http://www.meddispar.fr> (dernier accès le 18/04/14)

Meddispar. Ordre national des pharmaciens. Mentions légales : fiche buprénorphine. Disponible sur <http://www.meddispar.fr> (dernier accès le 18/04/14)

MILDT. Structures de soins : Dispositifs spécialisés. Disponible sur <http://www.drogues.gouv.fr> (dernier accès le 17/12/13)

MOREL A., CHAPPARD P. et COUTERON JP. L'aide-mémoire de la réduction des risques en addictologie en 22 notions. Paris : Dunod, 2012. -1., 345p

NATHWANI NS. ET GALLAGHER JE. Méthadone : risques dentaires et prévention. Le Flyer, septembre 2011, n°44

NOBLE F. Variations génétiques et variabilités de réponse à la méthadone. Le Flyer, février 2011, n°42

OBADIA Y, PERRIN V, FERONI I, VLAHOV D, MOATTI JP. Injecting misuse of buprenorphine among french drug users. Addictions 2001, 96, pp. 267-272

OFDT. Substitution aux opiacés : synthèse des informations disponibles de 1996 à 2001 en France. Paris, OFDT, 2003, 80p

OFDT. Recueil de données RECAP. Données 2011, tableaux statistiques. Disponible sur <http://www.ofdt.fr> (dernier accès le 18/02/2013)

OFDT. Rapport national 2012 (données 2011) à l'OEDT par le point focal français du Reitox. Saint-Denis, OFDT, 2012, 273p

OFDT. Drogues et addictions, données essentielles. Saint-Denis, OFDT, 2013, 399p

OMS. Education thérapeutique du patient : programme de formation continue pour des professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques, recommandations d'un groupe de travail de l'OMS. Copenhague : OMS, Bureau Régional pour l'Europe, 1998

OMS. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. OMS, 2009, 109p

PAGIN JC. et RESSUCHE B. Prévalence des troubles sexuels chez les patients héroïnomanes traités par méthadone. Le Flyer, novembre 2003, n°14

PAULY V, FRAUGER E, PRADEL V, ROUBY F, BERBIS J, NATALI F, REGGIO P, COUDERT H, MICALLEF J, THHIRION X. Which indicators can public health authorities use to monitor prescription drug abuse and evaluate the impact of regulatory measures? Controlling High Dosage Buprenorphine abuse. Drug Alcohol Depend, 2011, 113, pp. 29-36

PAULY V, PRADEL V, POURCEL L, NORDMANN S, FRAUGER E, LAPEYRE-MESTRE M, MICALLEF J, THIRION X. Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France. Drug Alcohol Depend, 2012, 126, pp. 13-20

PEZZOLO S., LANG J.PH., WIEL M, REICHERT M. Psychotropes et traitements de substitution au cours de la grossesse. Le courrier des addictions, 2007, 9, pp. 29-30

PILLY E. ECN Pilly : maladies infectieuses et tropicales (3<sup>e</sup> édition). Paris : Alinéa Plus, 2014. -1., 287p

PLANCKE L. et AMARIEI A. La place de l'alcool dans l'itinéraire de patients sous TSO dans le Nord-Pas-de-Calais, 2010. Disponible sur [www.federationaddiction.fr](http://www.federationaddiction.fr) (dernier accès le 11/01/14)

POIRSON M. Méthadone gélule et méthadone sirop, quelques paradoxes dans le soin. Le Flyer, mai 2011, n°43

PRADEL V, FRAUGER E, THIRION X, RONFLE E, LAPIERRE V, et al. Impact of the prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2009, 18, pp. 36-43

PUJOL R. Cours d'éducation thérapeutique pour le patient, 6<sup>e</sup> année filière officine. 2012

REYNAUD M. Addictions et psychiatrie. Paris, Masson, 2005.-1., 292p

REYNAUD M. (Dir) et ADES J. Traité d'addictologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 2008.-1., 800p

RICHARD D., SENON JL., VALLEUR M. Dictionnaire des drogues et des dépendances (Nouvelle édition). Paris : Larousse, 2009. -1., 751p

RIGAL P. et BOUCARD J. Profils comparés des toxicomanes substitués par la Méthadone et le Subutex : état des savoirs et enquête sur le patientèle ambulatoire toulousaine. -150p. Th. D : Médecine : Toulouse : 2004

- RIVIERRE C. Alcool et méthadone, analyse bibliographique. Le Flyer, janvier 2013, n°11
- ROQUES B. La dangerosité des drogues. Paris : Odile Jacob, 1999. -1. - 316p
- ROSENZWEIG M. Drogues et civilisations. Une alliance ancestrale : De la guerre à la pacification. De Boeck Supérieur, 2008
- SCHLATTER J., MADRAS JL., SAULNIER JL., POUJADE F. Interactions médicamenteuses avec la méthadone. La Presse Médicale, 1999, 28, n°25, pp. 1381-1384
- SEAL KH., THAWLEY R., GEE L. et al. Naloxone distribution and cardiopulmonary resuscitation training for injection drug users to prevent heroin overdose death: a pilot intervention study. J Urban Health. 2005, 82, pp. 303-311
- SEIDENBERG A., HONEGGER U. Méthadone, héroïne, et autres opioïdes. La prescription des opioïdes en milieu ambulatoire. Paris : Médecine et hygiène, 2001, 268p
- SPIILKA S., LE NÉZET O. et TOVAR M.L., « Les drogues à 17 ans : premiers résultats de l'enquête ESCAPAD 2011 », Tendances, 2012, n°79, 4p
- SRIVASTANA A. et al. The effect of methadone maintenance treatment on alcohol consumption : a systematic review. Journal of substance abuse treatment, 2007
- THIRION X, LAPIERRE V, MICALLEF J, RONFLE E, MASUT A, et al. Buprenorphine prescription by general practitioners in a French region. Drug Alcohol Depend, 2002, 65, pp. 197-204
- TISSERAND I. Nouvelles populations, nouveaux risques d'addiction. Annales Médecine Interne, 2000, 151, pp. 49-52
- TOUZEAU D. Addiction et médecine. La Presse Médicale, 2012, 41, pp. 1201-1208
- VALLIER N, et coll. Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'Assurance maladie. Revue médicale de l'Assurance Maladie, 2003, 34, pp. 93-102
- VARESCON I, VIDAL-TRECAN G, NABET N, BOISSONNAS A. Buprenorphine abuse : high dose intravenous administration of buprenorphine. Encephale 2002, 28, pp. 397-402
- VELASTEGUI S. Les effets indésirables de la Méthadone : l'hypersudation. Le flyer, Février 2012, n°46
- VENISSE JL. Les nouvelles addictions. Paris : Masson, 1991. -263p
- VIDAL 2013 : Le Dictionnaire. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2013

VIDAL-TRECAN 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*, 2003, 69, pp. 175-181

## **REDUIRE LES RISQUES LIES AU MESUSAGE ET AU DETOURNEMENT D'USAGE DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACES A L'OFFICINE**

---

### **RESUME :**

Les traitements de substitution aux opiacés (TSO) sont indiqués en cas de pharmacodépendance majeure aux opiacés. Les médicaments substituants (Méthadone (MTD), Buprénorphine Haut Dosage (BHD)) constituent le pivot du traitement, mais la réussite du protocole de soin nécessite des notions de prise en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient.

L'expérience de ces traitements de substitution a révélé l'existence d'un mésusage et d'un détournement d'usage de ces produits. Ces pratiques exposent les patients à de nombreux risques, aussi bien au niveau sanitaire, qu'aux niveaux social, économique, relationnel et légal.

La politique de réduction des risques, introduite dans les années 1980, a pour vocation principale de minimiser ces risques. Une équipe pluridisciplinaire est nécessaire pour atteindre ces objectifs. En tant qu'acteur de première ligne du système de santé, le pharmacien devrait être au cœur de ce dispositif de réduction des risques. La réalité est cependant plus nuancée, avec une place mal définie dans ce dispositif.

A travers la mise en place d'une enquête de proximité réalisée dans une pharmacie d'officine, ce travail recherche et propose des possibilités d'amélioration de la prise en charge officinale concernant la réduction des risques des patients sous TSO, avec notamment la mise en place d'entretiens pharmaceutiques personnalisés et l'élaboration d'un livret conseil à destination des patients en protocole thérapeutique.

---

## **TO REDUCE RISKS RELATED TO MISUSE AND MISAPPROPRIATION OF OPIOID REPLACEMENT THERAPIES IN PHARMACIES.**

---

### **RESUME en anglais :**

Opioid Replacement Therapy (ORT) is advised when there is an important pharmaco-dependence to opioids. The substituted medicines such as Methadone (MTD), High Dosage Buprenorphine (HDB) constitute the key treatment but for the care protocol to be successful some notion of medical care as well as therapeutic notions with the patient are needed.

This substitution therapy has shown that these products can be misused and misappropriated. The patients can then be exposed to numerous risks such as medical, social, economic, relational and legal ones.

The policy introduced in the 1980's to reduce these risks was principally created to minimize these problems. A multidisciplinary team is necessary to achieve these objectives. The pharmacist who is on the front line of this health system should be at the heart of this policy in order to reduce risks. The reality is however more subtle and is not clearly defined in this system.

A survey is being done in a pharmacy to carry out some research to find some ways to improve the medical care of the pharmacy concerning the reduction of the patients' risks under ORT, particularly by setting up some meetings in the pharmacy on a personal basis as well as creating a handbook for the patients who are following a therapeutic protocol.

---

### **DISCIPLINE administrative : PHARMACIE**

---

### **MOTS-CLES :**

Addiction – Traitements de substitution aux opiacés - Méthadone – Buprénorphine – Mésusage – Réduction des risques – Conseils - Pharmacien

---

**UFR – Faculté des Sciences Pharmaceutiques – 35, Chemin des Maraîchers – 31400 Toulouse - France**

**Directeur de thèse : Docteur Robert PUJOL**