

Gestion à l'officine de la buprenorphine en tant que médicament de substitution aux opiacés: bénéfices apportés, limites et évolution de la législation

Claire Rousselle

▶ **To cite this version:**

Claire Rousselle. Gestion à l'officine de la buprenorphine en tant que médicament de substitution aux opiacés: bénéfices apportés, limites et évolution de la législation. Sciences pharmaceutiques. 2009. hal-01733613

HAL Id: hal-01733613
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733613

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2009

FACULTE DE PHARMACIE

GESTION A L'OFFICINE DE LA BUPRENORPHINE EN TANT QUE MEDICAMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES. Bénéfices apportés, limites et évolution de la législation.

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 25 Juin 2009

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Claire ROUSSELLE**
née le 22 Mars 1983 à Metz (57)

Membres du Jury

Président :	M. Gérald CATAU,	Maître de Conférences,	Faculté de Pharmacie de Nancy
Juges :	M. Christophe DIDIER,	Docteur en Pharmacie,	Titulaire à Nancy
	Mlle Anna GARREC,	Docteur en Médecine,	Médecin Généraliste à Nancy

UNIVERSITE Henri Poincaré - Nancy 1
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN
Chantal FINANCE
Vice-Doyen
Francine PAULUS

Président du Conseil de la Pédagogie
Pierre LABRUDE
Responsable de la Commission de la Recherche
Jean-Claude BLOCK
Directeur des Etudes
Gérald CATAU

Responsable de la Commission des Relations Internationales
Janine SCHWARTZBROD
Responsable de la Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la Commission Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Gérald CATAU

Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du CEPH : Jean-Michel SIMON
(Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier)

Doyen Honoraire : Claude VIGNERON

Professeur Emérite : Gérard SIEST

Professeurs Honoraires

Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMAN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Louis SCHWARTZBROD

Maîtres de Conférences Honoraires

Marie-Claude FUZELLIER
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Assistante Honoraire
Madame BERTHE

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Alain ASTIER (en disponibilité) …….. Pharmacie clinique
Jeffrey ATKINSON ……. Pharmacologie
Gilles AULAGNER ……. Pharmacie clinique
Alain BAGREL ……. Biochimie
Jean-Claude BLOCK …… .. Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON ……. Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE …… Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL ……... Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Marie-Madeleine GALTEAU…… Biochimie clinique
Christophe GANTZER ……. Microbiologie environnementale
Max HENRY ……. Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU ……Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE ……... Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Dominique LAURAIN-MATTAR……. Pharmacognosie
Isabelle LARTAUD……Pharmacologie
Pierre LEROY…….Chimie physique générale
Philippe MAINCENT……Pharmacie galénique
Alain MARSURA……...Chimie thérapeutique
Jean-Louis MERLIN……...Biologie cellulaire oncologique
Alain NICOLAS……. Chimie analytique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS……. Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN……Biochimie, Biologie moléculaire
Janine SCHWARTZBROD ……... Bactériologie, Parasitologie
Jean-Michel SIMON……...Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Claude VIGNERON……... Hématologie, Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Monique ALBERT……..Bactériologie, Virologie
Sandrine BANAS……Parasitologie
Mariette BEAUD…… Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT…….Communication et Santé
Michel BOISBRUN…… Chimie thérapeutique
Catherine BOITEUX……...Biophysique, Audioprothèse
François BONNEAUX……... Chimie thérapeutique
Cédric BOURA……...Physiologie
Gérald CATAU……...Pharmacologie
Jean-Claude CHEVIN…….Chimie générale et minérale
Igor CLAROT…….Chimie analytique
Jocelyne COLLOMB……..Parasitologie, Organisation animale
Joël COULON…… Biochimie
Sébastien DADE……Bio-informatique
Bernard DANGIEN…… Botanique, Mycologie
Dominique DECOLIN……Chimie analytique
Béatrice DEMORE……. Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU……Biophysique, Audioprothèse, Acoustique
Florence DUMARCAY…….. Chimie thérapeutique

François DUPUIS……... Pharmacologie
Raphaël DUVAL…… Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE……Hématologie
Luc FERRARI…… Toxicologie
Stéphane GIBAUD……. Pharmacie clinique
Françoise HINZELIN……. Mycologie, Botanique
Thierry HUMBERT……Chimie organique
Frédéric JORAND…….. Santé et Environnement
Francine KEDZIEREWICZ……Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT……Informatique, Biostatistiques
Brigitte LEININGER-MULLER…… Biochimie
Stéphanie MARCHAND…… Chimie physique
Faten MEHRI-SOUSSI…….....Hématologie biologique
Patrick MENU…… Physiologie
Christophe MERLIN……...Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU……Pharmacognosie
Dominique NOTTER……..Biologie cellulaire
Francine PAULUS……... Informatique
Christine PERDICAKIS……. Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO……... Pharmacologie
Virginie PICHON……... Biophysique
Anne SAPIN……... Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER……Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY……Santé publique
Gabriel TROCKLE……. Pharmacologie
Mohamed ZAIOU……...Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI…… Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER……. Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD…….. Anglais

ASSISTANT

Annie PAVIS…….. Bactériologie

SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITE (SCD)

Anne-Pascale PARRET…….. Directeur
Frédérique FERON……Responsable de la section Pharmacie-Odontologie

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

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

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A mon directeur de thèse et président de jury, Gérald Catau, maître de conférences en pharmacologie à la faculté de pharmacie de Nancy ; veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, et pour m'avoir transmis vos connaissances durant mes années d'études.

*

A Christophe Didier, pharmacien titulaire d'officine à Nancy, pour avoir accepté de juger cette thèse, mais aussi et surtout pour son accueil lors de mon premier contact avec mon métier, ainsi que pour sa confiance pendant les mois passés dans son officine.

*

A Anna Garrec, médecin généraliste à Nancy, pour avoir accepté de venir aujourd'hui juger mon travail, mais aussi pour sa bonne humeur à chaque fois que nos chemins se croisent.

*

A l'ensemble du service médical du Nord-Est, pour leur accueil et leur aide précieuse, en particulier le Dr Mineur, le Dr Thiriet et Mme Janny.

*

Au Dr Hammann, médecin généraliste à Laxou, pour avoir accepté de me recevoir et pris le temps de partager avec moi sa pratique de la substitution.

*

A Yannick Hamon, de me faire confiance.

*

A ceux avec qui j'ai travaillé pendant mes années d'étude, Pascal, Greg, Annick, Max, Bertrand, Frédérique, Murielle, Sandrine, Elisabeth.

A ma famille, atypique,

Papa et Maman, pour votre soutien, chacun à votre manière. Vous avez contribué à construire la personne que je suis aujourd'hui, que vos chemins respectifs vous mènent vers le bonheur que vous méritez !

*

Cécile, ma sœur l'africaine, pour les moments drôles passés ensemble, mais aussi pour ceux qui l'étaient moins. Un souvenir particulier pour l'heure d'attente à la gare de Faulquemont ! Bonne chance pour ta vie dans le monde, tu es toujours la bienvenue chez moi...

*

Marilou, ma sœur et ex-coloc', pour m'avoir supportée pendant ces 4 années, même en retour de gala, et soutenue lors de mes révisions (les œufs de ténias que tu connais mieux que moi !), mais aussi pour ta diplomatie exemplaire... Un merci particulier pour tout ça.

*

Antoine, mon petit frère trop grand, pour tout ce que tu es, les WE passés à Nancy à filmer « la folle et le chtarbé de la cervelle », le cabaret vert, la découverte des baggys slims, et tout le reste. J'aime AR parce qu'il est... différent ! Que tu trouves ce que tu cherches...

*

A mes grands-parents,
Mamie et ses bocaux,
Papy et ses conseils de sécurité pour la tondeuse,
Doudou et les préparatifs de Noël,
Et Pépère de là haut.

*

Au reste de ma famille

A tous mes amis, famille de cœur,

En particulier à Fanny, pour la place toute particulière que tu as pu avoir pendant ces années, nos découvertes de la vie, nos « bêtises », nos fous rires, nos secrets, nos disputes (qui mettra l'étoile en haut du sapin ?), les heures passées au téléphone, et pour être encore là.

*

Claire H., pour ces années de fac en ta compagnie, pas les plus faciles, et en particulier pour tous les repas Tupperware passés chez toi...

*

Coralie, pour cette belle rencontre à Marbache, et les heures passées au téléphone à disséquer nos vies...

*

Mike, pour être toujours là, même quand tu étais loin, pour écouter mes âneries, pour l'utilisation de nos forfaits SMS illimité...

*

Caro, pour ce que tu as en toi qui fait qu'on est obligé de t'apprécier, tes dessins magnifiques, et les conversations dans lesquelles « on ne critique pas, on analyse... », et pour ton aide ces derniers temps...

*

Dan, pour ta folie, la découverte de ta culture, et tout ce que je n'arrive pas à suivre chez toi, bref ta différence !

*

A ceux qui ont survécu avec moi sur les bancs de la fac, et à la BU en révisions, en particulier Barbara, Claire, Emilie, Gaby, Romi et Sam, pour être encore là même si je suis ce que je suis...

*

Aux messins, pour le changement d'air entre mes deux villes, spécialement Aurélie, Fred, Jul, Pedro, Adam, JC, Grand Vince, la sœur de Pierre...

*

Mais aussi à Kader, Basket et François, Fabien et Virginie, Nico et Aurélie, Marie la parisienne, Céline et son têtard, 'tit Vince, Pierre de Marilou, Fred qui restera la voisine, Nassyma l'autre voisine et Adeline « collègue » !

*

Je m'arrête là même si d'autres comptent, merci à ceux qui sont venus me soutenir aujourd'hui, et à ceux que j'ai oublié...

TABLE DES MATIERES

Introduction 5
PARTIE I : Place actuelle de la buprénorphine haut dosage en France 7
I. Contexte de la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage 8
A. Définition de la toxicomanie aux opiacés 8
1. Les drogues opiacées 8
2. Mécanisme d'action des opiacés 8
3. Les effets des opiacés 9
4. Les antagonistes 10
B. Toxicomanie aux opiacés en France 11
1. Importance de la toxicomanie aux opiacés en France 11
2. Un problème de santé… et de santé publique 13
3. Un problème social 16
C. La prise en charge du patient toxicomane 16
1. Les MSO au sein des TSO 16
2. Le sevrage avant la substitution 16
D. La substitution avant la buprénorphine haut dosage 17
1. Définition de la substitution 17
2. La substitution avant la méthadone 20
3. La méthadone 20
II. Depuis la mise sur le marché de la buprénorphine haut dosage 25
A. La buprénorphine haut dosage 25
1. Pharmacologie de la buprénorphine 25
2. Histoire de la buprénorphine 25
3. Effets indésirables de la buprénorphine 27
4. Mise en place d'un traitement par buprénorphine haut dosage 28
5. Modalités de prescription de la buprénorphine haut dosage 29
6. Modalités de délivrance de la buprénorphine haut dosage 30
7. Arrivée prochaine du Suboxone® ? 30
B. Comparaison méthadone/buprénorphine haut dosage 30
1. Caractéristiques des deux médicaments 30
2. Au niveau des modalités de prescription et de délivrance 32
3. Diffusion en France de Méthadone AP-HP® et de Subutex® 32
C. Intérêt des traitements de substitution 33
1. Diminution voire arrêt de la consommation de drogues illicites 33
2. Réduction de la transmission de maladies virales 33
3. Réduction des overdoses 34
4. Amélioration des grossesses 34
5. Réduction de la délinquance et réinsertion sociale 35
PARTIE II : Les limites de la substitution par buprénorphine haut dosage 36
I. Une constatation : l'ampleur du phénomène 37
A. Les prescriptions en France 37
1. Estimation du nombre de personnes sous prescription de buprénorphine haut dosage 37
2. Les prescripteurs de buprénorphine haut dosage 38
3. Disparités de la prise en charge par buprénorphine haut dosage 39
B. Les différentes populations recevant du Subutex® 41
1. Profil des personnes prises en charge pour une dépendance aux opiacés 41
2. Différents types de « consommateurs » de Subutex® 41
C. Les problèmes engendrés par le Subutex® 42
II. Les difficultés liées au traitement par buprénorphine haut dosage 43

A. Une différence de point de vue 43
B. Problème de suivi 43
C. Dépendance à la buprénorphine haut dosage 43
D. Rechutes 44
E. Non abstinence aux opiacés 44
F. Associations aux benzodiazépines 44
1. Associations aux psychotropes en général 44
2. Associations aux benzodiazépines en particulier 45
III. Les mésusages de buprénorphine haut dosage 46
A. Les différents types de mésusages de buprénorphine haut dosage 46
B. Le détournement 47
1. La polyprescription 48
2. Les posologies importantes de buprénorphine haut dosage 49
3. Synthèse 51
4. Autres indicateurs de détournement 51
5. Le trafic organisé 52
6. Disponibilité de la buprénorphine haut dosage au marché noir 52
C. L'auto-substitution 53
D. L'usage toxicomaniaque 54
1. Par le sujet dépendant à l'héroïne 54
2. En usage non-substitutif 54
E. Le recours à une autre voie d'administration que sublinguale 56
1. L'injection de la buprénorphine 56
2. Le sniff 57
F. La prise de doses inappropriées 58
1. Le sous-dosage 58
2. Le surdosage 58
IV. Le pharmacien d'officine face à la substitution par buprénorphine haut dosage 58
A. La dispensation 58
1. Vérification de la prescription 59
2. Relation avec le patient toxicomane 60
B. Problèmes rencontrés 60
1. Ordonnances falsifiées 60
2. Difficultés à communiquer avec le prescripteur 61
3. Difficulté de suivi des patients toxicomanes 61
4. Chevauchements et demandes d'avance 62
5. Pharmacien dealer 64
6. Agressivité 64
7. Sujet injecteur 64
8. Pharmacien démissionnaire 66
9. Autres problèmes 67
C. Exemples concrets 67
1. Le cas de Mr B. 67
2. Le cas de Mr N. 69
3. Le cas de Mr V. 71
PARTIE III : Evolution de la législation concernant la buprénorphine haut dosage 72
I. Tendance générale 73
A. Mise à disposition plus large que la méthadone 73
B. Des pistes de réflexion diamétralement opposées 73
1. Projet avorté : classification en stupéfiant 73

2. Méthadone aussi accessible que buprénorphine 74
II. Réglementation CSP 74
A. Réglementation au moment de la mise sur le marché 75
B. Evolution depuis la mise sur le marché 75
1. Juillet 1999 : Suppression du carnet à souches 75
2. Septembre 1999 : Fractionnement des délivrances 75
C. Limites de la réglementation 75
III. CPAM et service medical 76
A. Le service médical 76
B. Textes de loi et CSS 76
1. L'arrêté du 1e avril 2008 76
2. Articles L. 324-1 et L. 315-2 du CSS 77
C. Résultats obtenus par le service médical 77
1. Requête semestrielle 77
2. Actions du service médical 78
Conclusion 80

INTRODUCTION

Il y a treize ans, un médicament controversé apparaissait dans les officines françaises : le Subutex®, dont le principe actif est la buprénorphine. Il s'agit d'un MSO, ou médicament de substitution aux opiacés, c'est-à-dire qu'il est prescrit dans les cas de dépendance aux opiacés et notamment à l'héroïne. L'objectif de ce traitement est de remplacer l'usage d'une drogue illicite, désociabilisante et aux effets néfastes sur la santé, par un produit contrôlé moins dangereux.

Pourtant, ce médicament crée encore aujourd'hui de nombreuses polémiques, car il engendre de nouveaux problèmes. Il est donc intéressant de faire le point sur la place que tient aujourd'hui ce produit en France. Pour cela, le bilan de la réalité de la consommation d'opiacés permet de comprendre le contexte de la mise sur le marché des MSO. Or, la toxicomanie a des conséquences sur la santé, créant un problème de santé publique, et sur l'insertion sociale et professionnelle ainsi que sur la délinquance. On peut alors comprendre l'objectif des MSO dans une famille de drogues créant une réelle dépendance et dont le sevrage est quasi-impossible.
Toutefois, ce traitement n'est pas anodin, et le cadre de prescription et de délivrance doivent être fixés. La méthadone, autre MSO commercialisé en France, est d'un accès plus restreint, et cette différence permet de comprendre la spécificité de la buprénorphine. A eux deux, ces MSO ont permis une nette amélioration de la vie des personnes dépendantes aux opiacés depuis 1996.

Néanmoins, ces traitements ont leurs limites, dues en particulier à la très large diffusion de la buprénorphine. Tout d'abord, elle crée de même que les opiacés auxquels elle se substitue, une dépendance dont il est difficile de se détacher.
Les quantités prescrites indiquent que le produit n'est pas toujours utilisé dans ses indications de départ. Ces mésusages sont nombreux, et regroupent à la fois la consommation du produit en tant que drogue, l'injection, la substitution en dehors de tout suivi médical ou le trafic.
Le pharmacien d'officine, en contact direct avec les sujets sous prescription de Subutex®, sont parfois confrontés à des problèmes lors de la délivrance. Il peut s'agir de simples difficultés de communication, tant avec le patient toxicomane, qu'avec le médecin prescripteur, mais également de falsifications d'ordonnances. L'équipe officinale doit également faire face à des demandes de délivrance en avance avec chevauchement, les refus entrainant parfois une réponse agressive du patient. De plus, le pharmacien se trouve régulièrement face à des personnes injectant la buprénorphine, et le comportement à avoir n'est pas évident dans ce cas. Nos verrons par l'étude de trois cas concrets que le rôle du pharmacien est essentiel.

Les problèmes engendrés par la facilité d'accès de la buprénorphine ont conduit à certaines modifications de la législation. Des textes de loi ont vu le jour dans le code de la santé publique, concernant la prescription et la délivrance du médicament. De plus, des modifications du code de la sécurité sociale ont permis au service médical d'effectuer de nouveaux contrôles et à l'assurance maladie de suspendre certains remboursements.

PARTIE I : PLACE ACTUELLE DE LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE EN FRANCE

I. CONTEXTE DE LA MISE SUR LE MARCHE DE LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

Afin de comprendre pourquoi la buprénorphine a été mise sur le marché, il est essentiel de revenir sur le contexte de la toxicomanie et sur les problèmes qu'elle engendrait au moment de cette décision.

A. Définition de la toxicomanie aux opiacés

1. Les drogues opiacées

Les opiacés sont les alcaloïdes extraits de l'opium qui agissent sur des récepteurs spécifiques, dits récepteurs aux opiacés. Ce terme englobe également, par extension, toutes les substances dérivées de l'opium se liant à ces récepteurs, qu'il s'agisse de composés partiellement ou totalement synthétiques. Leur action est agoniste ou antagoniste de celle du produit référent du groupe, la morphine. (1)

- La morphine : La morphine est l'alcaloïde majoritaire de l'opium. Aujourd'hui, elle est commercialisée pour la voie orale sous forme de sulfate de morphine avec les spécialités Skenan®, Actiskenan®, Moscontin®, Kapanol® et Sevedrol®, mais également sous forme injectable avec Morphine injectable AP-HP®. (2-3-4)

- La codéine : Elle est commercialisée en tant qu'antalgique de palier II, soit seule, soit associée à d'autres molécules, mais également en tant qu'antitussif. Parmi les nombreuses spécialités contenant de la codéine, beaucoup peuvent être obtenues sans ordonnance, c'est le cas notamment de Néocodion® et de Codoliprane®. (2 4 5)

- L'héroïne : L'héroïne étant en réalité une marque déposée (par BAYER), il serait plus juste de parler de 3-6 diacétylmorphine. Néanmoins, dans un souci de simplification, je conserverai le terme « héroïne ». Commercialisée à l'origine pour ses propriétés analgésiques, l'héroïne n'est plus désormais utilisée pour un usage pharmaceutique en France. (6 7)

L'héroïne se présente sous forme de poudre blanche plus ou moins colorée selon son mode de synthèse. L'héroïne blanche, la plus pure, à haute teneur en héroïne, est parfaitement soluble dans l'eau. L'héroïne brune (ou brown sugar), moins chère, contient plus d'impuretés. (8-2)

2. Mécanisme d'action des opiacés

Les opiacés agissent en se fixant à des récepteurs, appelés récepteurs opioïdes. Ces récepteurs ont pour ligands naturels les endomorphines Il existe trois types de récepteurs ayant une localisation, une fonction et une affinité aux différents opioïdes très variables : les récepteurs μ, δ et κ ; des études sur des souris transgéniques montrent que seuls les récepteurs μ sont impliqués dans la dépendance aux opiacés. (9)

3. Les effets des opiacés

a. Le système de récompense dopaminergique

La dopamine est un neurotransmetteur du système nerveux central. Les opiacés, en agissant sur les récepteurs μ du système dopaminergique, 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. (9)

b. La dépendance

On retrouvera chez le sujet dépendant au moins trois des signes suivants :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser la substance ;
- Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance ;
- Syndrome de sevrage physiologique en cas de diminution ou d'arrêt de consommation de la substance ;
- Tolérance aux effets de la substance, c'est-à-dire que le sujet doit augmenter les doses pour obtenir l'effet désiré ;
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance ;
- Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences nocives. (10)

La dépendance psychique apparaît rapidement après la consommation d'opiacés, parfois dès la deuxième injection. Elle est liée au fait que la consommation entraîne du plaisir ou la disparition d'une souffrance, c'est ce que l'on appelle le renforcement positif, et que l'arrêt de consommation entraîne une douleur ou une réapparition d'une souffrance, c'est le renforcement négatif. Ces effets sont dus à la fois au système de récompense dopaminergique qui crée le point de départ de la dépendance, et au système opioïde nociceptif. Cela explique la consommation en continu des opiacés chez le sujet dépendant. (9 5)

La dépendance physique est à l'origine du syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation.

c. Les autres effets des opiacés

Les récepteurs opiacés sont impliqués dans de nombreux systèmes de neurotransmetteurs, cela explique la multitude d'effets que peuvent avoir les agonistes opiacés.

En plus de leur activité antalgique, les opiacés agissent sur les vomissements (effet émétisant immédiat et effet anti-émétique tardif après passage de la barrière hémato-encéphalique). Ils créent également une dépression respiratoire pouvant conduire au coma ou à la mort. Ils sont aussi antitussifs, ce qui explique le grand nombre de spécialités antitussives à base de codéine et de ses dérivés qui sont commercialisées. Ils ont aussi un effet sédatif, entraînent un myosis (rétractation de la pupille), une hypothermie, une bradycardie, et enfin ils diminuent le seuil épileptogène. (9 5)

On note une constipation quasiment systématique, des troubles de la miction, une hypotension orthostatique, des modifications hormonales, une baisse de l'immunité, une transpiration souvent profuse et brutale, une baisse de la libido et du plaisir sexuel, ainsi que des troubles du sommeil. (9 5)

d. Le sevrage

En cas d'arrêt brutal de la consommation d'opiacés chez un sujet dépendant, le syndrome de sevrage ou manque est inévitable. Comme il existe une dépendance physique et psychique, le manque sera à la fois présent au niveau du corps et de l'esprit.

* Les symptômes

La chronologie d'apparition des signes est variable selon les individus, mais en général 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. Les symptômes diminuent après 72 à 96 heures. (7 9 5)
Il existe des grilles d'évaluation du syndrome de manque, comme le score de Handeisman, constitué d'un score médical et d'un score patient.

* Mécanismes

Le corps humain fonctionne grâce à de nombreux systèmes d'équilibre. Lorsqu'une fonction est perturbée, il tente de rétablir cet équilibre. Quand un individu consomme de façon chronique un opiacé, il se crée un certain déséquilibre, entre autres au niveau des récepteurs, qui vont être sollicités en trop grand nombre. De nouveaux récepteurs vont alors être synthétisés. C'est ce que l'on appelle le mécanisme d'adaptation homéostatique. (7 11)

A l'arrêt brutal de prise d'opiacés, la production endogène de peptides opioïdes sera alors insuffisante pour stimuler le grand nombre de récepteurs opioïdes. Cela explique les douleurs ressenties par le sujet en état de manque. (11)
De plus, les opiacés inhibent la libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline). Lors du sevrage, cette inhibition est levée. L'augmentation importante de la concentration en catécholamines, neurotransmetteurs du stress, explique la majorité des signes observés dans l'état de manque chez le sujet dépendant aux opiacés. (11)

4. Les antagonistes

Les antagonistes opiacés répondent à la définition générale des antagonistes : ils se fixent sur les récepteurs opioïdes sans créer d'effet intrinsèque. Ils ont une forte affinité pour ces récepteurs.

Si un antagoniste est administré avant un agoniste, il se fixe sur les récepteurs opiacés, libres. L'agoniste qui serait absorbé ensuite ne peut pas déloger l'agoniste, et ne serait pas actif.

Si un antagoniste est administré après un agoniste, il déloge l'agoniste des récepteurs, remplaçant un ligand actif par un ligand inactif. Chez le sujet dépendant, cela crée un syndrome de sevrage ; en cas de surdosage cela empêche une intoxication.

Les principaux antagonistes utilisés sont la naloxone et la naltrexone, et non pas spécifiques en ce sens qu'ils agissent indifféremment sur les différents récepteurs opioïdes.

B. Toxicomanie aux opiacés en France

1. Importance de la toxicomanie aux opiacés en France

a. L'opium

Il peut être ingéré, mais le plus souvent il est fumé. Aujourd'hui il n'est quasiment consommé en France que par la communauté asiatique. (2 3)

b. Le rachacha

Il s'agit d'une transformation artisanale du pavot, obtenue par décoction des têtes de *Papaver somniferum*. On le trouve donc surtout en été, et essentiellement dans les événements festifs techno. (6 2 3)

c. La morphine

Son usage détourné concerne essentiellement le Skenan®, qui est la spécialité la plus prescrite parmi celles contenant de la morphine. Ce détournement s'observe essentiellement dans des populations marginalisées (anciens consommateurs d'héroïne, jeunes du milieu festif vivants en conditions précaires). Le Skenan® est alors principalement injecté. Pour cela, le produit, qui se présente sous forme de microgranules à libération prolongée contenues dans une gélule, est écrasé, dilué dans de l'eau, chauffé et filtré avant l'injection.

Néanmoins, le trafic de Skenan® a quasi-disparu en France grâce à des prescriptions médicales de plus en plus contrôlées. (2 3)

d. La codéine

Un comprimé de Codoliprane® contient de la codéine associés à du paracétamol. L'association du paracétamol explique que Codoliprane® ne soit pas la spécialité la plus utilisée par les toxicomanes. En effet, la forte quantité de codéine nécessaire aux toxicomanes entraîne une prise d'une quantité importante de paracétamol, avec les effets indésirables que cela comporte.

La spécialité Néocodion® adulte est commercialisée sous forme de comprimés et sous forme de sirop. Elle est utilisée par les toxicomanes, soit au long cours, soit plus souvent au coup par coup en auto-substitution à l'héroïne. Les études récentes montrent que malgré son faible coût et sa facilité d'accès, l'usage de Néocodion® est en régression, notamment remplacé par la buprénorphine haut dosage. (2 3)

e. L'héroïne

L'héroïne est principalement utilisée par voie parentérale et nasale. L'injection se fait essentiellement par voie intraveineuse, ce qui est appelé un « shoot ». Pour cela, elle est chauffée avec de l'eau et du citron (la chaleur et l'acidité favorisant la solubilisation), puis la solution est filtrée (à l'aide de coton ou d'un filtre à cigarette), et injectée. (2)

L'utilisation par voie nasale s'appelle le « sniff ». L'héroïne est aspirée par le nez à l'aide d'une paille.
L'héroïne peut également être fumée, avec du tabac, ou seule. On appelle « chasser le dragon » la technique qui consiste à inhaler uniquement les produits de la combustion de l'héroïne chauffée sur une plaque ou sur une feuille d'aluminium. (2 3)

	1995	**1999**	**2002**	**2005**
Consommateurs d'héroïne par voie intraveineuse (en %)	75	36	31	29
Consommateurs d'héroïne par voie nasale (en %)	29	62	71	77

Tableau I : Modes de consommation de l'héroïne et évolution en dix ans (28 15)

L'héroïne coûte cher : en 2003 en France, le prix du gramme de l'héroïne blanche variait entre 20 et 160 euros avec un prix médian de 65 euros ; celui de l'héroïne brune allait de 30 à 60 euros avec un prix médian de 45 euros, il est de 50 euros en 2005. L'héroïne n'est pas toujours disponible, et sa disponibilité varie selon les villes de France. (2 12)

Les consommateurs d'héroïne sont en majorité des hommes âgés d'une trentaine d'années, souvent en association à une substitution. Le plus souvent ils la consomment en injectable. Mais, de plus en plus, les observatoires du dispositif TREND ont constaté l'apparition d'une population de jeunes appartenant au milieu festif techno qui, majoritairement, sniffe l'héroïne.
L'évaluation du nombre de personnes dépendantes à l'héroïne est difficile compte tenu de la faible proportion de sujets concernés. (3)
Par contre il est plus facile d'estimer le nombre de personnes ayant consommé au moins une fois de l'héroïne. En population générale, on estime en 2003 que 400 000 personnes ont essayé l'héroïne, soit 0,8 % de la population française. (3 13)

Le ministère de l'intérieur estime à 160 000 le nombre de consommateurs réguliers d'héroïne dont les deux tiers seraient sous traitement à l'aide de produits de substitution. (14)

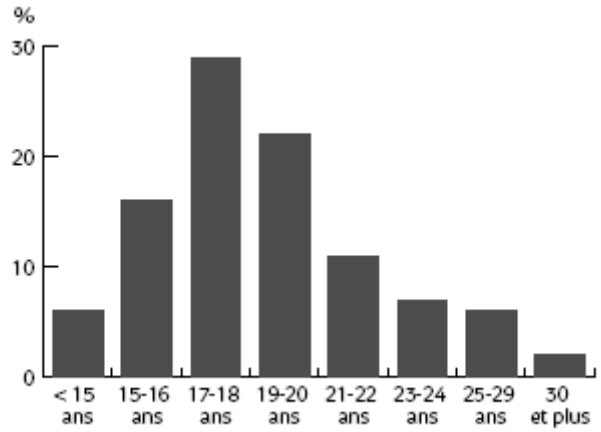


Figure 1: Âge de première consommation d'héroïne chez des usagers de structures de première ligne en 2003 (N = 732) (15)

2. Un problème de santé… et de santé publique

a. L'overdose

* Définition

C'est un terme qui signifie dose excessive en anglais. L'overdose est définie comme une intoxication aiguë, à l'issue parfois fatale, découlant de l'usage d'une substance psychoactive. Le terme s'applique essentiellement aux intoxications par opiacés injectables ou par cocaïne. (1)

* Causes

L'overdose aux opiacés peut avoir plusieurs causes.
L'une d'entre elles est la grande variabilité de concentration en principe actif des produits vendus au marché noir, qui peut aller de 0 à 40%. Ainsi, un toxicomane utilisant sans le savoir une héroïne beaucoup plus concentrée que les produits habituellement sur le marché s'expose à une overdose.
Un toxicomane en phase de sevrage qui rechute (notamment après une sortie de prison) risque également un surdosage puisqu'il aura tendance à consommer la même dose qu'avant son sevrage alors que le phénomène de tolérance était en train de s'inverser.
L'association à d'autres produits tels que l'alcool, les benzodiazépines, certaines drogues ou encore les produits de coupage augmente le risque d'intoxication.
Enfin, l'overdose est également fréquemment rencontrée chez des sujets voulant se suicider et qui font ainsi un surdosage volontaire. (16)

* Symptômes

L'overdose aux opiacés est une urgence médicale grave. Les effets aigus apparaissent entre 2 et 5 minutes après l'injection d'opiacé. Souvent le toxicomane est retrouvé inconscient, l'aiguille encore plantée dans le bras. L'overdose est caractérisée par un myosis serré en tête

d'épingle, un coma calme dans lequel le sujet n'a plus aucun réflexe, une dépression respiratoire entraînant une cyanose généralisée, une hypothermie, et une hypotension artérielle avec bradycardie.
L'urgence est due au fait que les complications sont très graves. Le sujet risque un arrêt respiratoire, un œdème aigu du poumon, une rhabdomyolyse avec insuffisance rénale, et même un arrêt cardiaque dû à l'absence d'irrigation du cœur par l'oxygène. Si l'équipe médicale parvient à le sortir du coma, il risque de graves séquelles neurologiques. (7 4)

b. Les complications non infectieuses

* Pathologies cardiovasculaires

Les lésions vasculaires sont fréquentes, voire systématiques, à cause de la voie d'administration de la drogue. On rencontre des veinites, inflammations locales des veines, ainsi qu'une perforation du réseau veineux qui oblige le toxicomane à s'éloigner de plus en plus des membres supérieurs pour ses injections. La phlébite est également une complication possible, bien que plus rare. (7 5)

* Pathologies respiratoires

Les toxicomanes souffrent fréquemment d'une bronchopathie chronique. On note également des granulomatoses pulmonaires, inflammations des parois du poumon, dues à l'injection de produits de coupage comme le talc ou l'amidon par exemple. Elles sont d'évolution grave. (7 5)

* Pathologies psychiatriques

La complication psychiatrique principale de la consommation d'opiacés est la dépression, mais cela dépend beaucoup de la personnalité sous-jacente et du contexte. (5)

c. Les complications infectieuses

On peut classer les complications infectieuses en trois grandes catégories. La première catégorie regroupe les infections communes, qui peuvent se retrouver dans la population générale, à la différence près que chez le sujet toxicomane la fréquence ou la gravité sont augmentées par rapport au sujet non toxicomane. Cela est du au fait que le sujet toxicomane est immunodéprimé, mais aussi que la pathologie est souvent décelée et donc traitée de façon plus tardive. Les infections liées au mode de vie du toxicomane représentent la deuxième catégorie. En effet, bien souvent le sujet toxicomane est marginalisé, vit dans la pauvreté, parfois dans la rue. Enfin, on regroupe les infections liées à l'usage intraveineux de la drogue, que ce soit les complications locales ou les complications virales. (7)

Pathologies infectieuses communes	Infections respiratoires Infections cutanées Infections bucco-dentaires Maladies sexuellement transmissibles
Pathologies infectieuses liées au mode de vie du sujet toxicomane	Tuberculose Infections respiratoires Gale Infections cutanées Maladies sexuellement transmissibles Pathologies virales (hépatites, VIH)
Pathologies infectieuses liée à l'usage intraveineux de la drogue	Hépatite B Hépatite C Autres hépatites Infections à VIH Infections à foyers profonds (endocardites, infections cérébrales, méningites)

Tableau II: Principales pathologies infectieuses rencontrées chez les patients toxicomanes hospitalisés. (7)

d. Grossesse et toxicomanie

Il n'existe pas d'estimation nationale du nombre de grossesses de femmes dépendantes à l'héroïne, mais l'on sait que sur les 160 000 à 300 000 consommateurs d'héroïne en France, un tiers sont des femmes dont la majorité est en âge de procréer.
Une grossesse chez une femme héroïno-dépendante est une grossesse à risques multiples. Tout d'abord, ces grossesses sont diagnostiquées tardivement, chez des femmes qui ont souvent un rythme menstruel perturbé.
De plus, les risques de mort subite du nourrisson sont plus importants chez les mères consommant de l'héroïne que dans la population générale.
Le retard de croissance global et la prématurité sont souvent rapportés. Ils ont plusieurs causes : l'action de l'héroïne elle-même mais aussi le mode de vie à risques de la mère dépendante (malnutrition, alcoolisme et tabagisme fréquemment associés entre autres). On compte ainsi 40% d'enfants pesant moins de 2,5 kg parmi les bébés de femmes héroïnomanes.
Le passage de la barrière placentaire des opiacés a des conséquences graves, telles que des lésions cérébrales, une détresse respiratoire, mais surtout un syndrome de sevrage du bébé à la naissance. On estime à près de 80% le nombre de nouveau-nés exposés à l'héroïne qui développent un syndrome de sevrage à la naissance. Il se déclare dans les 72 heures qui suivent l'accouchement et peut avoir une issue fatale s'il est sévère et non traité. Les signes du manque chez le nouveau-né sont nombreux : agitation, cris, rigidité, convulsions, difficulté à s'alimenter, diarrhées, vomissements, hyperpnée avec parfois alcalose respiratoire, sudation, hyperthermie, larmoiements. Ces symptômes peuvent persister jusqu'à deux mois après l'accouchement. (7 5 16)

3. Un problème social

a. Délinquance

On distingue trois types de délinquance imputables aux drogues : L'usage et le trafic de stupéfiants, les délits commis dans le but d'acquérir la drogue, et les délits commis sous l'emprise des drogues. (16) Mais quelque soit le type d'infraction, celle-ci est bien liée à l'usage de drogue, ce qui explique que nous avons cité la délinquance parmi les conséquences de la consommation d'opiacés.

b. Marginalisation

Le problème de la dépendance aux opiacés réside également dans le fait que fréquemment le sujet dépendant se marginalise. Souvent le toxicomane était déjà dans une situation d'échec et de rupture sociale, ce qui l'a poussé à consommer un opiacé, à la recherche d'un certain apaisement. Dans les autres cas, son temps et son énergie étant de plus en plus consacrés à la recherche de drogue, il arrive souvent qu'il perde son emploi, se détache de sa famille et de ses proches. Or l'achat de ces substances coûte cher, et le sujet perd également ses biens personnels, se retrouvant parfois même sans domicile, ce qui enferme le toxicomane dans un cercle vicieux.

C. La prise en charge du patient toxicomane

1. Les MSO au sein des TSO

Il est essentiel de distinguer deux termes : les TSO, ou traitements de substitution des opiacés, et les MSO, ou médicaments de substitution aux opiacés. En effet, les traitements ne se limitent pas à la prescription de médicaments, mais comportent des notions de prise en charge et d'alliance thérapeutique avec le patient. Il est essentiel qu'un patient toxicomane soit pris en charge dans sa globalité, tant sur le point psychologique que physique. De plus, la prise en charge ne doit pas négliger la part de travail de motivation du patient sous traitement de substitution car cela nécessite beaucoup d'efforts de sa part. (12)

2. Le sevrage avant la substitution

a. Le sevrage

Le sevrage est l'action d'arrêter une prise d'une substance ou un comportement ayant entraîné une dépendance. Le sevrage était auparavant la méthode favorisée dans le cas de traitements de toxicomanie, puisque l'arrêt total de consommation de substances est évidemment idéal.

b. Les différents types de sevrage

Il existe différentes « écoles » en ce qui concerne les méthodes médicales de sevrage :

- Le sevrage progressif, qui s'effectue par diminution progressive des doses d'un médicament morphinique (buprénorphine, méthadone, voire morphine) après un temps plus ou moins long de maintenance sous ce traitement.
- Le sevrage immédiat, le plus fréquent, qui consiste à accompagner l'arrêt brutal et total du morphinique par un traitement symptomatique. Les classes de médicaments utilisées sont les anxiolytiques (tels que le bromazépam Lexomil®) pour réduire l'anxiété, les antalgiques (tels que le paracétamol associé au dextropropoxyphène dans Di-antalvic®) et les stimulants des récepteurs α-noradrénergiques (tels que la clonidine Catapressan® hors AMM ou Autorisation de Mise sur le Marché) afin de diminuer les signes du manque.
- Le sevrage rapide par traitement sous anesthésie et naltrexone.

c. Problèmes du sevrage

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 de risques pour le fœtus, ainsi qu'en cas de délabrement physique et/ou psychique. (16)

Quelque soit la procédure de sevrage, en milieu hospitalier ou en ambulatoire, avec ou sans opiacé, et quelque soit la durée du sevrage, l'obtention de l'abstinence pendant la durée du sevrage est d'environ 50%.
De plus, 98% des sevrages sont suivis d'une rechute et 98% des morts par overdose surviennent au sortir d'un sevrage.

Il est aujourd'hui généralement admis que le traitement d'un toxicomane doit s'étendre sur des années et que le sevrage n'en est ni le centre ni même le passage obligé (15).

D. La substitution avant la buprénorphine haut dosage

1. Définition de la substitution

a. Objectifs de la substitution

Il serait utopique de penser enrayer la toxicomanie, mais nous l'avons vu, le toxicomane est un sujet à risque, tant au niveau de sa santé que de son insertion sociale. La substitution consiste à remplacer la substance opiacée à haut risque dont le toxicomane est dépendant (l'héroïne le plus souvent) par un médicament opiacé prescrit au long cours.

Les objectifs sont centrés sur la normalisation du comportement social et la réduction des conséquences de la toxicomanie :

- la diminution voire l'arrêt des prises de drogues illicites, ce qui participe à diminuer les risques de contamination virale ou infectieuse dus à l'utilisation par voie intraveineuse, ainsi qu'à diminuer le risque de décès par overdose.
- l'amélioration de la santé physique, entre autres par l'instauration d'une relation suivie avec un médecin
- la diminution de la criminalité
- l'amélioration de l'insertion sociale et professionnelle.

Les traitements de substitution s'inscrivent donc dans une politique de réduction des risques. (8 17)

b. Définition du produit de substitution

Les pionniers de la substitution ont recherché le produit de substitution « idéal », un produit palliant les signes du manque sans entraîner l'escalade des doses et des fréquences de consommation. Ce produit idéal devrait aussi avoir les caractéristiques suivantes :

- un délai d'action le plus long possible afin de dissocier le geste de la prise et la sensation opiacée ;
- une durée d'action suffisamment longue pour réduire le nombre de prises par jour (une prise par jour si possible) ;
- des sensations opiacées s'installant progressivement et faiblement pour permettre au patient de mener ses activités normalement ;
- un minimum d'effets secondaires, avec une sédation la moins importante possible et un risque de décès par surdosage le plus faible ;
- une forme galénique empêchant un éventuel détournement du produit par voie injectable. (17)

On regroupe sous le terme de « traitements de substitution » deux catégories différentes : les traitements de substitution vrais et les traitements de maintien de l'abstinence.

Le traitement de substitution vrai n'est pas un véritable traitement de la dépendance. Il agit sur les conséquences de la dépendance sans agir sur la dépendance en elle-même. Le patient ressent rapidement ce qu'il ressent avec la substance dont il est dépendant. Le sujet constate une amélioration de sa santé et de son intégration sociale mais reste handicapé par la persistance de la dépendance, avec la nécessité obsédante de consommer.

Le traitement de maintien de l'abstinence réduit suffisamment l'envie et/ou le besoin de consommer pour délivrer le patient de la contrainte de la dépendance sans avoir d'effet de renforcement positif qui entretien l'addiction. (18 17)

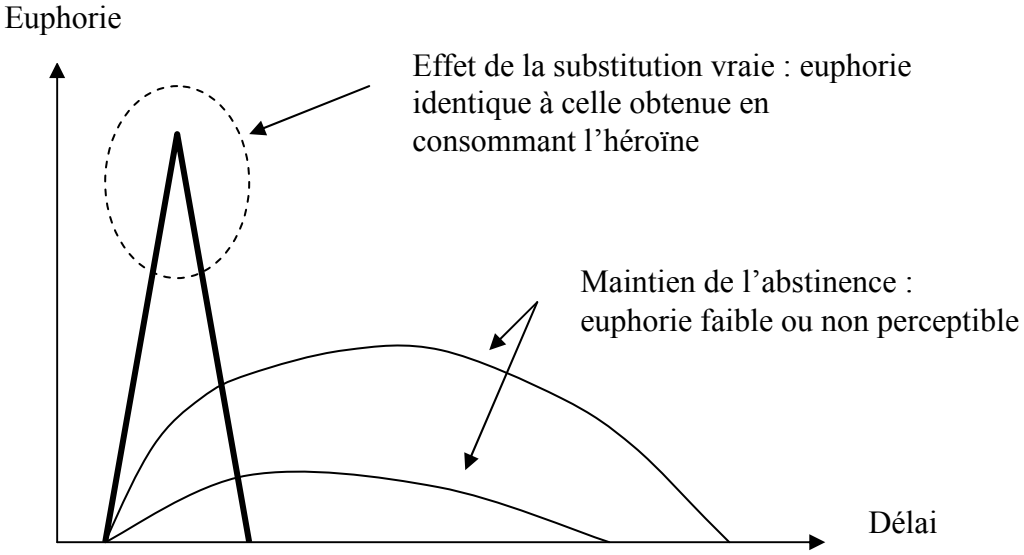


Figure 2: Différence entre les effets psycho-pharmacologiques d'une substitution vraie et d'un traitement de maintien de l'abstinence. (18)

Dans le cas de la dépendance à l'héroïne les médicaments ayant une AMM dans le cadre d'une substitution sont des traitements de maintien de l'abstinence. Néanmoins, l'usage détourné de la buprénorphine par voie intraveineuse la rapproche d'un traitement de substitution vrai.

Traitement de substitution vrai	**Traitement de maintien de l'abstinence**
Pas d'effort ou de contraintes particulières pour le patient	Engagement et effort importants par le patient. Nécessite préalablement d'être dans une démarche visant à arrêter
Conduite addictive inchangée	Conduite addictive supprimée
Expérience euphorique	Pas d'effets euphoriques
Supprime les symptômes de sevrage, sans supprimer l'envie et/ou le besoin de substance	Supprime l'envie et/ou le besoin de substance ainsi que les symptômes de sevrage
Ne modifie pas les autres usages de substances ou les augmente	Réduit les autres usages de substances
Détournement de la morphine ou de la buprénorphine par voie intraveineuse	Buprénorphine sublinguale, méthadone orale

Tableau III: Différences entre traitement de substitution vrai et traitement de maintien de l'abstinence. (18)

Le traitement de substitution doit faire partie intégrante d'un suivi complet du toxicomane, tant au niveau de ses pathologies somatiques, que d'un point de vue psychiatrique.

2. La substitution avant la méthadone

Au début des années 70, lorsque les premiers phénomènes de dépendance aux opiacés sont apparus, la politique française était de fermer les yeux, le faible nombre de personnes concernées et surtout leur marginalisation permettant d'en minimiser les effets. Les toxicomanes tentèrent par eux même de s'auto-substituer, utilisant la soupape de sécurité existant en France : la codéine. On considère qu'à cette époque, 80% des médicaments codéinés, essentiellement Néocodion®, étaient utilisés en auto-substitution par des personnes héroïno-dépendantes. Ainsi, en 1994 en France, les ventes de Néocodion® étaient de un million par mois, et on estimait à 50 000 le nombre de personnes l'utilisant en auto-substitution.
Malgré la réticence d'une majorité des professionnels de l'addiction à l'époque, un certain nombre de médecins, essentiellement des généralistes, prescrivit dans les années 70-80 des sulfates de morphine (Skenan® et Moscontin®) en tant que traitement de substitution à l'héroïne. Ils développèrent ainsi des pratiques de substitution en l'absence de tout cadre légal. Le risque de l'utilisation de ces produits réside dans leur demi-vie courte et dans le risque d'overdose mortelle en cas de mésusage. De plus il ne s'agit alors que d'un traitement de substitution vrai, sans suppression des effets euphoriques ni de la conduite addictive.
Dans ce contexte les pouvoirs publics décidèrent d'expérimenter la substitution par méthadone.
(8 19 20)

3. La méthadone

a. Histoire de la méthadone

La méthadone est un opiacé de synthèse, utilisé en Allemagne à la fin des années 1930 pour pallier au manque de morphine lors de la seconde guerre mondiale. Les Etats-Unis et le Canada sont les premiers à démontrer son intérêt dans le traitement des dépendances aux opiacés et à mettre en place des programmes de traitement par méthadone au début des années 60.
La France mit du temps à développer la méthadone, la prise en charge de la toxicomanie étant un sujet tabou à l'époque. Le principe de l'autruche était préféré, les politiques essayant de s'auto-convaincre et de convaincre la population que tant que l'on n'en parle pas c'est que le problème n'existe pas. De plus, de nombreuse personnes estiment que les toxicomanes doivent se débrouiller seuls pour sortir de la drogue, étant donné qu'ils ont « choisi » d'y entrer.
En 1973, devant des résultats apparemment positifs observés aux Etats-Unis et dans certains pays européens, la France met en place un programme expérimental de substitution par méthadone dans deux hôpitaux parisiens : l'hôpital Fernand Widal et l'hôpital Sainte Anne, ouvrant ainsi 40 places en France.
L'aspect exceptionnel de cette prise en charge va être modifié dans les années 90 avec le développement de l'épidémie du SIDA, et de son importance parmi la population toxicomane. Le problème de santé des toxicomanes devient alors un problème de santé publique, et la substitution prend de l'importance aux yeux de l'état français. Il s'agit alors de protéger la population française du développement du SIDA et d'économiser les dépenses de prise en charge des patients atteints de la maladie.
Ainsi, en 1987, la vente de seringues à l'officine devient libre, et à partir de 1993 des « kits de prévention » sont distribuées par les pharmacies, comme Stéribox®. Des campagnes

d'échange et de récupération des seringues sont également mises en place à cette époque. C'est une réelle révolution, en particulier aux yeux des professionnels de santé, et notamment auprès des pharmaciens. En effet, ces derniers ne sont ni préparés ni formés à la dispensation de ce matériel. Beaucoup trouvent choquant de fournir le toxicomane en seringues « afin de l'aider à se droguer ». Il est pourtant hypocrite de penser que sans cela le toxicomane ne va pas s'injecter de drogue. Avant cela, les usagers de drogue devaient ruser pour obtenir des seringues, prétextant par exemple une grand-mère dibétique en vacances chez eux. Ils réutilisaient donc de nombreuses fois la même seringue et la même aiguille, et se les partageaient entre eux. L'accès libre aux seringues permet donc de les accompagner afin qu'ils agissent en toute sécurité.
En 1990 un nouveau centre devient dispensateur de méthadone (le centre Pierre Nicole à Paris) puis deux autres les rejoignent fin 93-début 94.
En 1994 s'observe une vague de création de centres méthadone, dans toute la France, suivant des directives ministérielles. Ainsi la France passe en deux ans seulement de 3 centres méthadone représentant 52 places à 45 centres pour 1695 places. Les centres pouvant prescrire la méthadone sont des centres spécialisés (CSST, c'est-à-dire centres spécialisés de soins aux toxicomanes) qui ont obtenu un agrément.
Un protocole de prise en charge est signé le 28 septembre 1994 par le président du conseil national de l'ordre des pharmaciens et le président du conseil national de l'ordre des médecins, officialisant l'implication du pharmacien dans la prise en charge des toxicomanes par les médicaments de substitution.

La possibilité de prescription de méthadone est ensuite étendue puisqu'en Janvier 1995 l'agrément n'est plus obligatoire, étendant le droit de prescrire et de délivrer la méthadone à tous les CSST. En Mars 1995 les modalités de prescription de la méthadone sont modifiées, permettant ainsi aux généralistes de renouveler un traitement méthadone instauré par un CSST, sous certaines conditions, et aux pharmacies de ville de la délivrer. A partir de ce moment, la méthadone, plus accessible, se développe en France.
(8 5 19 20)

b. Pharmacologie de la méthadone

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs opiacés, qui agit essentiellement sur les récepteurs μ, c'est-à-dire les récepteurs de la dépendance. Sa demi-vie plasmatique est proche de 24 heures, ce qui permet une prise quotidienne. Ainsi, la méthadone est un bon médicament de substitution puisque ses propriétés permettent une administration quotidienne unique, par voie orale, un maintien de niveaux plasmatiques stables après une administration répétée, sans syndrome de sevrage dans l'intervalle entre deux prises. (8 5 4 20)

c. Modalités de prescription de la méthadone

(4 20)
La méthadone existe sous deux présentations galéniques : sous forme de sirop en récipients unidoses et la méthadone en gélules.

∗ Méthadone sirop

Il s'agit de la première spécialité ayant obtenu une indication officielle dans la substitution aux opiacés avec l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ».

La méthadone est un médicament à prescription restreinte. Il est soumis à une prescription initiale « réservée aux médecins exerçant dans un CSST, ou aux médecins exerçant dans un établissement de santé pour certains cas définis par la circulaire DGS/DHOS n°2002/57 du 30/01/2002 » (32), c'est-à-dire tous sauf ceux appartenant à un service d'accueil ou d'urgences. Son renouvellement ne peut être effectué que par un médecin de CSST ou par un médecin de ville et uniquement suivant les modalités de relais prévues par cette même circulaire.
La prescription, sur ordonnance sécurisée, ne peut excéder 14 jours et la délivrance devra être fractionnée par périodes de 7 jours, la délivrance par le pharmacien de ville pouvant être quotidienne si la prescription le précise.

De plus il s'agit d'un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. Une première analyse urinaire sera effectuée avant la mise en place du traitement, afin de vérifier la réalité de la toxicomanie aux opiacés (vérification de la consommation récente d'opiacés) et l'absence de la prise de méthadone. Cela permet de vérifier qu'il s'agit bien d'une personne dépendante aux opiacés et pas un trafiquant de méthadone, et aussi de contrôler qu'un même patient ne bénéficie pas de deux prescriptions de méthadone. Pendant les trois premiers mois, le patient devra se soumettre à une ou deux analyses urinaires par semaine, puis deux fois par mois. Ces contrôles portent sur la méthadone, les opiacés naturels et/ou synthétiques, l'alcool, la cocaïne, l'amphétamine et les dérivés amphétaminiques, le cannabis et le LSD. Le médecin prescripteur peut également demander la recherche et le dosage de médicaments listés.

Au moment du relais entre le CSST et le médecin de ville choisi par accord entre le patient et le prescripteur initial, l'ordonnance du prescripteur devra mentionner le nom du médecin de ville choisi. Le médecin de ville devra déterminer en accord avec le patient le pharmacien de ville qui délivrera la méthadone, le contacter, et inscrire son nom sur l'ordonnance. (4)

∗ Méthadone gélule

Depuis le mois d'avril 2008 sont commercialisées en France des gélules de méthadone, plus confortables pour le patient. Elles sont réservées aux patients traités depuis au moins un an par le sirop de méthadone, qui reste la forme utilisée à l'instauration de traitement.
Elles ne contiennent ni alcool ni saccharose, contrairement au sirop qui présente en outre un goût amer. Elles renferment un agent gélifiant visant à réduire le risque de détournement par voie intraveineuse.

Seuls les patients stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives, peuvent bénéficier d'un passage à la gélule. La décision de placer le patient sous ce traitement revient aux services hospitaliers et aux CSST. Sur l'ordonnance initiale, valable 6 mois, le nom du médecin traitant et celui du pharmacien, désignés par le patient, doivent être mentionnés. Le renouvellement se fait par le médecin traitant.

De même que pour la forme sirop, une analyse d'urines est effectuée à l'instauration du traitement et lors de chaque renouvellement semestriel de la prescription.

Comme pour tout stupéfiant, la prescription se fait en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. La durée maximale de prescription est de 14 jours. (4)

d. Modalités de délivrance de la méthadone

Le pharmacien assurera la dispensation de la méthadone selon les instructions écrites du prescripteur, soit hebdomadairement si rien n'est précisé, soit quotidiennement si cela est demandé, soit pour 14 jours si le prescripteur indique sur l'ordonnance « à délivrer en une seule fois ». L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. Le chevauchement est interdit.

Jusqu'en mars 2007, le pharmacien devait inscrire en rouge dans l'ordonnancier la date de délivrance, le nom et l'adresse du patient et du médecin, ainsi que le nombre d'unités délivrées, formulé en unité de prise et en toutes lettres. Dorénavant, si le logiciel informatique de gestion intègre toutes ces données dans l'ordonnancier électronique, son édition suffit.
Il doit également porter sur l'ordonnance le tampon de l'officine, le numéro d'ordonnancier, la date d'exécution et le nombre d'unités délivrées.
Lors de la première prescription en ville, le patient doit présenter à la fois la prescription de sortie du CSST et la prescription relais du médecin de ville, indiquant le nom et l'adresse de la pharmacie.
Pour la forme gélule, la dispensation est réalisée sur présentation de la primo-prescription et de l'ordonnance de renouvellement.

La méthadone suit le régime des médicaments stupéfiants, et à ce titre le pharmacien d'officine la commandait jusqu'en mars 2007 à un fournisseur détenteur de l'autorisation en remplissant un bon de carnet à souche à trois volets réservés à cet usage. Depuis, le système de commande des médicaments stupéfiants a été simplifié et la méthadone peut être commandée de la même manière que les autres médicaments, ce qui simplifie la gestion pour le pharmacien.

La méthadone est détenue dans une armoire ou des locaux fermés à clef et ne contenant rien d'autre que des stupéfiants (art R.5175 du CSP, Code de la Santé Publique). Un état mensuel, au minimum, des entrées, sorties et balances sera effectué par le pharmacien, sans blanc ni rature ni surcharge (art R.5176 du CSP). La copie de l'ordonnance après exécution et apposition des mentions doit être conservée pendant 3 ans à l'officine, les anciens bons de stupéfiants, le registre des stupéfiants et l'ordonnancier (écrit à la main ou imprimé) doivent être conservés 10 ans. (4 20 21)

e. Effets indésirables de la méthadone

La méthadone, comme tout molécule active, n'est pas dénuée d'effets secondaires.
Le risque le plus important provient du fait que sa marge thérapeutique est étroite, et des décès par surdose sont possibles, surtout en cas d'association à l'héroïne, à l'alcool et/ ou aux benzodiazépines. Les symptômes du surdosage sont semblables à ceux des autres opiacés : notamment dépression respiratoire, myosis, bradycardie, et hypotension artérielle.
Les effets indésirables les plus fréquents sont l'hypersudation et la constipation.
Les autres effets secondaires sont d'incidence variable et ont tendance à s'atténuer après 6 mois de traitement. (8 5)

f. Place de la méthadone en France

On estime qu'en France en 2005 le nombre de personnes traitées par méthadone se situe entre 14 100 et 20 177 (15).

En pratique, la méthadone est assez contraignante d'accès. En effet, l'obtention d'une prescription nécessite de pouvoir consulter dans un CSST et pose donc un problème en zone rurale ou dans les petites villes. La prescription ne dépasse pas 14 jours, ce qui oblige le patient à consulter très régulièrement, ce qui est parfois difficile, notamment dans cette population souvent marginalisée et en refus de soins.

Le relai auprès d'un médecin généraliste peut aussi poser des soucis, puisque certains médecins refusent de suivre des patients toxicomanes, et également parce que la démarche de prise de contact avec le généraliste par le CSST fait ressentir au patient toxicomane qu'il n'est pas un malade comme les autres. Ce sentiment d'exclusion peut décourager le toxicomane qui a l'impression d'être montré du doigt, mis de côté, blâmé.

Ensuite, la prise en charge particulière du toxicomane à l'officine renforce le ressenti de « malade particulier ». En effet les obligations légales auxquelles contraint le statut de stupéfiant prennent du temps lors de la délivrance ; le seul mot de stupéfiant crée également chez certains pharmaciens une certaine méfiance ainsi qu'un comportement parfois méprisant.

Enfin les patients prenant de la méthadone sirop ont souvent des dosages nécessitant la prise de plusieurs unités par jour pour obtenir la dose prescrite. Or, la méthadone est conditionnée à l'unité, ce qui fait qu'un patient peut avoir un grand nombre de boites à chaque délivrance, ce qui n'est pas très discret. Par exemple, un toxicomane prenant 75 mg de méthadone par jour aura 3 flacons par jour (60+10+5), ce qui fait donc 42 flacons pour une délivrance de 2 semaines.
La forme gélule permet de limiter ce problème, mais nécessite d'avoir auparavant été traité par méthadone pendant au mois un an.

II. DEPUIS LA MISE SUR LE MARCHE DE LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

A. La buprénorphine haut dosage

1. Pharmacologie de la buprénorphine

La buprénorphine est un opiacé de synthèse, agoniste partiel des récepteurs μ et antagoniste des récepteurs κ. D'après le résumé des caractéristiques du produit, « son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ, ce qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants. » (4)

La buprénorphine a des propriétés agoniste-antagoniste. Elle exerce un effet d'antagoniste partiel à faible dose et un effet antagoniste à forte dose, ce qui explique son effet plafond, et même sa courbe dose/réponse en U inversé.
Elle possède une forte affinité aux récepteurs opiacés, ce qui empêche la fixation d'agonistes complets tels que la morphine ou l'héroïne. Cela permet une certaine protection vis-à-vis des overdoses à l'héroïne. Cette protection n'est que partielle puisqu'il s'agit d'un antagonisme compétitif : à une dose suffisante, l'agoniste complet parvient à déplacer la buprénorphine. (5 4)

La buprénorphine est administrée par voie sublinguale, car par voie orale le premier passage hépatique, important, inactive le médicament.
Le pic plasmatique est obtenu environ 90 minutes après administration. Sa demi-vie permet une administration quotidienne.
(4 5)

2. Histoire de la buprénorphine

a. Buprénorphine faiblement dosée : Temgésic®

Découverte dans les années 70, la buprénorphine a été mise sur le marché pour la première fois sous forme injectable pour le traitement de la douleur, en 1978 en Grande-Bretagne et en Irlande. La mise sur le marché en France de la buprénorphine date de 1984. A ce moment, il s'agissait de buprénorphine injectable faiblement dosée, commercialisée sous le nom de Temgésic®.

Ce produit suscita un grand intérêt dans les traitements de substitution dès la fin des années 70. Dans son numéro du 8 février 1980, la revue Science publiait un article de l'équipe du département de psychiatrie de Harvard dont le titre annonçait des conclusions enthousiastes : « La buprénorphine supprime l'usage d'héroïne chez les héroïnodépendants » et indiquaient que, d'après leurs études, « la buprénorphine est plus sûre que la méthadone sur deux points : elle n'induit pas de dépendance physique significative et le risque d'overdose est écarté du fait de ses propriétés antagonistes des opiacés. (...) nos résultats basés sur la mesure directe de l'usage d'héroïne chez des dépendants nous permettent de croire que la buprénorphine est un

instrument pharmacothérapique sûr et de grande efficacité ». Faute d'approbation de la buprénorphine par la Food and Drug Administration dans une indication de substitution, les premières prescriptions « sur le terrain » se feront en Europe.

Le Temgésic® n'existant alors que sous forme injectable, il fut détourné par les toxicomanes. Ainsi le Temgésic® injectable fut réservé en France à l'usage hospitalier. En 1990 Temgésic® est commercialisé sous forme de comprimés à administration sublinguale dosés à 0,2 milligrammes par comprimé. Ce dosage est inadapté à la substitution aux opiacés, puisque la posologie efficace est proche de 8 milligrammes.

b. Buprénorphine haut dosage : Subutex®

Ainsi, la France prend la décision de lancer une présentation hautement dosée. Cette décision est administrative et politique, car ce sont les autorités publiques qui ont fait pression sur le laboratoire pharmaceutique détenteur de la molécule en Europe afin qu'il produise une présentation hautement dosée destinée aux toxicomanes. L'Autorisation de Mise sur le Marché français de cette présentation sur cette indication sera donnée dans un temps record : en 1995, la France est le premier pays au monde à donner une AMM à la buprénorphine haut dosage, adaptée aux traitements de substitution. Le marché est emporté par la marque Schering-Plough, qui commercialisera la buprénorphine haut dosage sous le nom de Subutex®, qui existe en comprimés de 0,4mg, 2mg et 8 mg.

Le Subutex® est commercialisé à partir de février 1996. Ainsi, la distribution de médicaments de substitution acquiert, à côté de celle de seringues stériles et de l'accès aux soins pour les usagers de drogues les plus désocialisés, sa place en tant que moyen indispensable d'une politique efficace de lutte contre le SIDA.
(5 8 22 12)

c. Génériques

Désormais, depuis 2006, il existe également des génériques du Subutex®, commercialisés à ce jour par les laboratoires Mylan et Arrow.

De plus, les laboratoires Mylan ont commercialisé fin 2008 des comprimés de buprénorphine de dosages intermédiaires, afin de favoriser l'observance et de faciliter la prise. En effet, un patient ayant une prescription pour 12mg/j prend généralement un comprimé et demi à 8mg, alors que ceux-ci sont difficilement sécables. L'existence de comprimés dosés à 4 mg (ainsi que 1mg, et 6mg) permet de régler ce problème.

Ces comprimés, contenant du talc, sont plus difficiles à dissoudre et donc souvent refusés par les patients injecteurs. Par contre, étant plus petits, leur prise par voie sublinguale est plus rapide.

3. Effets indésirables de la buprénorphine

Seule la buprénorphine haut dosage sera étudiée ici, les effets de la prise de buprénorphine faiblement dosée étant différents.

a. Dans les conditions normales d'utilisation

Concernant la buprénorphine haut dosage dans le respect des conditions de traitement (sujet dépendant aux opiacés, voie sublinguale, posologie respectée), les effets secondaires sont assez peu nombreux. Ces effets sont ceux des morphiniques, et on les retrouve essentiellement en début de traitement.

Catégorie	Effet indésirable	Fréquence
Affections du système nerveux	Céphalées	6%
	Insomnies	5,4%
	Nervosité	1,6%
	Vertiges	1,6%
Affections du système vasculaire	Hypotension orthostatique	>1%
Affections gastro-intestinales	Constipation	6,7%
	Nausées	2,7%
Troubles généraux	Asthénie	4,6%
	Hypersudation	1,6%

Tableau IV: Principaux effets indésirables du Subutex® dans les conditions recommandées de prise et leurs fréquences respectives
(4 5 22)

Un syndrome de sevrage peut être observé lors de la première administration de Subutex®, du fait de son statut d'agoniste partiel à forte affinité. Ce phénomène s'observe également dans le cas d'une prise de forte dose de Subutex® peu de temps après la prise d'un agoniste complet.

Des cas de cytolyses hépatiques et d'hépatites ictériques d'évolution généralement favorable ont été rapportés. Le rôle éventuel des hépatites C, très fréquentes chez le toxicomane, n'a pas été rapporté. Il est donc assez difficile d'évaluer le rôle de la buprénorphine dans ces hépatites, mais la plus grande prudence est de rigueur.
(4 22)

b. En cas d'usage détourné

Plusieurs décès ont été rapportés chez des usagers de drogue ayant utilisé de façon détournée la buprénorphine, en injection ou par prise orale massive associée à des benzodiazépines. Ainsi, une étude publiée en 2001 sur 117 décès dans lesquels la buprénorphine a été détectée dans le sang montre que seul l'un d'entre eux est survenue en l'absence de toute autre prise de

psychotrope, et il a été attribué à une inhalation trachéo-bronchique. Dans 91 cas de décès, une prise conjointe de benzodiazépine a été mise en évidence.
Les auto-injections de buprénorphine au cours d'un traitement de substitution exposent le sujet à des abcès (chez 31% des injecteurs), des thromboses veineuses (42%), des gonflements des mains (44%) et des avant-bras (26%). (22)

4. Mise en place d'un traitement par buprénorphine haut dosage

a. Bilan préalable

La première consultation permet d'évaluer la situation du patient tant au niveau de sa toxicomanie que de ses pathologies psychiatriques et somatiques.

* Evaluation de la dépendance

La dépendance doit être réelle, puisque l'abus de substance mais sans dépendance ne sera pas traité par un médicament de substitution aux opiacés. De plus, un MSO ne s'impose pas nécessairement si la dépendance est récente et si le lien social est préservé. On peut alors envisager une aide au sevrage par un traitement symptomatique.
Il existe des échelles pour mesurer la sévérité de la dépendance, dont la référence est l'échelle ASI (Addiction Severity Index), longue à mettre en place et rarement utilisée en pratique. On peut également citer le score TMSP, les lettres T, M, S et P étant les initiales de chacun des 4 axes diagnostiques (Toxicomanie, Médical, Socio-personnel, Psychiatrique). Il permet d'évaluer la dépendance et de suivre l'efficacité des traitements de substitution, en notant sur 20 la dépendance et en classant les patients en 4 stades. (8)

Il est important que le médecin pose au patient des questions claires sur sa toxicomanie:
- Les doses, la voie d'administration
- La fréquence des prises
- La durée des troubles
- Le coût des intoxications
- Le nombre et la durée des périodes d'abstinence
- Le degré d'implication dans le milieu des drogues
- La facilité d'approvisionnement
- Les usages associés (médicaments, cocaïne, alcool). (5)

* Evaluation de l'état de santé général

La mise en place d'un traitement de substitution permet de suivre un patient qui, le plus souvent, n'avait pas ou peu accès à un personnel de santé.

Idéalement le médecin tentera de :
- Recueillir les antécédents médicaux-psychologiques personnels et familiaux
- Evaluer les antécédents et le risque suicidaire actuel

- Pratiquer un ECG (Electrocardiogramme)
- Procéder à un examen clinique méticuleux
- Effectuer un bilan sérologique et biologique (sérologies VIH, hépatites B et C, transaminases, hémogramme, etc…)

(17)

Les examens complémentaires ne sont pas toujours réalisés en pratique, et quasiment jamais avant la prescription de buprénorphine, puisque lorsque le toxicomane consulte un médecin il espère en général obtenir une ordonnance immédiatement.

b. Mise en place du traitement en lui-même

Il est nécessaire d'attendre au moins 4 heures après la dernière prise de stupéfiant ou d'attendre les premiers signes d'un manque avant d'administrer la buprénorphine chez un toxicomane non sevré. De même dans le cadre d'un relais méthadone/buprénorphine haut dosage, il sera nécessaire de diminuer préalablement la dose de méthadone au maximum, sans dépasser la dose de 30 mg/jour. Dans le cas contraire, la prise de Subutex® risque d'entraîner un syndrome de sevrage, en raison de son activité antagoniste.

La dose initiale indiquée dans l'AMM est de 0,8 à 4 mg, mais les recommandations de la conférence de consensus de juin 2004 parlent plutôt de 4 à 8mg.
La posologie sera augmentée progressivement jusqu'à la dose optimale répondant aux besoins du patient, de 1 ou 2 mg par paliers de 1 à 3 jours. La dose maximale de 16 mg/jour ne devra pas être dépassée. La posologie de stabilisation est généralement atteinte en 10 à 15 jours. Elle est située entre 8 et 16 mg le plus souvent.

Il est du rôle du pharmacien de rappeler que le Subutex® est administré en une prise quotidienne unique, par voie sublinguale. Le patient doit laisser fondre le comprimé sous la langue pendant 8 à 10 minutes sans le sucer, malgré son goût amer.
La délivrance quotidienne est recommandée en début de traitement. Lorsque le patient est stabilisé, la période de délivrance recommandée est de 7 jours. (17 4)

5. Modalités de prescription de la buprénorphine haut dosage

La buprénorphine haut dosage est commercialisée sous le nom de Subutex® et se présente sous forme de boites de 7 comprimés sublinguaux. Il s'agit de la seconde spécialité après la méthadone à obtenir une indication officielle dans la substitution aux opiacés avec l'indication « traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». (4)

Le Subutex® est sur la liste I des produits toxiques, mais a un statut hybride de médicament assimilé aux stupéfiants.
Il peut être prescrit par tout médecin. Sa prescription se fait sur une ordonnance sécurisée, indiquant en toutes lettres le nombre d'unités par prise, le nombre de prises, le dosage et la durée de prescription. Celle-ci est limitée à 28 jours, et la délivrance sera fractionnée en 7 jours en l'absence de précision du prescripteur. Le renouvellement est interdit. (23)

6. Modalités de délivrance de la buprénorphine haut dosage

Le pharmacien assurera la dispensation du Subutex® selon les instructions écrites du prescripteur, soit hebdomadairement si rien n'est précisé, soit quotidiennement si cela est demandé, soit pour 28 jours si le prescripteur indique sur l'ordonnance « à délivrer en une seule fois ». L'ordonnance ne peut être exécutée dans sa totalité que si elle est présentée dans les trois jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. Le chevauchement est interdit.

A l'officine le Subutex® est rangé avec les autres médicaments.

Le pharmacien doit porter sur l'ordonnance le tampon de l'officine, le numéro d'ordonnancier, la date d'exécution et le nombre d'unités délivrées.
Une copie de l'ordonnance après exécution et apposition des mentions doit être conservée 3 ans à l'officine, classée alphabétiquement par nom de prescripteur et chronologiquement.
(4 23)

7. Arrivée prochaine du Suboxone® ?

Le Suboxone® est un médicament commercialisé depuis 2004 aux Etats-Unis, en Australie et en Finlande. Son arrivée dans les officines françaises était prévue courant 2008, le médicament ayant déjà obtenu son AMM, mais cette date est régulièrement repoussée. Il associe deux principes actifs, la buprénorphine et la naloxone.

La naloxone est un antagoniste des récepteurs morphiniques. Par voie sublinguale, seule la buprénorphine passe dans la circulation générale et exerce son action ; la naloxone, qui est très peu absorbée par cette voie, n'a aucun effet. En revanche, par voie intraveineuse, la naloxone se fixe sur les récepteurs aux opiacés, empêchant la buprénorphine, ou tout autre opiacé présent dans l'organisme, d'agir. Chez un sujet dépendant aux opiacés, l'injection de Suboxone®entraine un syndrome de sevrage dans la demi-heure qui suit.

L'objectif de ce médicament est bien évidemment de remplacer le Subutex® par un équivalent qu'il ne serait pas possible de détourner par voie intraveineuse.

B. Comparaison méthadone/buprénorphine haut dosage

1. Caractéristiques des deux médicaments

Le tableau de la page suivante récapitule les caractéristiques de la méthadone en sirop et du Subutex® et ses génériques. Nous n'avons pas jugé nécessaire d'ajouter une colonne concernant la méthadone en gélules étant donné que le passage par méthadone en sirop est nécessaire, et que leurs caractéristiques sont assez proches. (5 17 4 18)

DCI	Méthadone	Buprénorphine
Nom commercial	Méthadone AP-HP®	Subutex® Existence de génériques (Arrow, Mylan)
Forme galénique	Sirop en flacons unidose Le sirop ne peut être injecté	Comprimé sublingual en boite de 7 Peut être injecté ou sniffé
Excipients	Sucre (pas chez diabétique), alcool (risque avec médicaments à effet antabuse)	
Mode d'action	Agoniste des récepteurs opiacés	Agoniste-antagoniste des récepteurs opiacés
Indication	Traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique	
Pharmacocinétique	Variations inter-individuelles importantes : dosage plasmatique si nécessaire	Peu de variations d'un sujet à l'autre
Satisfaction du patient	Meilleure satisfaction ; moins d'anxiété	Moindre satisfaction (risque de consommations associées)
Posologie moyenne d'entretien	60 à 100 mg/jour	8 à 16 mg/jour
Effets indésirables	En début de traitement : Euphorie, constipation, céphalées, hypersudation, nausées, vomissements, insomnie, vertiges, somnolence, troubles de la libido. En entretien : constipation, hypersudation, insomnies, nausées, troubles de la libido.	Constipation, céphalées, hypersudation, nausées, vomissements, insomnie, vertiges, somnolence, hypotension artérielle, nervosité, asthénie. Risque de dépression respiratoire surtout en cas s'injection ou d'association aux benzodiazépines Des cas d'atteinte hépatique ont été rapportés
Contre-indications	- Allergie à la méthadone - Enfant de moins de 15 ans - Insuffisance respiratoire sévère	- Allergie à la buprénorphine - Enfant de moins de 15 ans - Insuffisance respiratoire sévère - Insuffisance hépatique sévère - Intoxication alcoolique aiguë, delirium tremens.
Interactions médicamenteuses	- Alcool - Dépresseurs du système nerveux central - IMAO - Inhibiteurs enzymatiques (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, cimétidine) - Inducteurs enzymatiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne rifampicine, antirétroviraux…)	- Alcool - Benzodiazépines (décès par dépression respiratoire) - Dépresseurs du système nerveux central - IMAO - Inhibiteurs enzymatiques (surveillance avec inhibiteurs de la protéase du VIH et les antifongiques azolés) - Inducteurs enzymatiques (surveillance avec phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne rifampicine…)
Dangerosité	Risque de surdose mortelle Surdosage accidentel (enfant)	Moindre risque de surdose (sauf interaction)
Dépendance induite	Plus faible que morphine	Au moins aussi forte que morphine
Equivalence posologique	60 mg méthadone ≈ 8 mg buprénorphine	
Prix journalier	1,92 € pour 60 mg/jour	3,46 € pour 8 mg/jour

Tableau V: Comparaison de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage.

2. Au niveau des modalités de prescription et de délivrance

	Méthadone®	**Subutex®**
Liste	Stupéfiant	Liste I assimilé aux stupéfiants
Prescripteur initial	Médecin de CSST ou d'un établissement de santé	Tout médecin
Ordonnance	Sécurisée	
Libellé	En toutes lettres (posologie, nombre d'unités de prise, durée)	
Nom et adresse de l'officine	Obligatoire	Désormais obligatoire pour prise en charge par l'assurance maladie
Durée maximale de prescription	14 jours	28 jours
Fractionnement	7 jours sauf indication	
Renouvellement	Interdit	
Déconditionnement	Si présentation après plus de 3 jours	
Chevauchement	Interdit sauf mention expresse du prescripteur	
Comptabilité sur registre	Oui : registre des stupéfiants	Non
Conservation à l'officine	Armoire ou local fermé à clef	Avec les autres médicaments
Documents à conserver	Photocopie d'ordonnance pendant 3 ans Ordonnancier pendant 10 ans Registre des stupéfiants pendant 10 ans	Photocopie d'ordonnance pendant 3 ans Ordonnancier pendant 10 ans
Surveillance pendant le traitement	Oui (analyses urinaires)	Non

Tableau VI: Réglementation comparée de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage. (4 21 23 17)

3. Diffusion en France de Méthadone AP-HP® et de Subutex®

La buprénorphine haut dosage possède une plus grande sécurité d'usage, par son plus faible risque de surdosage, hormis en cas de mésusage (association aux benzodiazépines et injection par voie intraveineuse), ce qui explique la différence de cadre réglementaire. Ces deux médicaments ayant la même indication, le choix devrait se faire en fonction des caractéristiques propres au médicament, par exemple préférer la méthadone en cas de risque d'injection. Finalement, ce choix est déterminé par le cadre réglementaire, essentiellement par le statut du médecin prescripteur. Ainsi on observe que la buprénorphine haut dosage est prescrite en première intention en ville pour tous les patients, quelque soit leur degré de pharmacodépendance, leur modalité d'usage de l'héroïne, les pathologies physiques et psychologiques associées, et leur situation socio-professionnelle. Au contraire la méthadone, lorsqu'elle est prescrite, ne l'est souvent qu'en seconde intention après une longue période de traitement inefficace par buprénorphine haut dosage, ou lorsque le patient n'arrive pas à renoncer aux injections. L'OFDT estime qu'en 2005 le nombre de patients sous traitement par buprénorphine haut dosage se situe entre 75 000 et 87 300, contre 14 100 à 20 200 patients sous traitement par méthadone. (17 20 15)

C. Intérêt des traitements de substitution

1. Diminution voire arrêt de la consommation de drogues illicites

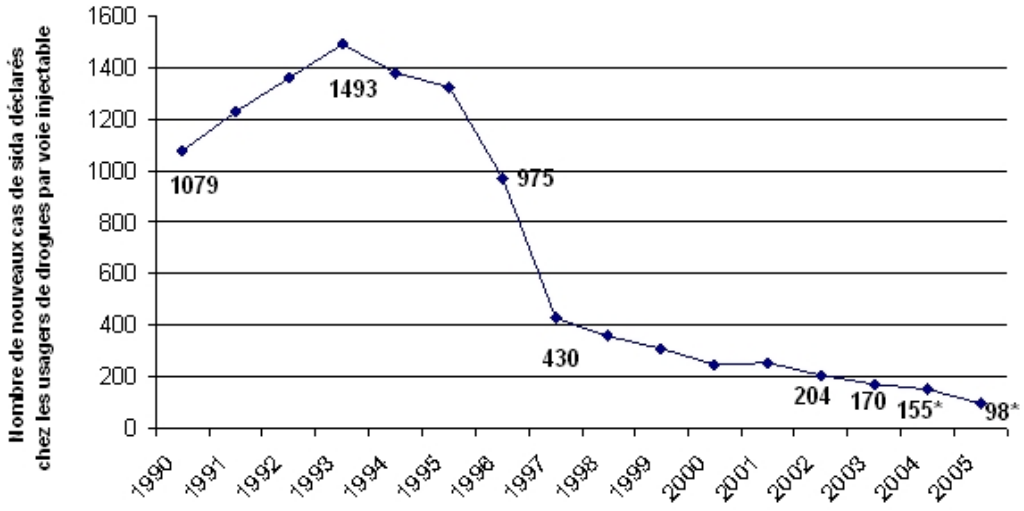
L'intérêt premier des traitements de substitution est évidemment l'arrêt ou au moins la diminution de la consommation de drogues illicites. Cela est difficile à chiffrer. L'enquête Subtares, concernant 300 patients dépendants à l'héroïne depuis plus de 8 ans, indique qu'un an après la mise en place d'un traitement par buprénorphine haut dosage 57 à 81% des patients (selon les médecins) avaient déclaré avoir arrêté la prise d'héroïne. (22)

De plus, depuis la mise en place des traitements de substitution en France, les pratiques d'injection intraveineuse de l'héroïne ont nettement diminué. En 1995 la proportion d'injecteurs parmi les personnes dépendantes aux opiacés était évaluée entre 70 et 80% ; en 2003, elle serait de 14 à 20% seulement. (20) Cette diminution est bien entendu à mettre en relation directe avec la mise sur le marché des traitements de substitution aux opiacés.

2. Réduction de la transmission de maladies virales

La mise en place de médicaments de substitution aux opiacés a été accélérée par l'épidémie de SIDA. Il est donc logique d'en contrôler l'impact sur la transmission du SIDA, ou plus largement des maladies virales.

Cinq enquêtes françaises de portée nationale ont montré que la prévalence de la séropositivité au VIH parmi les usagers de drogue avait diminué, passant de 30 à 40 % entre 1988 et 1993 à 10 à 15 % entre 1999 et 2003. Elle serait de 12 % en 2004. Il semble abusif d'attribuer cette baisse uniquement aux traitements de substitution, car d'autres facteurs ont leur importance : l'accès facilité aux seringues stérile, les messages de prévention vis-à-vis des partages de seringues et du matériel d'injection. Néanmoins, la Méthadone® et le Subutex® ont contribué à cette baisse. (22 15)



* : Données provisoires non redressées
[Source : Système de surveillance du Sida, Institut National de Veille Sanitaire (InVS)]

Figure 3: Évolution du nombre de nouveaux cas de sida liés à l'usage de drogues par voie veineuse depuis 1990 (15)

La prévalence du virus de l'hépatite C, elle, n'a pas significativement évolué.

Il faut tout de même noter que le suivi des patients sous traitement de substitution permet un meilleur accès au système de soins, et donc aux traitements de l'hépatite C et du SIDA, améliorant l'état de santé et prolongeant la durée de vie. (22 20)

3. Réduction des overdoses

Les décès par surdoses portés à la connaissance des services de police ou des unités de gendarmerie nationale sont recensés par l'OCRTIS (Office Central de Répression du Trafic de Stupéfiants). Le nombre de décès par surdose à l'héroïne est en diminution constante depuis 1994, passant de 505 en 1994 à 23 en 2004. L'essentiel de cette baisse intervient entre 1994 et 1999. Il semble que le principal facteur à l'origine de cette évolution soit le développement massif des traitements de substitution durant ces années. (15)

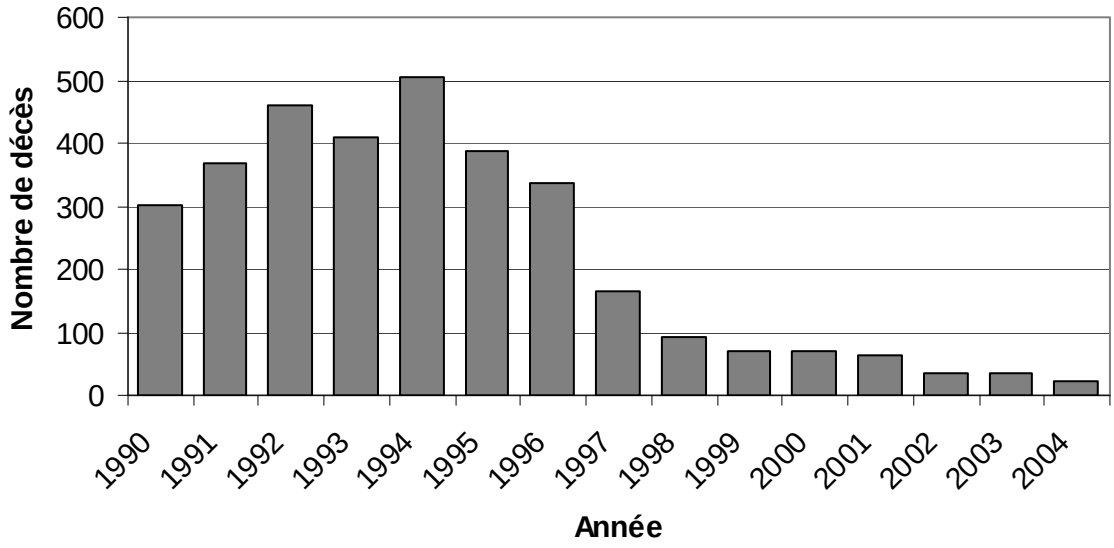


Figure 4: Evolution du nombre de décès par surdose liés à l'héroïne depuis 1990 (15)

4. Amélioration des grossesses

Le taux de prématurité chez les nouveau-nés de mère dépendante aux opiacés est passé de 30% avant les traitements de substitution à 12% aujourd'hui. Les études de suivi de grossesses concernent essentiellement la méthadone, mais la buprénorphine a également démontré son efficacité en termes de réduction des complications maternelles, ainsi que de la morbidité et de la mortalité néo-natale. (20 22)

5. Réduction de la délinquance et réinsertion sociale

La délinquance en lien direct avec l'héroïne a nettement diminué depuis la mise sur le marché de Méthadone® et Subutex®. Si l'on pend en compte les interpellations pour usage d'héroïne, elles ont fortement baissé depuis 1994-1995, passant de plus de 13 000 durant ces années à un peu moins de 4 500 en 2005 d'après l'OCRTIS. Pour ce qui est de l'ensemble des infractions à la législation sur les stupéfiants, leur nombre est passé, concernant l'héroïne, de près de 17 000 infractions en 1995 à 6 600 en 2005. (15 12)

L'amélioration de la situation sociale n'est pas discutable, même si son ampleur est variable selon les auteurs. D'après l'étude de cohorte Spesub concernant la buprénorphine haut dosage, le nombre de personnes en logement instable est passé de 5 à 11 % et le nombre de personnes ayant une activité professionnelle permanente de 41 à 52 %. La conférence de consensus de Juin 2004 parle d'une amélioration de la situation sociale chez la moitié des patients traités. (22 17)

Une étude de 1991 à Baltimore, Philadelphie et New York a montré que les programmes de substitution à la méthadone dans ces villes correspondaient à une réduction des crimes de 71% chez les participants. Les patients en traitement pour six ans ou plus avaient la plus faible incidence de crime. (24)

PARTIE II : LES LIMITES DE LA SUBSTITUTION PAR BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

I. UNE CONSTATATION : L'AMPLEUR DU PHENOMENE

A. Les prescriptions en France

1. Estimation du nombre de personnes sous prescription de buprénorphine haut dosage

L'évaluation du nombre de personnes bénéficiant de prescriptions n'est pas aisée. En effet, elle peut se faire à partir de deux données : la première se fait à partir des quantités vendues en un an, la seconde est l'extrapolation des données de l'assurance maladie, pour les prescriptions soumises à un remboursement. Il ne s'agit que d'estimations, car aucune des deux méthodes ne donne chiffres justes.

a. Estimation à partir des quantités vendues en un an

L'estimation du nombre de personnes sous buprénorphine peut se faire à partir des quantités vendues en un an en officine. Ces données sont fournies par le système SIAMOIS (système d'information sur l'accessibilité au matériel officinal d'injection et à la substitution) développé par l'Institut de veille sanitaire. Il faut rapporter ce nombre de « boites » à un nombre de patients. Pour cela il est nécessaire de connaître la dose moyenne prescrite, et c'est là qu'un problème se pose. En effet, c'est habituellement la dose de 8 mg par jour qui est utilisée. (25) Cependant plusieurs études récentes laissent penser que la dose moyenne quotidiennement consommée serait supérieure à 8 mg. L'enquête intitulée « Approche régionale de la substitution aux opiacés », réalisée entre 1999 et 2002 estime la dose moyenne réellement consommée à 9,4 mg par jour. (26) Ces doses moyennes sont faussées par les sujets « dealers » qui ne consomment pas, mais revendent la BHD.

Pour calculer le nombre de personnes sous buprénorphine haut dosage à partir des quantités vendues, il faut faire ce calcul :

$$\text{Nombre de patients traités} = \frac{\text{Quantités vendues en un an (en mg)}}{\text{365 (jours) * dose quotidienne moyenne (mg/jour)}}$$

Pour calculer les quantités vendues en un an, il suffit d'additionner le nombre de boites de chaque dosage, pondéré du dosage correspondant, le tout multiplié par 7 puisqu'il y a 7 comprimés par boite.

Ainsi, avec une dose moyenne de 8 mg, le résultat est de 85 500 patients recevant un traitement de buprénorphine haut dosage en 2003; avec une dose moyenne de 9,4 mg ce nombre passe à 71 800 personnes. On obtient ainsi une hypothèse haute et une hypothèse basse. (25) De la même façon, sur les données de 2005 on obtient une hypothèse haute à 87 253 et une hypothèse basse à 75 087 personnes.

Le nombre de personnes ayant accès à un traitement de substitution, qu'il s'agisse de Subutex® ou de méthadone, est en constante progression depuis 1996.

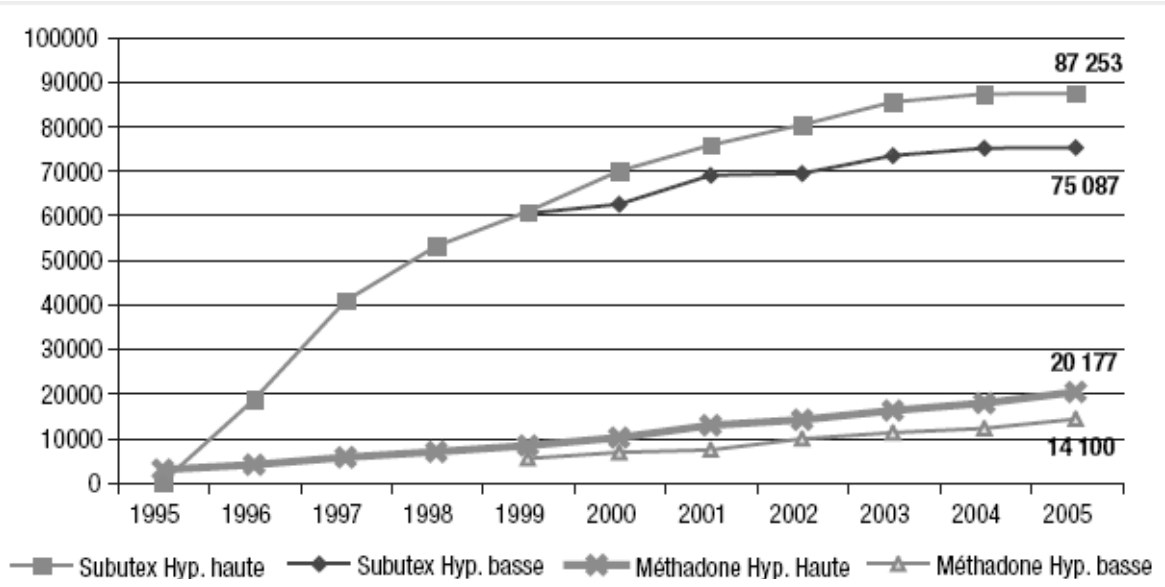


Figure 5: Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution en France entre 1995 et 2005. (15)

b. Estimation à partir des remboursements

Une étude a été réalisée au dernier trimestre 2000 par le régime général d'assurance maladie, portant sur l'ensemble de ses bénéficiaires, soit 45,1 millions de personnes, afin d'évaluer la prise en charge médicale des toxicomanes par les traitements de substitution aux opiacés. Dans cette population, 63 393 personnes ont été remboursées pour une prescription de buprénorphine haut dosage. (27) En considérant la proportion de français affiliés au régime général, on peut extrapoler ce nombre à l'ensemble de la population française. Cela permet d'estimer à environ 79 000 le nombre de personnes ayant reçu une prescription de buprénorphine haut dosage. (25) Cette valeur est bien comprise entre la valeur haute et la valeur basse calculées à partir des quantités vendues.

2. Les prescripteurs de buprénorphine haut dosage

De plus en plus de médecins prescrivent des traitements de substitution aux opiacés. Ainsi, on peut estimer en 2002 que 35 % généralistes ont prescrit un traitement de substitution dans les 6 derniers mois. Certains médecins sont très actifs puisque 20 % des médecins assurent près des trois quarts des prises en charge. (28)

Néanmoins la part de médecins généralistes qui prescrivent ce type de traitement est variable selon les régions françaises.

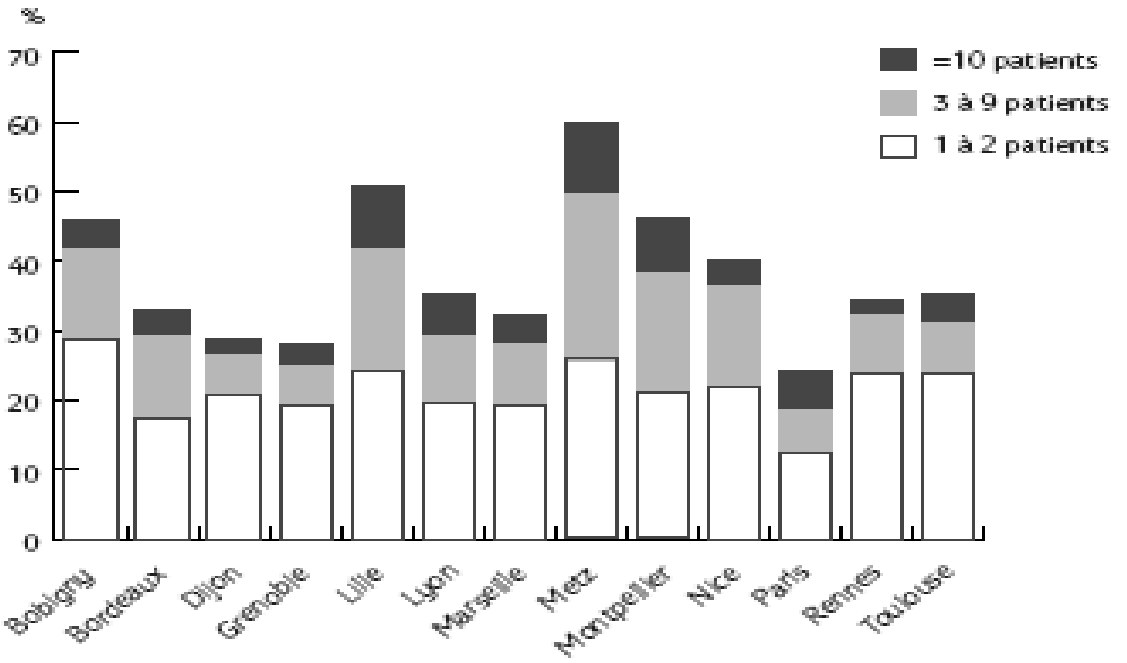


Figure 6: Pourcentage des médecins généralistes ayant prescrit un traitement de substitution (Subutex® ou méthadone) au deuxième semestre 2002. (26)

3. Disparités de la prise en charge par buprénorphine haut dosage

On constate une grande disparité au niveau de la proportion de personnes prises en charge par un traitement par buprénorphine haut dosage, ainsi que des quantités délivrées. Cela exprime à la fois une différence des habitudes de prescription et de points de vue sur les traitements de substitution, et un taux de mésusages différents selon les régions.

La Lorraine est la 2e région française délivrant le plus de Subutex® par nombre d'habitants , avec un peu plus de 70 boites par an pour 100 habitants âgés de 20 à 39 ans en 2006, la moyenne française étant de 36,3.

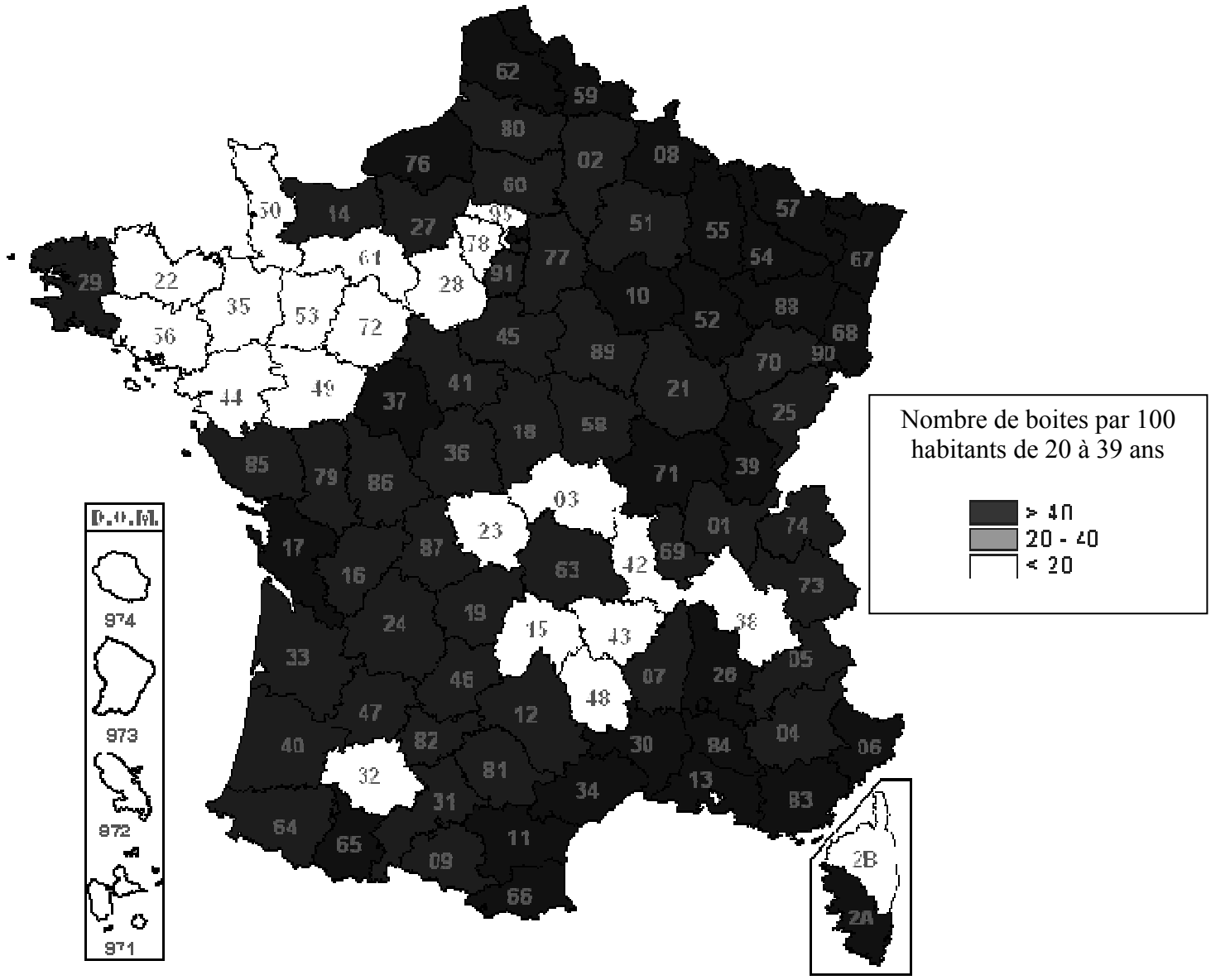


Figure 7: Ventes de Subutex® en France en fonction du nombre d'habitants de 20 à 39 ans en 2006 (15)

B. Les différentes populations recevant du Subutex®

1. Profil des personnes prises en charge pour une dépendance aux opiacés

Caractéristique étudiée	Résultat
Age moyen	31,5 ans
% de moins de 25 ans	13%
% d'hommes	76%
% de personnes adressées par la justice	6%
% de personnes ayant un emploi	39%
% d'élèves et étudiants	2%
% de personnes recevant le RMI	31%
% de personnes consommant également de la cocaïne	18%
% de personnes sous traitement de substitution	75%
% de personnes ayant utilisé la voie intraveineuse (actuellement ou ultérieurement)	73%
% de personnes ayant utilisé la voie IV au cours des 30 derniers jours	19%

Tableau VII : Profil des prises en charges liées aux opiacés en novembre 1999. (28)

2. Différents types de « consommateurs » de Subutex®

On peut identifier plusieurs populations de consommateurs de buprénorphine haut dosage, quantifiables par les données de l'assurance maladie et des estimations faites à partir de l'enquête de 2002 portant sur 13 CPAM :

- Les patients inscrits dans une démarche de traitement par buprénorphine, dans le cadre d'un suivi médical ;
- Les patients recevant des prescriptions de produits de substitution de manière irrégulière, les « intermittents de la substitution » ;
- Les consommateurs hors prescription.

Le nombre de patients ayant reçu au moins une prescription en 2002 s'élève à 79 000. On estime que 6 % de ces personnes, recevant plus de 32 mg par jour, exercent une activité de revente importante, ce qui fait 5 000 trafiquants. Le nombre de personnes recevant des prescriptions irrégulières serait d'au moins 22 000, il reste donc 52 000 patients engagés durablement dans un traitement. Les consommateurs ne recevant aucune prescription ne sont pas dénombrables, la seule information disponible est qu'au moins 4 000 personnes ayant consommé de la buprénorphine haut dosage sans aucune prescription médicale au cours du mois écoulé fréquentent des structures d'accueil de bas seuil. (25 27 26)

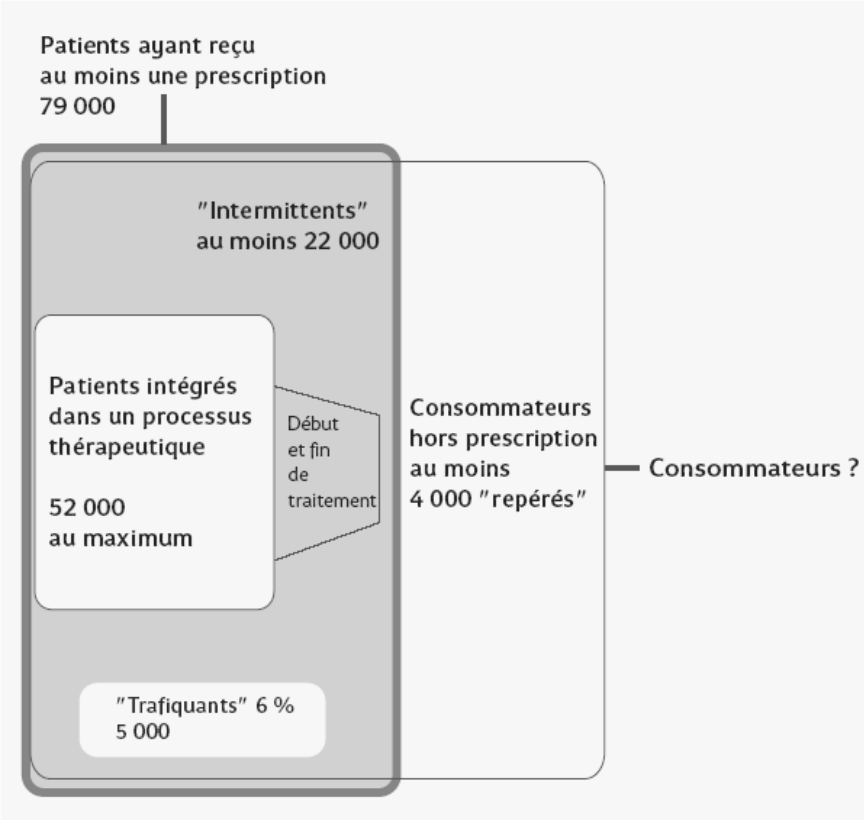


Figure 8 : Les différentes populations recevant du Subutex®. (25)

C. Les problèmes engendrés par le Subutex®

En parallèle des effets bénéfiques, le développement massif des traitements de substitution à la fin des années 1990 s'est accompagné de l'observation de conséquences indésirables. Ces dernières sont presque exclusivement rapportées à propos de la buprénorphine haut dosage en raison non pas des caractéristiques propres à ce produit mais de son cadre de prescription particulièrement souple. (25) On peut les classer en deux grandes catégories : les « simples difficultés » et les mésusages.

Les difficultés liées au traitement par buprénorphine haut dosage sont tout d'abord un problème de suivi du patient traité, caractéristique des populations toxicomanes. De plus la buprénorphine crée, elle aussi, un phénomène de dépendance, et on remplace donc une dépendance par une autre, un usage de drogue illicite par un usage de « drogue licite ». Ce phénomène s'accompagne aussi régulièrement d'associations à d'autres produits psychotropes licites, notamment les benzodiazépines, association qui pose problème entre autres du fait du risque de décès qu'elle engendre. Enfin, le patient recevant un traitement par buprénorphine haut dosage n'est pas à l'abri d'une rechute, et celles-ci sont nombreuses.

Les mésusages regroupent tous les usages non conformes à l'usage prévu, qu'il s'agisse du détournement des prescriptions, de l'auto-substitution, de l'usage non sublingual ou encore de la toxicomanie à la buprénorphine.

II. LES DIFFICULTES LIEES AU TRAITEMENT PAR BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

A. Une différence de point de vue

Il faut d'abord noter une différence de point de vue énorme en ce qui concerne les traitements de substitution aux opiacés. De l'avis de tous, l'objectif final idéal de la substitution est l'abstinence totale, autant des produits illicites que des produits licites, incluant donc l'arrêt de la substitution. Néanmoins on peut observer deux « camps ». Schématiquement, on rencontre d'un coté ceux qui estiment que seule l'abstinence totale est un aboutissement convenable. De l'autre, on retrouve ceux qui pensent que l'objectif principal est la réduction des risques, et pour lesquels un sujet qui ne consomme plus de drogues illicites et s'est réinséré socialement, même s'il est toujours sous traitement de substitution, a réussi. Cette séparation en deux groupes, et les objectifs qu'ils poursuivent sont bien évidemment caricaturaux, mais cela permet de mieux comprendre les avis divergents en ce qui concerne la politique de substitution en France, que ce soit au niveau médical, social, ou législatif.

B. Problème de suivi

Nous l'avons vu, l'accès à la buprénorphine haut dosage est bien plus simple que celui à la méthadone, ce qui permet à une grande part de la population de pouvoir être traitée. Le revers de la médaille, entre autres, est que le patient toxicomane, qui n'est pas contraint à être suivi par un seul médecin, n'aura aucun mal à aller chez un prescripteur différent chaque mois pour obtenir son traitement. Cela rend difficile le suivi par un généraliste, lorsqu'un patient vient consulter de façon épisodique. Or, l'un des intérêts des traitements de substitution est de pouvoir donner un accès aux soins à cette population, très peu médicalisée. Le fait de ne pas interdire le nomadisme de ces patients empêche cet aspect positif de la substitution de fonctionner. De plus, le succès du traitement est lié à la relation de confiance qui s'établit entre le patient et le médecin, mais aussi avec le pharmacien qui peut apporter son aide notamment en signalant au prescripteur de buprénorphine d'éventuelles prescriptions associées. Lorsque le patient consulte plusieurs médecins (et pharmacies), cette relation ne peut pas s'établir.

C. Dépendance à la buprénorphine haut dosage

L'existence d'une dépendance physique à la buprénorphine a longtemps été sous-estimée, puisque les scientifiques pensèrent pendant les premières années que la buprénorphine ne créait pas de dépendance. Mais dès la fin des années 80, un phénomène de sevrage de type opiacé est décrit pour la buprénorphine, avec une agitation, troubles du sommeil, douleurs musculaires et craving. (12) Ainsi, en 1989 déjà, le groupe d'experts de l'OMS recommandait d'inscrire la buprénorphine dans la classe III des substances psychotropes.

Les usagers de buprénorphine haut dosage la décrivent comme un produit engendrant une forte dépendance, plus forte en tout cas que l'héroïne, dont il est très difficile de sortir. Ainsi, comme l'explique une infirmière appartenant au dispositif TREND (Tendances récentes et nouvelles drogues), «l'image la plus fréquente du Subutex® est celle d'une drogue, d'un produit dangereux, dont on devient dépendant. Elle est donc négative, d'autant que la notion de plaisir est quasiment absente. Les toxicomanes ont assez peur du Subutex® ; c'est un produit dont on est accro. Pour s'en débarrasser il faut des mois et des mois ; c'est un traitement long et lourd. Ils en ont assez peur. Certains estiment qu'il n'y a pas assez de suivi et qu'il est trop facile de s'en procurer. De ce fait, certain demandent à être passées sous méthadone, et ça, de plus en plus. » (3)

Ainsi, arrêter un traitement par buprénorphine haut dosage n'est pas évident, et s'accompagne d'un risque important de rechute. La posologie doit être réduite de façon très progressive. Cela peut prendre de nombreux mois, voire plusieurs années. (4)

D. Rechutes

Il s'agit de personnes ayant été, pendant un temps assez long, totalement abstinents aux opiacés, et qui reprennent une consommation de drogue, en général l'héroïne. Le taux de rechute est difficile à évaluer. Néanmoins, on sait qu'il s'agit d'une difficulté souvent rencontrée dans les dépendances en général, et la dépendance aux opiacés n'échappe pas à ce problème. Les rechutes sont souvent dues à un état psychologique fragile et à un environnement de personnes elles-mêmes dépendantes dont l'abstinent n'a pas réussi à se détacher.

E. Non abstinence aux opiacés

C'est le problème de fond de tout traitement de substitution ou sevrage à une dépendance. Il est souvent difficile pour la personne dépendante aux opiacés de stopper totalement sa consommation de drogue. Le taux de sujets suivis pour un TSO mais continuant à se droguer n'a été évalué par aucune étude. En effet, on ne peut se fier qu'aux déclarations des patients, qui ne sont pas systématiquement honnêtes quant à leur non-abstinence.

F. Associations aux benzodiazépines

1. Associations aux psychotropes en général

On observe chez les patients traités par buprénorphine haut dosage une consommation fréquente d'autres produits psychoactifs en parallèle au traitement. Les psychotropes regroupent les hypnotiques (ou somnifères), les anxiolytiques (ou tranquillisants), les antidépresseurs et les neuroleptiques (ou antipsychotiques).

Les produits les plus souvent rencontrés sont les médicaments de la classe des benzodiazépines, dont les plus fréquents sont le clorazépate dipotassique (Tranxène®), le flunitrazépam (Rohypnol®), le diazépam (Valium®) et le bromazépam (Lexomil®), les molécules apparentées aux benzodiazépines comme le zopiclone (Imovane®, hypnotique) et le zolpidem (Stilnox®, hypnotique), et le trihexyphénidyle (Artane®, anticholinergique antiparkinsonien).

L'enquête portant sur 13 CPAM de France montre que 47 % des patients sous buprénorphine haut dosage reçoivent des médicaments psychotropes associés, avec une moyenne de 1,6 médicaments par patient. Cette valeur est proche de celle observée pour la méthadone pour la même population, qui est de 49% pour 1,5 médicaments par patient. (26) Les niveaux de prescription sont très supérieurs aux taux de prescription en population générale.

On observe que les patients sous buprénorphine qui ont également des prescriptions de psychotropes sont plus âgés, et que les femmes y ont plus souvent recours que les hommes. (4)

2. Associations aux benzodiazépines en particulier

L'association fréquente aux benzodiazépines pose problème, puisque, nous l'avons vu, elle expose à un risque de décès par dépression respiratoire.

Lexomil®	15 %
Rohypnol®	13 %
Imovane®	8 %
Tranxène®	8 %
Stilnox®	7 %
Valium® 10 mg	4 %
Autres benzodiazépines	20 %
Ensemble	47 %

Tableau VIII: Part des personnes sous buprénorphine haut dosage recevant une benzodiazépine associée parmi les assurés de 13 CPAM de France au second trimestre 2002. (Les valeurs regroupent les quantités du princeps et de ses génériques éventuels) (26)

Cette pratique ne concerne pas seulement les patients, car ces prescriptions associées ne sont pas obtenues uniquement par nomadisme. Une enquête réalisée sur les assurés de l'assurance maladie des Bouches-du-Rhône en 1999 montre que 56 % des médecins qui prescrivent de la buprénorphine haut dosage prescrivent conjointement des benzodiazépines. (29)

Les benzodiazépines sont utilisées dans les mêmes indications que celles des personnes non dépendantes : anxiété, angoisse, insomnie. En effet, ces troubles persistent même avec un traitement de substitution bien équilibré. De plus, clorazépate dipotassique (Tranxène®, surtout 50 mg) et flunitrazépam (Rohypnol®) sont utilisés par le toxicomane comme des produits de « défonce », pour atténuer les signes de manque aux opiacés, gérer la « descente » après consommation de produits stimulants ou hallucinogènes, et pour leur effet de desinhibition accompagné d'un sentiment d'invincibilité.

Il est ainsi difficile pour un médecin face à un patient sous traitement de substitution de trouver une solution en cas d'anxiété ou d'insomnie. Il n'est pas possible de ne rien lui prescrire car le sujet toxicomane angoissé ou qui n'arrive pas à s'endormir sera tenté de choisir une solution de facilité qu'il connaît bien : l'héroïne. Un traitement calmant est donc indispensable en association au médicament de substitution afin d'éviter toute rechute. Or les alternatives aux benzodiazépines sont souvent insuffisamment efficaces, surtout chez des sujets dont l'organisme peut être habitué à ce genre de produits. Le médecin est ainsi contraint dans certains cas à prescrire des benzodiazépines malgré le risque encouru.

La prescription de benzodiazépines associées à la buprénorphine pose donc un double problème : une polytoxicomanie et des risques de décès.
.

III. LES MESUSAGES DE BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

A. Les différents types de mésusages de buprénorphine haut dosage

Selon que l'usage de buprénorphine haut dosage est thérapeutique ou non, et qu'il y a prescription ou non, on distingue l'usage conforme à l'utilisation prévue et les mésusages. On distingue donc plusieurs types de mésusages :

- L'auto-substitution : le sujet dépendant aux opiacés utilise la buprénorphine haut dosage comme produit de substitution total ou partiel à une consommation antérieure d'héroïne, mais sans prescription médicale ;

- L'usage toxicomaniaque, où la buprénorphine est consommée comme une drogue. On distingue deux cas :

L'usage toxicomaniaque chez un sujet préalablement dépendant à un opiacé ;
L'usage toxicomaniaque chez un sujet pour lequel la buprénorphine haut dosage est le premier opiacé consommé (primo-consommation) ou le premier à l'origine d'une dépendance (primo-dépendance) : on parle d'usage non substitutif.

- L'administration par une autre voie que sublinguale de la buprénorphine haut dosage, que ce soit dans un protocole médical ou en dehors ;

- La prise de doses inappropriées ;

- Le trafic.

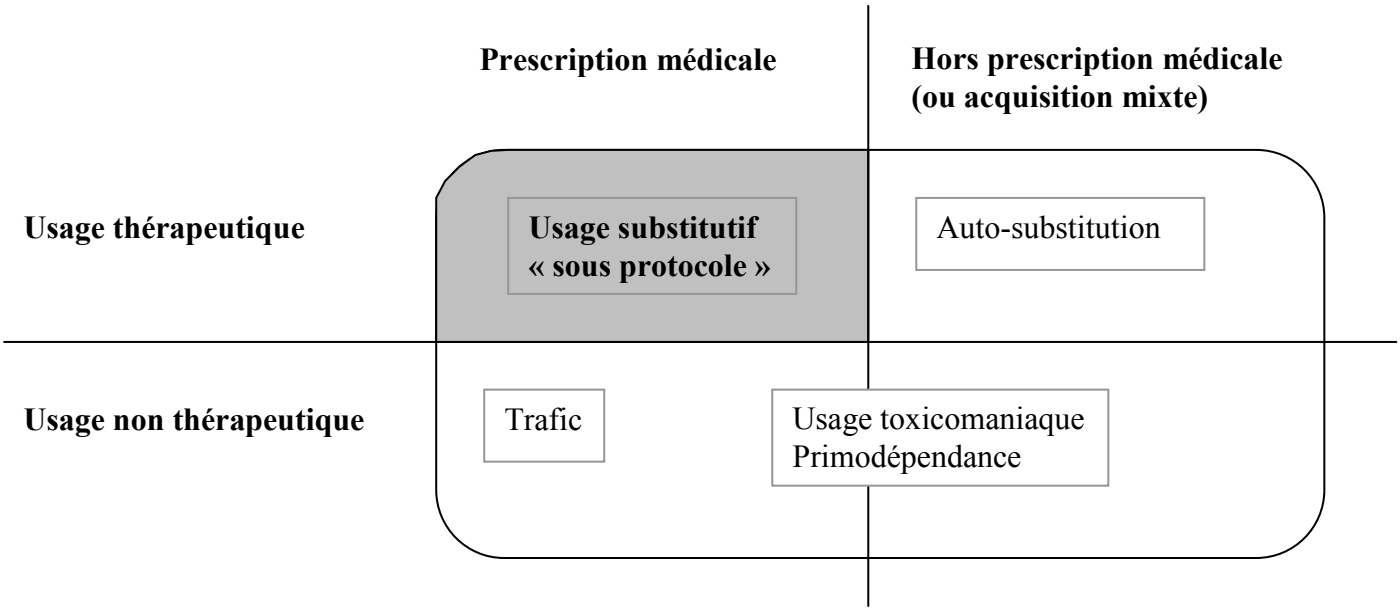


Figure 9 : Les différents types d'usage de la buprénorphine haut dosage. Seule la partie grisée correspond à un usage normal, les autres types d'utilisation sont des mésusages. (25)

L'évaluation de ces mésusages de la buprénorphine haut dosage est difficile, puisqu'elle nécessite la coopération des usagers. Le dispositif TREND, mis en place depuis 1999 par l'OFDT, a pour objectif de détecter les tendances émergentes en matière de toxicomanie. Il recueille des données, à la fois dans l'espace urbain (structures d'accueil ou de première ligne, ou directement dans la rue et les squats) et dans l'espace festif, directement au contact des toxicomanes. Les observations de ce dispositif mettent en évidence trois grandes catégories d'usagers de buprénorphine haut dosage :

- Des consommateurs, situés dans la tranche d'âge 35-40 ans, anciennement usagers réguliers d'héroïne, qui ont recours à la BHD dans le cadre d'un traitement de substitution (pas de mésusage) ;
- De jeunes consommateurs, en situation de grande précarité sociale qui ont rencontré le médicament dans la rue, et en font un usage en dehors de tout protocole médical ;
- Des personnes nouvellement arrivées en France, en général d'Europe de l'Est, se procurant la BHD sur le marché parallèle.

Il existe également un groupe de consommateurs de buprénorphine haut dosage, socialement insérés, qui en font un usage non substitutif, récréatif. (3)

B. Le détournement

On regroupe, dans le terme de détournement, à la fois le don ou la revente d'une partie des doses prescrites à des personnes plus ou moins proches (conjoints, amis, connaissances,…) et le trafic à proprement parler.

La buprénorphine haut dosage est, en valeur, le onzième médicament remboursé en France en 2004, représentant 110 millions d'euros remboursés. (30) Or une part conséquente des remboursements correspond à des prescriptions qui n'aboutiront pas à un usage thérapeutique. C'est l'existence du trafic de buprénorphine haut dosage qui est à l'origine de sa disponibilité sur le marché noir, et donc des nombreux mésusages « hors prescription médicale ».

Deux indicateurs peuvent être utilisés pour évaluer le détournement des prescriptions de buprénorphine haut dosage : la part des patients consultant un grand nombre de prescripteurs, et la part des patients présentant au remboursement des doses quotidiennes moyennes dépassant la dose maximale, ces deux indicateurs étant fortement liés, puisque pour obtenir de fortes doses il est nécessaire d'avoir plusieurs prescripteurs.

1. La polyprescription

La prescription de buprénorphine haut dosage par différents médecins pour un même patient, ou polyprescription, a été mise en évidence quasiment dès la mise sur le marché du Subutex®.

Une étude, intitulée « Approche régionale de la substitution aux opiacés » fut réalisée entre 1999 et 2002 sur l'ensemble des assurés de 13 CPAM (Caisses primaires d'assurance maladie), représentant plus de 10 millions de personnes. Les villes concernées sont Bobigny, Bordeaux, Dijon, Grenoble, Lille, Lyon, Marseille, Metz, Montpellier, Nice, Paris, Rennes, Toulouse.
Il a été décidé de mettre en évidence les patients dont le nombre de prescripteurs en six mois dépassait cinq. En effet, les données ne permettaient pas de différencier la polyprescription (consultations simultanées) et le nomadisme médical (qui consiste en la consultation successive de médecins différents). De plus, on peut estimer que consulter deux médecins en six mois constitue une situation habituelle, expliquée par exemple par un déplacement géographique temporaire, ou encore l'absence d'un prescripteur.
Sur l'ensemble des sites, la grande majorité des patients n'a qu'un ou deux prescripteurs puisque cela concerne 80,9 % des patients au deuxième semestre 2002. A cette même période, la proportion de patients ayant consulté au moins cinq prescripteurs est en moyenne de 6 %, mais cette part correspond à une forte proportion des prises en charge. En effet, à Paris (qui est l'extrême dans cette étude), 11 % des patients consultent plus de 5 médecins, pour près de 50 % des prises en charge ! Le nombre maximal de médecins consultés par une même personne y atteint le nombre de 40. (26)

Cette situation traduit bien évidemment un trafic de comprimés de Subutex®.

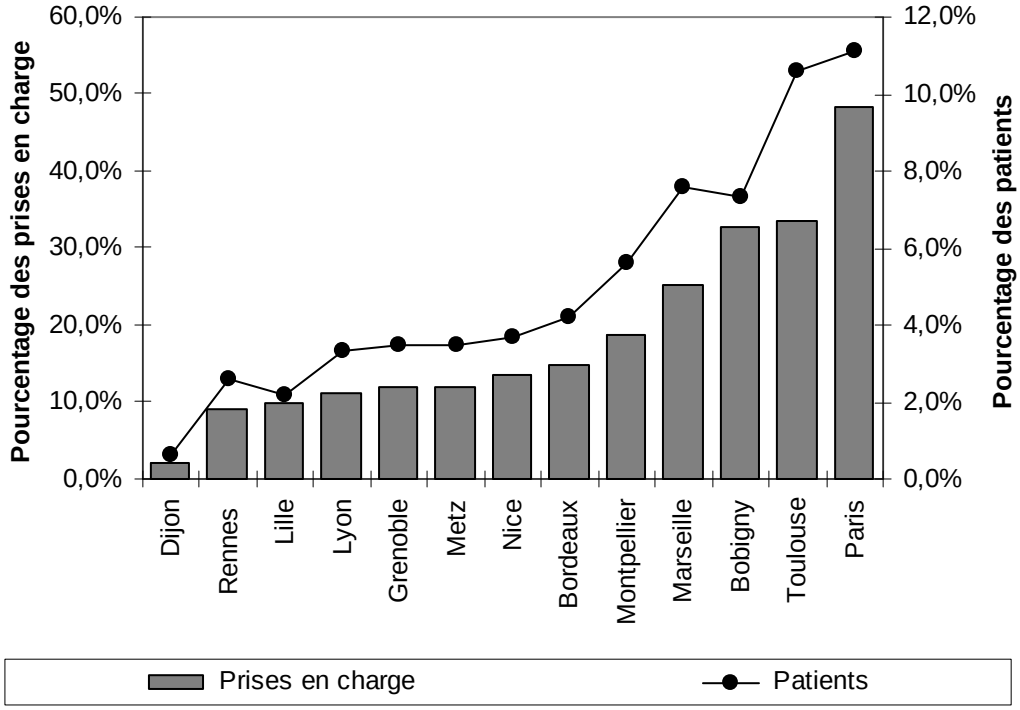


Figure 10: Comparaison graphique de la part des patients consultant plus de cinq prescripteurs de Subutex® dans 13 agglomérations françaises, et leur correspondance dans l'ensemble des prises en charge. (26)

On peut également citer l'étude du régime général d'assurance maladie sur l'ensemble de ses bénéficiaires, soit 45,1 millions de personnes en 2000. 63 393 personnes ont été remboursées pour une prescription de buprénorphine haut dosage. Parmi elles, 70 % avaient un unique prescripteur, mais 9,4 % avaient au moins trois prescripteurs. Cette étude montre également que le nombre de prescripteurs est corrélé au nombre de pharmacies fréquentées : plus le nombre de prescripteurs différents augmente, plus le nombre de pharmacies fréquentées tend aussi à augmenter. En effet, le sujet qui consulte plusieurs médecins ne prendra pas le risque d'être repéré en allant dans la même pharmacie avec deux ordonnances en parallèle de deux médecins différents, car la pharmacie lui refusera la délivrance (27)

On constate une polyprescription bien moins importante pour la méthadone. Plusieurs facteurs interviennent dans cette différence : la moindre disponibilité de l'offre de méthadone (moins de médecins prescripteurs), l'intérêt plus faible qu'elle suscite chez les consommateurs qui ont usage toxicomanogène des traitements de substitution (donc moins de reventes au marché noir), et surtout la meilleure adhésion des patients à un traitement généralement plus « protocolisé » que le traitement par buprénorphine haut dosage. (26)

2. Les posologies importantes de buprénorphine haut dosage

Les posologies importantes de buprénorphine haut dosage sont également un bon indicateur de détournement des prescriptions. La posologie d'entretien est de 4 à 8 milligrammes par jour, avec une dose maximale fixée à 16 mg.

La dose moyenne prescrite en France est difficile à évaluer. En effet, lors d'études portant sur le remboursement pendant une durée déterminée, certains patients présentent au remboursement un traitement qui n'est pas continu, par exemple deux ordonnances en six mois, ce qui fausse (en l'abaissant) le calcul de la posologie moyenne.

Pour reprendre les deux études précédemment citées, la posologie moyenne calculée sur l'ensemble des assurés du régime général d'assurance maladie au 4e trimestre de l'année 2000 est de 7,9 mg. La posologie calculée par l'étude portant sur 13 sites français de ce même régime sur est de 9,3 mg en 2002. Mais cette moyenne ne traduit pas la dose moyenne consommée ni le taux de détournement.

Ainsi, lors de l'étude intitulée « Approche régionale de la substitution aux opiacés », les posologies furent estimées au sein d'un groupe de patients dits « en traitement continu », c'est-à-dire sans rupture de prescription durant la période observée. La dose moyenne ainsi que la médiane ont donc été évaluées. La médiane correspond à la dose pour laquelle 50% des patients reçoivent moins et 50% reçoivent plus. La première observation est que la dose moyenne (13,3mg), est supérieure à la dose médiane (9,6mg), ce qui indique qu'un nombre important de patients se fait prescrire de fortes posologies. En effet, la moyenne prend en compte les grandes quantités détournées. La médiane a donc été considérée dans l'étude comme représentant la dose standard consommée à titre de traitement par le patient, et les doses reçues en complément comme potentiellement destinées au marché parallèle. (26 27)

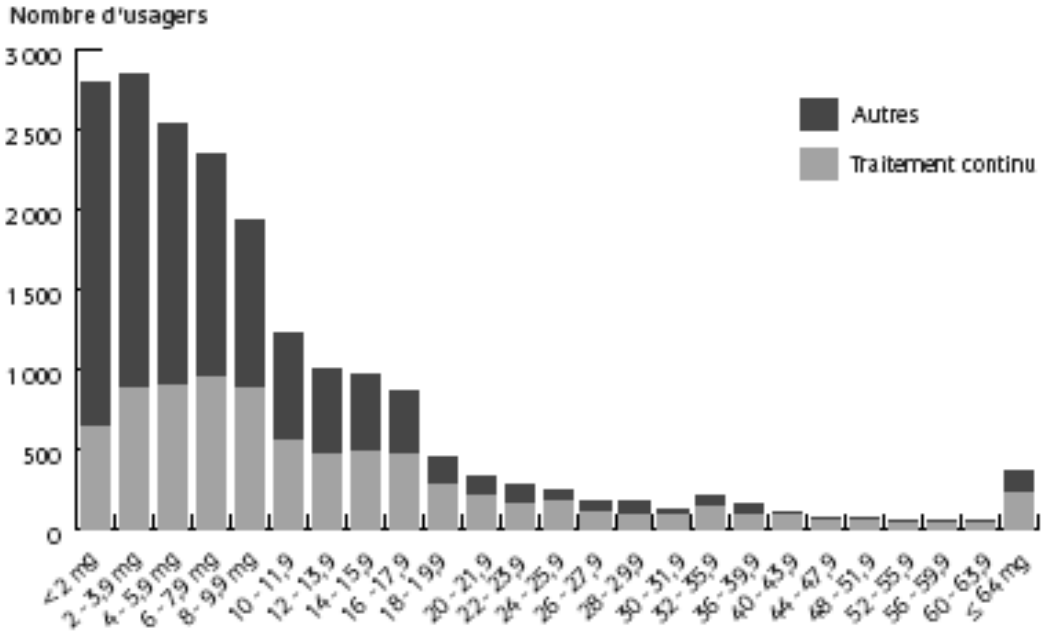


Figure 11 : Répartition des usagers de buprénorphine haut dosage en fonction des doses quotidiennes moyennes délivrées sur 13 sites français au deuxième semestre 2002. Le graphique montre bien que le nombre de patients recevant de fortes doses est important. (26)

Cette étude a également mis en évidence le nombre de patients ayant bénéficié de doses moyennes quotidiennes supérieures à 32 mg. La posologie maximale est fixée à 16mg, mais entre 16 et 32 mg on peut estimer que le sujet utilise la totalité de buprénorphine haut dosage pour sa consommation personnelle, entrant dans la catégorie « prise de doses inappropriées ». Sur l'ensemble des sites, seuls 6 % des patients ayant bénéficié d'un remboursement de buprénorphine haut dosage au 2e semestre 2002 ont reçu des doses moyennes quotidiennes supérieures ou égales à 32 mg, mais cela correspond à un tiers des quantités délivrées. Si l'on considère parmi ces patients qu'ils consomment 9,6 mg par jour pour leur usage personnel, on peut estimer entre 21 et 40 % la proportion de buprénorphine haut dosage potentiellement détourné. (26)
Aucune estimation du taux de détournement n'a été publiée depuis.

3. Synthèse

En regroupant les données de polyprescription et de remboursements exagérés, on observe une forte disparité au niveau national. L'étude portant sur 13 sites français a permis de les classer en quatre groupes, selon l'importance de l'activité de détournement estimé.

	Lille Rennes Metz Dijon	**Nice Bordeaux Lyon Grenoble Montpellier**	**Bobigny Toulouse Marseille**	**Paris**
Pourcentage moyen de patients ayant consulté au moins 5 prescripteurs différents	2 %	4 %	8 %	11 %
Pourcentage moyen de patients recevant plus de 32 mg par jour	1 %	3 %	8 %	11 %
Taux de détournement estimé	**7 %**	**12 %**	**25 %**	**40 %**

Tableau IX: Classement des 13 sites étudiés selon le poids de l'activité de détournement estimé. (26)

4. Autres indicateurs de détournement

Le détournement de la buprénorphine haut dosage peut également être révélé par d'autres indicateurs, notamment par le taux de personnes rencontrées dans les structures d'accueil et qui y ont eu accès sans prescription médicale, via le marché noir.

Dans les CSST (centres spécialisés de soins aux toxicomanes), en 2002, il a été observé que 10 % des patients sous buprénorphine l'avaient obtenu de manière illégale. Or les CSST sont des structures dans lesquelles les toxicomanes se présentent pour se soigner, et ils ne reflètent pas l'ensemble de la population toxicomane. Dans les structures d'accueil de première ligne des toxicomanes, en 2003, 22 % des consommateurs s'approvisionnent uniquement sur le marché parallèle et 24 % ont un approvisionnement mixte, à la fois en se le faisant prescrire et en l'achetant dans la rue.

5. Le trafic organisé

Le septième rapport TREND, « phénomènes émergents liés aux drogue en 2005 », observe de nouvelles modalités d'approvisionnement destinées uniquement à approvisionner le marché parallèle, notamment un système de trafic organisé. A Paris se développent des pratiques de vol ou location de cartes Vitale. A Toulouse, des dealers missionnent diverses personnes auprès de médecins pour obtenir des prescriptions de buprénorphine haut dosage afin de l'écouler dans des réseaux de vente ; certains sujets s'adressent à des médecins situés en dehors du département de résidence, de telle sorte que les différentes CPAM (qui ne sont pas informatiquement interconnectées) ne puissent pas réaliser de recoupement et détecter les prescriptions multiples.

De plus, il est à noter que le Subutex® est le deuxième médicament à l'origine d'une falsification d'ordonnance, derrière le zolpidem (Stilnox®). En effet, en 2005, 11% des ordonnances falsifiées concernent le Subutex®, et cette valeur est en hausse (6 % en 2004). (31)

6. Disponibilité de la buprénorphine haut dosage au marché noir

La différence qui existe selon les villes de France au niveau du détournement de la buprénorphine haut dosage explique la différence que l'on retrouve en ce qui concerne l'offre de buprénorphine hors prescription (« au marché noir »), ainsi que son prix de revente.

Ces éléments varient également d'une année sur l'autre, la disponibilité de Subutex® ayant augmenté jusqu'en 2004, année à laquelle les CPAM (Caisses primaires d'assurance maladie) ont renforcé leurs contrôles. Depuis, la disponibilité est moins importante pour la majorité des régions de France. A Toulouse, par exemple, la CPAM a déposé des plaintes au début de l'année 2004, contre des assurés sociaux dont la consommation abusive laissait soupçonner qu'ils revendaient les médicaments achetés au frais de la Sécurité sociale. Par ailleurs, trois pharmaciens étaient mis en examen pour délivrance abusive et non respect des règles de prescription. Cette situation a donc eu pour effet de diminuer l'accessibilité de la buprénorphine haut dosage. (3)

Cette variation de la disponibilité du Subutex® a eu un impact direct sur le prix de revente. Le prix moyen du comprimé de 8 mg au marché noir, qui était de 6 euros en 2000, a chuté à 3 euros en 2004, pour remonter à 5 euros en 2005. (31)

Sites	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Bordeaux	8,4	5,3	2,5	4	3	
Dijon	12 ,2	8,4	8	4	NR	
Lille	4,6	4	2,5	2	5	
Lyon	6,1	3,1	5	3	5	
Marseille	4,6	3,7	7,5	6	2	
Metz	7,6	4	3	3	2	
Paris	2,7	1,8	1,5	1	1,5	2
Rennes	1,5	3,1	3	1,5	NR	
Toulouse	6,9	3,1	3,5	3	5	
Médiane	6	3,7	3	3	3	5

Tableau X: Prix estimé, en euros, d'un comprimé de 8 mg de Subutex® dans l'espace urbain de 2000 à 2005, selon les sites TREND (31 3)

C. L'auto-substitution

C'est le cas du sujet dépendant aux opiacés qui utilise la buprénorphine haut dosage comme produit de substitution, hors protocole médical. La buprénorphine peut remplacer une partie de sa consommation en héroïne, de façon ponctuelle, ou la totalité de sa consommation.

Parmi les usagers de structures de première ligne, 18% des personnes disant utiliser la buprénorphine haut dosage uniquement pour se soigner ne s'approvisionnent qu'au marché noir, tandis que 13% mêlent prescription et approvisionnement illégal. Ces utilisateurs de la substitution de rue sont en général très précarisés ou en errance, souvent des jeunes, des adolescents ou des migrants qui refusent d'avoir à faire avec le système de soins. Cela peut être dû à une absence de couverture sociale, à un besoin de doses importantes, ou à une recherche d'anonymat, notamment pour les mineurs et jeunes adultes qui sont couverts par les parents.

Cette « substitution sauvage » s'accompagne de conduites à risque plus fréquentes que chez les patients en protocole de traitement, puisque leur pratique d'injection et leur consommation de produits licites (alcool, psychotropes, antalgiques) et illicites sont plus importantes.
Néanmoins, cette population est mal connue et il reste difficile d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'auto-substitution. En effet, cela peut avoir certains avantages, permettant à des personnes très précarisées d'accéder néanmoins à la substitution. De plus, la consommation de buprénorphine haut dosage hors protocole précéderait l'entrée en traitement dans un tiers des cas. (32 25)

D. L'usage toxicomaniaque

1. Par le sujet dépendant à l'héroïne

Chez ces sujets héroïnomanes, la buprénorphine haut dosage est utilisée comme un produit opiacé, une alternative à l'usage d'héroïne lorsque celle-ci fait défaut. L'approvisionnement dans ce cas est majoritairement illicite : seuls 22% des personnes qui utilisent exclusivement la buprénorphine haut dosage « pour se défoncer » l'obtiennent en totalité par prescription, alors que 54% s'approvisionnent uniquement au marché noir.

	Pour se soigner	Pour se défoncer	Les deux	Ensemble
Prescription	69 % (135)	22 % (10)	35 % (44)	51 % (189)
Marché noir	18 % (35)	54 % (25)	23 % (29)	24 % (89)
Les deux	13 % (26)	24 % (11)	42 % (53)	25 % (90)
Total	100 % (196)	100 % (46)	100 % (126)	100 % (368)

Données et exploitation TREND/OFDT

Tableau XI: Fréquence des modalités d'obtention de la BHD au cours du mois écoulé, en 2003, parmi les participants à l'enquête « première ligne 2003 » selon l'intentionnalité de l'usage (15)

Cette utilisation par les héroïnomanes, en remplacement de l'héroïne de façon ponctuelle, s'explique par la grande facilité d'accès à la buprénorphine haut dosage, que ce soit sur le marché noir ou par l'obtention d'une prescription. Elle s'explique également par le coût de la buprénorphine, autour de 3 euros le comprimé au marché noir, et même pris en charge, « gratuit », sur prescription médicale.

Ainsi, que ce soit pour des raisons de difficultés à trouver de l'héroïne ou pour des difficultés financières, le sujet dépendant à l'héroïne peut, de façon ponctuelle, avoir recours à la buprénorphine.

L'usage toxicomaniaque donne plus fréquemment lieu à injection, ainsi qu'à l'augmentation des doses et à la polyconsommation de produits psychotropes.

2. En usage non-substitutif

Il semble qu'il existe de plus en plus de sujets consommant la buprénorphine en usage non-substitutif, c'est-à-dire des personnes n'ayant jamais été dépendante à l'héroïne, voire même n'ayant jamais consommé d'opiacés avant cela. Le rapport TREND de l'année 2001 indique que « l'observation de groupes d'usagers de Subutex® qui n'avaient jamais consommé d'opiacés auparavant est rapporté par l'ensemble des sites TREND métropolitains ». (15)

Parmi les personnes ayant un usage non substitutif de la buprénorphine haut dosage, on peut distinguer plusieurs situations :
- l'usager qui consomme de la buprénorphine haut dosage sans n'avoir jamais consommé d'autres opiacés auparavant et que l'on appelle primo-consommateur ;
- l'usager pour qui la buprénorphine haut dosage est à l'origine d'une première pharmacodépendance aux opiacés et que l'on appelle primo-pharmacodépendant ;
- l'ancien héroïnomane qui, après avoir arrêté durablement (au moins deux ans) sa dépendance à l'héroïne, démarre une pharmacodépendance à la buprénorphine haut dosage sans continuité avec sa toxicomanie antérieure et que l'on appelle dépendant non consécutif.

Une étude réalisée en 2002 chez les usagers fréquentant les structures de première ligne d'accueil pour toxicomanes montre que, parmi les consommateurs de buprénorphine rencontrés dans ces structures :

- 6% sont des primo-consommateurs
- 12% sont des primo-pharmacodépendants
- 9,5% sont des dépendants non consécutif.

En général ces usagers ont rencontré la buprénorphine dans des contextes de pauvreté ou d'exclusion, mais également dans un contexte festif ou dans le milieu carcéral. Le faible coût de la buprénorphine favorise son expérimentation, de même que sa sécurité puisque la buprénorphine est un produit pharmaceutique, « pur ».

	non substitutifs		substitutifs		Test
	%	n	%	n	
Prescription	58,0 %	51	44,7 %	122	
Hors prescription	17,0 %	15	18,3 %	50	ns (p=0.07)
Les deux	25,0 %	22	37,0 %	101	

Données OFDT, exploitation ORSMIP/GRAPHITI

Tableau XII : Modes d'approvisionnement parmi les usagers substitutifs et non substitutifs consommateurs de BHD en France en 2002 (15)

Les usagers non substitutifs semblent globalement avoir plus recours au circuit médical et moins utiliser l'approvisionnement « hors prescription » que les usagers substitutifs. Ce chiffre confirme que le fait de ne pas être héroïnomane n'est pas un obstacle pour pouvoir bénéficier d'une prescription de Subutex®.

En cas d'usage non substitutif, les sujets utilisent deux principaux types de stratégies face au médecin pour obtenir une première prescription. La première est le mensonge sur une dépendance ou une consommation d'opiacés, comme l'explique un jeune de 17 ans interrogé dans une structure de première ligne : « je lui ai raconté que je prenais de l'héroïne, que je tapais 2-3 g par jour… et il m'a prescrit du 16 mg… d'entrée ! ».
La deuxième stratégie consiste à demander au médecin une régularisation d'une dépendance à la buprénorphine haut dosage initialisée hors cadre médical, et c'est alors une délivrance médicalisée que l'on substitue à un approvisionnement illégal. (32)

E. Le recours à une autre voie d'administration que sublinguale

On retrouve, en dehors de la voie sublinguale prévue par les protocoles thérapeutiques, trois modes d'administration de la buprénorphine haut dosage : l'injection, le sniff et, plus marginalement, la voie fumée (ou inhalation).

1. L'injection de la buprénorphine

L'injection concerne tous les groupes de consommateurs de buprénorphine, avec une prévalence variable. Elle diminue avec la durée de prise en charge, c'est-à-dire que les sujets on plus tendance à l'injecter en début de traitement et abandonnent peu à peu cette pratique. L'injection est le mode d'administration le plus répandu quand le médicament est détourné de son usage thérapeutique, car elle permet une montée rapide du produit et la conservation d'un rituel de prise que beaucoup d'anciens héroïnomanes ne parviennent pas à abandonner. (31 15)

	Pour se soigner	Pour se défoncer	Les deux	Ensemble
Oral	66 % (135)	33 % (16)	64 % (81)	61 % (232)
Injecté	41 % (84)	50 % (24)	55 % (70)	47 % (178)
Sniffé	17 % (35)	33 % (16)	33 % (42)	25 % (93)
Total	100 % (205)	100 % (48)	100 % (126)	100 % (379)

Données et exploitation TREND/OFDT

Tableau XIII: Fréquence des modalités d'utilisation de la BHD au cours du mois écoulé, en 2003, parmi les participants à l'enquête « première ligne 2003 » selon l'intentionnalité de l'usage (15)

En injection, le mode de préparation du Subutex® est relativement comparable à celui de l'héroïne : le comprimé est écrasé puis dilué avec de l'eau, puis chauffé dans un Stéricup® ou une canette découpée, utilisée comme coupelle ou une cuillère et éventuellement filtré avant d'être injecté à l'aide d'une seringue. (15)

L'injection de buprénorphine expose évidemment au risque de contamination virale, mais expose également à un risque plus important de dépression respiratoire et d'overdose, surtout si elle est associée aux benzodiazépines ou à l'alcool. De plus les excipients présents dans les comprimés de Subutex® augmentent le risque de lésions locorégionales dans les zones d'injection. (25)

	Injecteurs de BHD (n = 194)	Non injecteurs de BHD (n = 207)
Abcès	31 %	19 %
Difficultés à l'injection	68 %	55 %
Veine bouchée, thrombose, phlébite	42 %	30 %
Gonflement mains ou avant-bras	44 %	26 %
« Poussière »	27 %	22 %
Hématome	44 %	36 %

Tableau XIV: Fréquences de problèmes au cours du mois écoulé chez les injecteurs en 2003 (15)

Ces problèmes locaux dus à l'injection de la buprénorphine semblent être en régression grâce à l'utilisation de plus en plus fréquente du Stérifilt® lors des injections. Ce nouveau filtre empêche le passage des composants responsables d'abcès provoqués par l'injection.

De plus, le sujet injecteur a souvent tendance à injecter plusieurs fois par jour ; or, le traitement par voie sublinguale et en monoprise a pour objectif de remplacer l'effet « flash » par une imprégnation stable des récepteurs opioïdes, afin de supprimer l'alternance de sensations de « défonce » et de manque. L'injection de la buprénorphine va donc contribuer à entretenir l'addiction.

2. Le sniff

En 2005, le sniff est pratiqué par 8 % des usagers sous protocole de substitution vus dans un cadre thérapeutique, et par 30% des consommateurs de buprénorphine haut dosage hors protocole thérapeutique.

On distingue deux grandes catégories de consommateurs ayant recours au sniff : il s'agit des « vieux » injecteurs, qui l'utilisent pour limiter la dégradation de leur capital veineux et les risques liés aux injections. En second lieu, pour les plus jeunes usagers, le sniff serait un mode d'administration qui donneraient moins l'impression de toxicomanie, et surtout qui serait moins risqué sur le plan sanitaire que l'injection.
(31)

F. La prise de doses inappropriées

Dans le cadre d'un protocole de substitution, le médecin recherche le dosage adapté au patient, c'est-à-dire la dose à laquelle il sera correctement équilibré, ni défoncé ni en manque. Dans les autres cas on parle de doses inappropriées.

1. Le sous-dosage

Le sous-dosage d'un médicament de substitution n'entre pas dans le cadre des mésusages. Néanmoins, une prescription de doses insuffisantes pose un réel problème puisque le sujet sera en manque et risque le plus souvent d'avoir recours à l'héroïne pour compléter ses doses, ou de se fournir par un autre moyen du Subutex®. On sort alors du cadre thérapeutique. Il est donc essentiel de ne pas sous-évaluer la dose nécessaire au patient.

En France l'AMM de la buprénorphine indique une dose maximale de 16mg/jour. Or, certains sujets ont besoin de posologies supérieures à 16mg/j, jusqu'à 32 mg/j. Il est pourtant très rare de voir des prescriptions atteignant même les 16mg/j, car les habitudes des médecins français sont plus proches de 8mg/j. Cela oblige donc certains toxicomanes à pratiquer le nomadisme, dans un but thérapeutique.

En Angleterre l'AMM indique une dose maximale de 32mg/j et les doses prescrites en moyenne sont généralement plus hautes à l'étranger.

2. Le surdosage

Le surdosage de buprénorphine pose un tout autre problème. En effet, une surdose va créer chez le sujet un effet plus proche d'une drogue que celui d'un produit de substitution, créant plaisir et défonce. Cela va donc supprimer l'aspect médicamenteux que doit garder la buprénorphine, et le sujet le considérera toujours comme une drogue, voulant même parfois augmenter les doses.
De plus, on aura évidemment plus de difficultés à diminuer les doses, ayant instauré un traitement à des doses plus importantes que celles nécessaires.

IV. LE PHARMACIEN D'OFFICINE FACE A LA SUBSTITUTION PAR BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

A. La dispensation

Lorsqu'un patient se présente avec une ordonnance de buprénorphine haut dosage, le pharmacien doit à la fois avoir une démarche rigoureuse et scientifique, et instaurer une relation de soins et de confiance avec le patient. Cela est évidemment vrai avec n'importe quel autre traitement, mais sera essentiel dans le cadre des traitements de substitution.

1. Vérification de la prescription

a. Ordonnance non falsifiée ?

Avant toute chose, il faudra s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une ordonnance falsifiée. En cas de doute, d'ordonnance photocopiée, de ratures, de rajouts, ou autre, il convient de se mettre en relation avec le médecin prescripteur, ou indiqué comme tel par l'ordonnance.

b. Première délivrance ?

Le pharmacien doit tout d'abord vérifier s'il s'agit de la première délivrance de buprénorphine dans son officine. En cas de première délivrance, il est conseillé, bien que totalement facultatif, de prendre contact avec le médecin prescripteur, si celui-ci ne l'a pas fait auparavant. Cela permet de créer une relation avec le médecin concernant ce traitement de substitution, de l'informer que c'est cette pharmacie qui délivrera le traitement, d'ouvrir le dialogue dans les deux sens en cas de problème éventuel à venir, de percevoir éventuellement le ressenti du médecin face à ce patient, et de savoir si lui-même a déjà prescrit un traitement de substitution à ce patient avant cela.

c. Nom de la pharmacie ?

Il est obligatoire désormais de mentionner sur l'ordonnance le nom et l'adresse de la pharmacie dans laquelle le patient se présentera. Le pharmacien devra évidemment vérifier qu'il s'agit de la bonne pharmacie. Cela permet d'assurer un suivi régulier des ordonnances d'un même médecin par une même pharmacie.

d. Vérification de la prescription en elle-même

Plusieurs points sont à contrôler sur l'ordonnance en elle-même :

- Ordonnance sécurisée, filigranée, avec le nombre total de produits prescrits en bas à droite, coordonnées du médecin ;
- Le nom de l'officine dans laquelle doit être délivré le traitement.
- Posologie et dosage précisés en toutes lettres ;
- Durée de délivrance totale et fractionnement éventuel (si rien n'est précisé, fractionnement en 7 jours) ;
- Date de la prescription ;
- Nom, prénom, âge du patient.

e. Vérification des dates

Il faut s'assurer que l'ordonnance a moins de trois jours, sinon il faudra déconditionner le médicament et ne délivrer que pour la période restant à courir.
Si un traitement par buprénorphine haut dosage a déjà été délivré à ce patient dans cette officine, il faut également vérifier que les prescriptions se suivent correctement, c'est-à-dire qu'il n'y a ni chevauchement, ni période sans traitement. Le chevauchement est interdit sauf mention du prescripteur. En cas de chevauchement non autorisé par mention spéciale sur l'ordonnance, celle-ci ne peut être honorée. Il convient alors de contacter le prescripteur. La non-continuité de deux prescriptions n'entraîne pas de non-délivrance mais il est là encore

préférable d'interroger le patient et/ou de joindre le médecin afin d'en comprendre les raisons, cela pouvant être le signe d'une mal-observance, ou d'un mésusage.

f. Délivrance de la buprénorphine

Si toutes les conditions sont requises, le pharmacien peut alors délivrer la buprénorphine haut dosage, soit la spécialité Subutex®, soit un de ses génériques. Il délivrera le nombre d'unités nécessaires selon la posologie et la durée de prescription, portera les indications obligatoires sur l'ordonnance et sur l'ordonnancier, et conservera les documents nécessaires.

2. Relation avec le patient toxicomane

Il est très important d'installer entre le pharmacien et le toxicomane sous traitement de substitution une relation soignant/soigné, au même titre que celle qui existe ou qui devrait exister être ce même patient et son médecin. Cela implique que le pharmacien ne doit pas être considéré comme un simple « distributeur de médicament » et doit pour cela apporter un réel soutien médical et psychologique au toxicomane. Lors des premières délivrances, il s'agit de rappeler les modalités de prise de la buprénorphine, et par la suite de s'assurer qu'elles soient bien suivies. Il est également du rôle du pharmacien d'encourager le patient dans sa démarche, et si possible d'ouvrir le dialogue sur ses motivations, ses difficultés, son histoire.

La relation de soins ne peut se mettre en place qu'à deux conditions : que s'établisse une relation de confiance, et qu'un respect mutuel existe entre le pharmacien et le toxicomane.
Il est essentiel que le pharmacien ne juge pas le patient toxicomane, ni sur sa dépendance à l'héroïne, ni sur sa difficulté à diminuer les doses, ni encore sur son éventuelle pratique de l'injection. Au contraire, il est préférable de faire preuve de compréhension, tout en restant ferme en cas d'abus.

« Respecter le soigné suppose que l'on respecte la personne soignée et que l'on respecte la réalité de sa pathologie » (7)

B. Problèmes rencontrés

Ces principes de délivrance « idéale » sont rarement applicables en pratique ; en effet, le pharmacien dispensateur de buprénorphine haut dosage rencontre de nombreux problèmes lors de la délivrance.

1. Ordonnances falsifiées

En 2005, selon OSIAP, 11 % des ordonnances falsifiées concernent la buprénorphine haut dosage. Il s'agit du deuxième médicament à l'origine d'une falsification d'ordonnances. Cela est dû en grande partie à la grande accessibilité au Subutex®, par la grande souplesse de la législation concernant sa prescription. Pour comparaison, la méthadone est retrouvée dans moins d'un demi pour cent de l'ensemble. (15)

Cette différence peut également être rapprochée du fait que l'usage de la buprénorphine par voie intraveineuse est bien plus aisé que celle de la méthadone, et que donc son usage toxicomaniaque est plus importante.

Néanmoins, la falsification d'ordonnance a l'avantage d'être facilement repérable, surtout pour la buprénorphine qui est un médicament prescrit sur ordonnance sécurisée rédigée à la main.

2. Difficultés à communiquer avec le prescripteur

Il n'est pas toujours évident pour le pharmacien, et pas uniquement dans ce domaine, de communiquer avec les médecins. Lorsque le pharmacien d'officine est face à une ordonnance qui nécessite une précision, une confirmation, un changement de spécialité ou de posologie, ou tout simplement quand le pharmacien a des informations concernant un patient à transmettre à un médecin, il tente de joindre par téléphone le prescripteur concerné. Or, de par ses horaires, il arrive fréquemment qu'une pharmacie soit confrontée à ce genre de problème en dehors des heures de consultation et de présence du médecin. Dès lors, le pharmacien doit décider, soit d'attendre, souvent le lendemain, de pouvoir joindre le médecin avant de délivrer le traitement, soit de délivrer la buprénorphine sans avoir parlé au médecin, car les délivrances se faisant sans chevauchement, le patient n'a pas de « stock » chez lui qui lui permette d'attendre 24h. Dans ce cas il n'est pas rare que le pharmacien ne rappelle jamais le médecin et que le souci reste sans suite.

Lorsque le pharmacien arrive à joindre le médecin, il est fréquent que celui-ci soit pressé car en consultation, et cette situation n'est pas propice à une conversation constructive. Enfin certains médecins, heureusement peu nombreux, n'ont pas toujours de considération pour les toxicomanes et n'ont pour ainsi dire « pas de temps à perdre avec eux ».

3. Difficulté de suivi des patients toxicomanes

La difficulté de suivi se rencontre surtout en milieu urbain où la proximité des officines facilite le fait qu'un sujet toxicomane peut en fréquenter plusieurs.

A Nancy par exemple, en 2001, la part de patients ayant eu recours à au moins trois pharmacies différentes était de 12,3 %. (33)

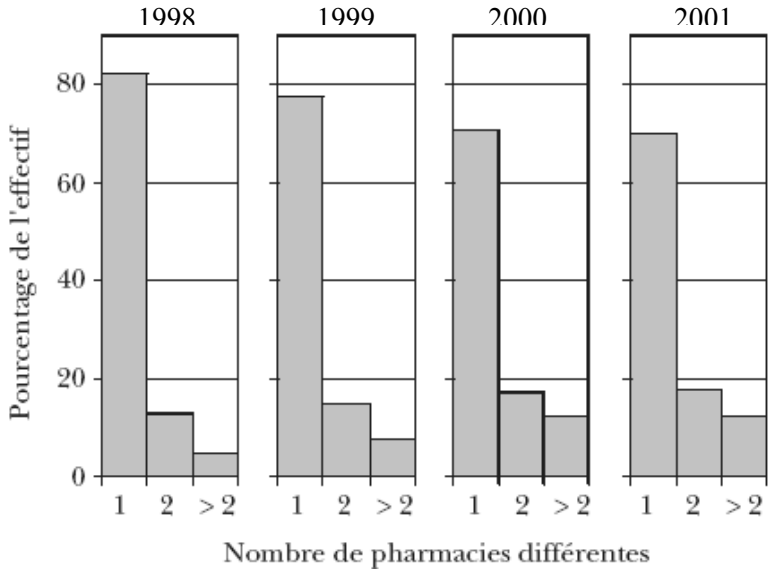


Figure 12: Répartition des patients selon le nombre de pharmacies délivrant la buprénorphine haut dosage à Nancy entre 1998 et 2001. (33)

Cela mêle à la fois le nomadisme, fait du sujet qui n'a qu'un traitement en continu mais qui change d'officine pour la délivrance de ce traitement (et éventuellement change même de médecin pour sa prescription), et la polyprescription, fait du sujet qui a plusieurs prescriptions simultanées par plusieurs médecins et délivrées dans plusieurs pharmacies.

Le nomadisme pose essentiellement un problème de suivi du patient. Toujours à Nancy, parmi les patients suivi par un seul prescripteur sur 4 périodes de 2 mois entre 1998 et 2001, 34 % se sont adressées à deux pharmacies ou plus. Comment savoir, à ce moment, si le malade est bien observant, comment instaurer une relation de confiance, comment vérifier qu'il n'y a pas de chevauchements dans les prescriptions ?

La polyprescription, elle, indique un mésusage : trafic ou consommation de doses trop élevées. Elle est rarement détectée par le pharmacien d'officine qui ne peut pas savoir ce qui se passe dans les autres officines.

4. Chevauchements et demandes d'avance

Les chevauchements et les demandes d'avance sont les problèmes les plus fréquemment rencontrés par le pharmacien d'officine : le toxicomane sous buprénorphine va se présenter à l'officine afin d'obtenir, en avance sur la date prévue, son traitement.

Plusieurs cas sont alors possibles.
Le patient peut se présenter en avance mais avec une ordonnance du médecin comportant la mention « chevauchement autorisé avec l'ordonnance du … ». Dans ce cas, le pharmacien délivre le traitement normalement. Il doit néanmoins être attentif au fait que ces chevauchements restent exceptionnels, et que les durées de chevauchement ne dépassent pas quelques jours par mois. Dans le cas contraire, cela pourrait être le signe d'un problème de prescription, car il arrive que certains médecins peu scrupuleux aient des arrangements avec les toxicomanes.

Le sujet peut aussi se présenter avec une ordonnance datée du jour, sur laquelle aucun chevauchement autorisé n'est précisé, alors qu'en cas de délivrance il y aura chevauchement avec la précédente prescription.
Le sujet peut également, dans le cas d'une délivrance fractionnée, se présenter en avance pour la délivrance de la fraction suivante.
Enfin, on rencontre parfois, bien que plus rarement, des sujets désirant une avance de traitement alors qu'ils n'ont pas d'ordonnance, avance qu'ils promettent de régulariser au plus vite.

Dans chacun de ces cas de figure, il incombe au pharmacien de décider la démarche qu'il suivra. D'une officine à une autre, d'un cas à un autre, on observera des réponses très différentes à ce type de problème. Le toxicomane venant chercher son traitement en avance justifie systématiquement cette demande. Certains pharmaciens ne céderont jamais, et ne délivreront jamais de médicament de substitution en avance sur la date prévue, quelque soit la raison invoquée ni le contexte (médecin absent par exemple), prenant le risque de mettre en péril le traitement et la prise en charge dans son ensemble. D'autres ne le feront qu'en cas d'accord du médecin, écrit ou téléphonique. D'autres enfin tenteront d'évaluer chaque situation et de prendre une décision au cas par cas.

La vraie difficulté dans ce genre de situation est d'évaluer si le sujet est honnête ou non, si la raison invoquée est « recevable » ou non. Il est important de prendre en compte également le caractère exceptionnel de ce type de demande. En effet, même si la délivrance en avance est interdite, on peut considérer que dans certains cas une exception est nécessaire car si un refus de délivrance empêche le sujet de suivre son traitement en continu, ce dernier risque une rechute. Toutefois, certains sujets demandent des délivrances avancées dans le cadre d'un trafic, et d'un besoin urgent de comprimés de buprénorphine dans le but de les revendre ou de les partager, et non pas dans le cadre d'un suivi de traitement. La demande d'avance peut également refléter un mésusage : prise de doses plus importantes de façon ponctuelle et irrégulière, dans les cas de consommation du Subutex® comme un « produit de défonce ».

Il convient donc de faire la part des choses entre un patient qui prend son traitement correctement mais qui ne pourra réellement pas se présenter à l'officine le jour prévu, et celui qui ment pour obtenir la buprénorphine dans le cadre d'un mésusage.

Concrètement, en écoutant plusieurs pharmaciens d'officine, on découvre que le Subutex® est le médicament qui se perd le plus, les patients déclarant très fréquemment avoir perdu une boite ; les sujets toxicomanes sont également de grands voyageurs, demandant souvent des avances pour cause de déplacements en France ou à l'étranger. Plusieurs officinaux nous ont rapporté avoir eu ce genre de demande, puis avoir, dans les jours qui ont suivi cette demande, rencontré les soi-disant voyageurs dans la rue. La fréquence de ces demandes par un même patient donne donc une bonne indication, ce cas étant peu fréquent chez des patients en traitement mais moins rare chez ceux qui l'utilisent de façon détournée.

Dans tous les cas, il est très important que la communication soit bonne entre patient, médecin et pharmacien.

5. Pharmacien dealer

Pour certains pharmaciens, le simple fait de délivrer un médicament de substitution les met dans une position de dealer de drogue. En réalité la buprénorphine, lorsqu'elle est utilisée comme MSO est un médicament comme un autre, ayant pour but de traiter une pathologie. On peut dire que le pharmacien devient dealer malgré lui lorsque le sujet qui se fait prescrire de la buprénorphine n'est pas dans une démarche de soins. C'est le cas des personnes qui utilisent la buprénorphine pour se défoncer, et de ceux qui la revendent au marché noir.
Concrètement dans ce genre de cas le pharmacien ne peut pas faire grand-chose, si ce n'est refuser la délivrance, en s'appuyant sur l'article R.5015-60 du CSP qui indique que « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui parait l'exiger, le pharmacien doit refuser de dispenser un médicament ». Toutefois ce refus est contestable. Dans ce cas, le sujet ira certainement présenter son ordonnance dans une autre officine où il aura toutes les chances d'obtenir le Subutex®.

Il existe également des pharmaciens d'officine qui créent un réseau de trafic de Subutex®, et là le terme de « pharmacien dealer » prend tout son sens. Heureusement ces cas restent exceptionnels, ils relèvent de la justice.

6. Agressivité

Le sujet toxicomane est plus susceptible qu'un autre client de l'officine de présenter de l'agressivité envers l'équipe officinale. Cela s'observe essentiellement dans des cas de demandes inappropriées refusées par le pharmacien. Le sujet, s'il est en manque, peut parfois être agressif, présentant un comportement violent, que ce soit verbalement ou même physiquement. Ces cas sont heureusement peu fréquents, mais entretiennent dans certaines officines la peur du patient sous MSO.
Face à une personne agressive, l'idéal serait de rester ferme et de refuser catégoriquement toute demande de délivrance non justifiée. Malheureusement, les équipes officinales sont constituées en majorité de femmes, et lorsque la violence devient physique l'attitude raisonnable est de céder à la demande et d'en avertir ensuite le médecin traitant et les autorités pour porter plainte.

7. Sujet injecteur

L'un des mésusages les plus souvent rencontrés avec la buprénorphine est l'injection par voie intraveineuse. Or, nous avons vu les problèmes qu'elle pose, qu'il s'agisse des risques physiques pour la santé (infections, overdoses, dépression respiratoire, lésions vasculaires) ou de l'entretien de l'addiction. Le pharmacien peut détecter une pratique d'injection de plusieurs manières, la plus évidente étant bien entendu l'achat simultané de matériel d'injection (seringues ou kit Stéribox®). Des traces d'injection, des abcès, et des mains gonflées sont également des signes facilement repérables par le pharmacien.

a. Deux grands profils d'injecteurs

On peut distinguer deux types de sujets injecteurs de buprénorphine, selon que cette pratique a été ou non interrompue depuis le début du traitement.
Les injecteurs précoces sont ceux qui n'ont jamais arrêté leur pratique d'injections ou qui ne sont pas encore stabilisés par le traitement. Cela est dû le plus souvent à une posologie du MSO sous-estimée qui pousse le patient à s'injecter pour ressentir un effet, ou à un cadre de délivrance inadaptée au patient, car un sujet toxicomane à qui on délivre une quantité importante de médicament en une seule fois peut être tenté de l'utiliser de façon récréative. Cela peut également refléter un état psychologique du patient qu'il tente de compenser par l'injection. Enfin cela peut tout simplement se retrouver chez des sujets qui n'ont jamais souhaité se soigner avec la buprénorphine mais cherchent là uniquement un moyen de se droguer à moindre coût.
Les injecteurs tardifs sont ceux qui ont cessé la pratique d'injections et qui la reprennent plus tard, en général suite à un changement. Il peut s'agir d'une diminution de posologie trop rapide, parfois entreprise par le patient lui-même sans l'avis de son médecin, ou d'un changement dans l'environnement du sujet, comme une pression dans l'entourage familial ou professionnel, ou la reprise de contact avec d'anciens amis toxicomanes. Cela peut aussi se rencontrer en cas d'assouplissement des modalités de délivrance, par exemple le passage de délivrance quotidienne à une délivrance hebdomadaire.

b. Face à une demande simultanée de seringue

Face à un patient sous buprénorphine demandant de façon simultanée un Stéribox®, on pourra observer des réponses différentes d'une officine à une autre. En effet, il n'existe pas de comportement idéal dans ce genre de situation, et chaque pharmacien, en fonction de ses connaissances sur la toxicomanie, de ses convictions à ce sujet et de sa tolérance et de sa psychologie face à cette population de personnes, réagira comme il pense être le mieux, ou plutôt « le moins pire ».

La première réaction que l'on peut observer de la part d'un pharmacien est celle que beaucoup auraient de manière spontanée : le refus de délivrance de matériel d'injection. Or ce comportement est le plus hypocrite, et se rapproche de la réaction de l'autruche qui met la tête dans le sable afin de ne plus voir le problème. En effet, un sujet qui a décidé de s'injecter du Subutex® le fera malgré tout. Dans le meilleur des cas il ira acheter son matériel dans la pharmacie la plus proche où évidemment, ne connaissant pas son historique de traitement on acceptera de lui délivrer. Mais il se peut aussi que le patient se braque ou se décourage et décide de réutiliser une seringue, la sienne ou celle d'un autre, et on ne peut pas se féliciter d'une telle prise de risque. Le pharmacien refusant la délivrance de seringue aura peut-être meilleure conscience, ne cautionnant pas ce type de pratique, mais les conséquences peuvent être bien plus graves. Cela va à l'encontre de la politique de réduction des risques.

Le deuxième comportement que l'on peut rencontrer est la délivrance d'un générique du Subutex®. En effet, de par la présence de talc dans leurs excipients, ceux-ci sont plus difficilement solubles et s'injectent moins facilement. On revient finalement au problème précédent, qui est que la personne souhaitant s'injecter de la buprénorphine le fera malgré tout. Dans ce cas on augmente le risque d'abcès et de complications veineuses. Imposer le générique n'est donc pas la meilleure des solutions, même si, à nouveau, il permet au pharmacien d'avoir la conscience tranquille.

La troisième réponse que l'on peut observer de la part d'un pharmacien dans une telle situation est la délivrance de seringues, avec ou sans conseils associés. Sans approuver ni encourager la pratique d'injection, la délivrance de seringue à un patient sous Subutex® va dans le même sens que celle que l'on fait à une simple personne de passage : la réduction des risques. L'idéal est bien évidemment d'accompagner la délivrance de conseils et d'une mise en garde quant à cette pratique. Le dialogue entre pharmacien et toxicomane est essentiel, car il permet d'accompagner le sujet tout au long de son parcours, même lorsqu'il emprunte les chemins sinueux de l'injection.

c. Place du Suboxone®

La prochaine mise sur le marché en France de Suboxone® a pour objectif de diminuer les pratiques d'injection de la buprénorphine. Néanmoins, ce produit présente plusieurs interrogations et fait polémique dans le domaine de la substitution.

En effet, les études réalisées sur cette association sont très peu nombreuses et n'évaluent pas réellement son bénéfice sur un traitement de buprénorphine en monothérapie, ni sur un traitement par méthadone. Dans ce contexte, l'AMM donnée au médicament ne l'a pas été à l'unanimité, et l'agence européenne du médicament a demandé à Schering-Plough de réaliser un essai comparatif « passage d'un traitement par buprénorphine à l'association buprénorphine + naloxone » versus « poursuite de la buprénorphine en monothérapie ».
En Finlande, une étude sur des patients traités par Suboxone a montré que 80% des sujets l'ayant utilisée par voie intraveineuse ont eu une « mauvaise expérience », ce qui est plutôt positif, mais 20% ont indiqué que les effets étaient proches de la buprénorphine injectée seule. Environ 8% des patients traités par l'association se l'injectent régulièrement, ce qui est du même ordre de grandeur que la part d'injecteurs de buprénorphine seule en France. On ne sait donc pas si, en pratique, l'association au naloxone a un réel intérêt chez les sujets injecteurs. (34)

De plus, prescrire un produit non injectable à un sujet très dépendant des auto-injections risque de le pousser à arrêter son traitement de substitution, préférant recourir à des produits plus dangereux, notamment l'héroïne. Dans ce cas, on aura perdu tout le bénéfice obtenu par la substitution par buprénorphine, que ce soit dans la réinsertion professionnelle et sociale, ou dans le suivi médical et psychologique qui s'interrompra brutalement.

Ainsi, on ne doit pas attendre de la Suboxone qu'elle soit le produit de substitution parfait, ni la solution à tous les problèmes rencontrés avec les MSO actuels.

8. Pharmacien démissionnaire

Certains pharmaciens ne s'impliquent pas, ou plus, dans la relation avec le sujet toxicomane. En effet, face aux nombreux mésusages et à certains comportements agressifs, un certain nombre d'officines déclarent par exemple ne pas tenir en stock de buprénorphine, afin de décourager d'éventuels nouveaux patients. D'autres continuent de délivrer le Subutex® mais sans intervenir ni dialoguer avec le sujet toxicomane, délivrant le médicament tel une machine, à la date prévue, sans un mot ni même un regard vers l'autre.

A cause d'une part des patients sous MSO ayant un comportement problématique, certains officinaux voient l'ensemble des toxicomanes comme des voleurs, des menteurs et des arnaqueurs à la sécurité sociale. Cela porte un grand préjudice pour la part de ceux qui souhaitent réellement réintégrer un mode de vie « normal », se sentant jugés avant que leurs efforts ne soient évalués.

9. Autres problèmes

On peut encore citer comme problème le fractionnement des prises chez certains sujets sous buprénorphine, relevant d'un usage toxicomaniaque. Le plus souvent le pharmacien ne peut pas en avoir conscience, puisque le patient fractionne lui-même ses prises à son domicile.

C. Exemples concrets

1. Le cas de Mr B.

a. Description

Mr B. se présente à l'officine en tant que nouveau client, avec une ordonnance de Subutex®. Cette ordonnance nous interpelle, car elle est raturée et le dosage de Subutex® prescrit est inexistant : les comprimés de 4mg seront commercialisés quelques mois plus tard par les laboratoires de génériques. Sans connaître le prescripteur on penserait immédiatement à une falsification d'ordonnance.
Néanmoins, le médecin exerce à proximité de l'officine, et nous reconnaissons son écriture. De plus, nous connaissons ses difficultés et son manque d'information concernant la prescription de stupéfiants, suite à une prescription quelques semaines auparavant de morphine qui n'était pas conforme. Il nous avait alors demandé comment rédiger une ordonnance de stupéfiants.
Nous engageons le dialogue avec Mr B., lui demandant s'il a déjà consommé de la buprénorphine. Celui-ci nous explique qu'il s'agit de sa première prise, car il a décidé de se prendre en main. N'osant pas parler de son addiction à son médecin traitant qu'il connaît depuis des années, il a choisi un médecin au hasard dans l'annuaire.

Le dosage prescrit, de 4 mg par jour, correspond aux indications de l'AMM ; en principe lors d'une instauration de traitement la posologie doit être réévaluée après 24 à 48h, afin de l'augmenter progressivement par paliers de 2mg jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. Cette prescription de 4mg pendant 7 jours à délivrer en une fois est donc surprenante, car Mr B. risque de ressentir un manque important. En effet, Mr B. est dépendant à l'héroïne, qu'il consomme de façon pluriquotidienne, en sniff. Apparemment le médecin ne lui a posé aucune question sur son addiction ni sur ses pratiques, mais a uniquement rédigé l'ordonnance. Mr B. nous avoue avoir eu l'impression de lui faire peur.

Enfin, l'ordonnance de buprénorphine est associée à une deuxième ordonnance du même médecin, pour du bromazépam (Lexomil®). Cela pose un nouveau problème, notamment à cause des risques de dépression respiratoire en cas d'association aux benzodiazépines.

b. Prise en charge à l'officine

La première chose à faire est de contacter le médecin prescripteur afin d'ôter tout doute de falsification d'ordonnance. Celui-ci nous explique que la rature est due au fait qu'il ne savait justement pas si les comprimés de 4mg existaient, et donc s'il devait prescrire un comprimé de 4mg, ou une dose de 4mg, ou deux comprimés de 2mg ou un demi comprimé de 8mg. Nous lui demandons donc de bien vouloir refaire une nouvelle ordonnance, conforme cette fois, sans rature, avec deux comprimés de 2mg par jour, soit quatorze comprimés à délivrer et non pas sept. Le problème de législation est donc réglé.

Mais visiblement, le médecin n'est pas habitué à prescrire des médicaments de substitution. Cela pose plusieurs problèmes, en plus de celui de la législation. En effet, le médecin a manifestement des difficultés à communiquer avec le patient. Or, une relation de confiance entre patient et médecin est essentielle à la réussite des TSO. Le patient doit pouvoir parler librement de ses pratiques passées ou présentes de consommation de drogue, de ses difficultés à diminuer ou à arrêter la prise de substances illicites, de son éventuelle injection du Subutex®, d'une possible rechute, ou de tout autre problème lié à son addiction. Sans cela, l'échec est quasiment inévitable.
Dans ce cas, le médecin n'a donné aucun conseil au patient, ne lui a pas indiqué l'importance de prendre le médicament de façon régulière et pas uniquement en cas de manque ou d'envie de se « défoncer », et ne l'a pas encouragé ni motivé dans sa démarche.
De plus, un médecin qui prescrit très peu ou pas du tout de MSO ne saura pas évaluer correctement les doses de buprénorphine adaptées, et aura des difficultés à gérer la prescription simultanée de benzodiazépines en cas de nécessité.

Sans vouloir juger le médecin sur sa mauvaise connaissance du Subutex®, il est très important pour un sujet souhaitant substituer sa prise d'héroïne par un médicament d'être suivi par un médecin qui a l'habitude des MSO et des TSO.

Il est interdit pour un pharmacien d'émettre un jugement sur un médecin, ou de conseiller à un patient d'aller consulter un certain médecin. Mr B., ayant remarqué notre surprise par rapport à sa prise en charge, nous a demandé notre avis. Dans son intérêt nous avons néanmoins décidé de contourner cette loi et nous lui avons indiqué un médecin du quartier habitué à suivre des patients sous traitement de substitution.

c. Suivi de Mr B.

La semaine suivante, Mr B. revient à l'officine avec une nouvelle ordonnance de Subutex®. Il a choisi de retourner voir le même médecin afin d'éviter d'avoir à expliquer son histoire à nouveau. L'ordonnance est correctement rédigée, pour une dose de 4mg par jour à nouveau, d'une durée de 14 jours à délivrer en deux fois.
Mr B. nous avoue avoir alterné l'héroïne et le Subutex®, réservant le Subutex® aux jours où il n'avait pas d'héroïne. En effet, la dose de 4mg lui est largement insuffisante, et il consomme plusieurs jours de traitement en une seule prise. La communication avec le médecin étant encore difficile, Mr B. n'a pas osé lui en parler, alors qu'il le fait librement à l'officine.

Nous sommes face à un échec complet de substitution, Mr B. n'utilisant pas la buprénorphine comme un médicament, il risque de ne plus considérer le Subutex® comme un traitement. Il risque de perdre rapidement sa motivation d'arrêt de l'héroïne, et de consommer le Subutex® comme un produit de défonce.

Deux semaines plus tard, Mr B. se présente avec une ordonnance du médecin que nous lui avions conseillé. L'ordonnance est faite pour 14 jours à délivrer en deux fois, pour une dose de 14mg par jour. Il est évident que la dose de 14mg est bien plus adaptée à son degré d'addiction.

Cette situation ne relève pas réellement d'un problème de délivrance de la buprénorphine mais plutôt d'un problème de prescription. Toutefois, le rôle du pharmacien a été très important. Le dialogue avec Mr B., sans jugement ni culpabilisation, a permis de confirmer à Mr B. que son échec à 4mg par jour n'était pas du à lui-même mais à une mauvaise évaluation des doses prescrites. Sans ce dialogue et la redirection vers un autre médecin, Mr B. aurait certainement abandonné son traitement par Subutex®.

Quelques mois plus tard, Mr B. est toujours régulier dans ses délivrances de buprénorphine, les prescriptions sont réalisées pour 28 jours à délivrer en deux fois. Les doses diminuent de façon régulière, de sorte que Mr B. est actuellement à la dose de 6mg par jour.

2. Le cas de Mr N.

a. Description

Mr N. est un ancien héroïnomane injecteur. Cela fait plus de 10 ans qu'il est sous Subutex®, quasiment depuis sa mise sur le marché. Ses prescriptions sont toujours pour 28 jours à délivrer en deux fois, pour des doses de 10 à 12 mg par jour. Les chevauchements de quelques jours sont fréquents, que ce soit lors de la prescription ou lors du renouvellement. Ces chevauchements sont en général d'une ou deux journées au maximum, tous les 2 ou 3 mois. Le médecin de Mr N. le sait et inscrit sur l'ordonnance « autorisation de prescription anticipée et de chevauchement de délivrance ». Lors de la délivrance de la fraction suivante, il inscrit sur une ordonnance sécurisée « autorisation de délivrance anticipée du renouvellement de la prescription du … avec chevauchement ».

b. Prise en charge à l'officine

Légalement, la délivrance de ce traitement ne pose pas de problème puisque le médecin autorise toujours le chevauchement. Mr N. se présente toujours à l'officine avec l'autorisation écrite du médecin, et n'essaye jamais d'obtenir son traitement en avance sans cela.
Néanmoins, ces chevauchements réguliers démontrent un réel problème dans l'observance et la prise correcte du MSO par Mr N.. De plus, les mains gonflées de Mr N. et la prise régulière d'antibiotiques laissent penser que Mr N. s'injecte le Subutex®, et qu'il a fréquemment des problèmes d'abcès liés à cette pratique.

Le dialogue régulier avec Mr N. nous a permis d'apprendre que celui-ci s'injecte effectivement le Subutex®, et ce de façon quasiment systématique. Il ne le prend par voie sublinguale que lorsqu'il ne peut pas faire autrement. Cela explique donc les mains gonflées et les abcès fréquents.

Les chevauchements sont dus à des usages récréatifs de la buprénorphine, qui nécessitent que Mr N. s'injecte une dose plus importante de Subutex®. Mr N. nous explique que ces usages ont nettement diminué, et qu'actuellement il s'injecte « pour se défoncer » en moyenne une fois par semaine, alors qu'au début de son traitement il le faisait tous les jours. Au départ il s'était fait prescrire le Subutex® uniquement dans ce but, afin de pouvoir se droguer même lorsqu'il n'avait pas d'héroïne. Il utilisait alors la buprénorphine en dernier recours. Au fur et à mesure il a remplacé l'héroïne par le Subutex®, jusqu'à totalement éliminer l'héroïne de son quotidien. Il nous avoue « déraper » en consommant de l'héroïne moins d'une fois par mois.

Dans le cas de Mr N., on peut s'interroger sur la nature de sa consommation de buprénorphine. S'agit-il d'un usage toxicomaniaque, ou d'un usage substitutif ? Il s'agirait d'un usage intermédiaire. En effet, lorsque Mr N. prend 10mg par jour comme prescrit par le médecin, on peut parler d'un réel usage substitutif puisque l'objectif de Mr N. est de ne pas ressentir de manque. Pourtant Mr N. est un sujet injecteur, ce qui est un mésusage. Par contre, lorsque Mr N. consomme la buprénorphine à des doses plus importantes, dans un objectif de « défonce », on parle bien d'un usage toxicomaniaque. On voit bien dans ce cas que la distinction entre usage toxicomaniaque et mésusage, claire dans la théorie, l'est beaucoup moins dans la pratique, et que bien souvent les deux sont imbriqués.

On peut s'interroger sur le rôle du pharmacien dans une telle délivrance. Certains pourraient avoir l'impression d'être dans un rôle de « dealer », car on peut ressentir cette délivrance comme une simple « distribution » des doses de drogue. Néanmoins, grâce au Subutex®, Mr N. a pu se réinsérer socialement et professionnellement, et il ne consomme quasiment plus d'héroïne. Evidemment, il serait préférable que Mr N. ne s'injecte pas la buprénorphine, et qu'il diminue progressivement ses doses jusqu'à arrêter totalement la prise de MSO. Pourtant on peut considérer que le fait qu'il soit équilibré ainsi et ne rechute pas dans l'héroïne est un début de réussite.

Dans ce cas, le pharmacien joue un rôle essentiellement dans le dialogue avec le sujet sous MSO. Sans donner l'impression de juger, il faut régulièrement rappeler à Mr N. l'intérêt de limiter progressivement ses pratiques d'injection, ainsi que l'importance d'utiliser du matériel stérile et de correctement filtrer lorsqu'il s'injecte le Subutex®.

c. Suivi de Mr N.

Le traitement de Mr N. n'évolue pas, plusieurs mois plus tard.

3. Le cas de Mr V.

a. Description

Mr V., 46 ans, est psychologiquement très instable. Le dialogue est très difficile. Ses prescriptions de buprénorphine, pour 28 jours à délivrer en deux fois, sont de 8 mg/j depuis plusieurs années. Avant la commercialisation du Subutex®, Mr V. était sous traitement de Temgesic®, cela fait donc plus de 13 ans qu'il prend de la buprénorphine. A priori Mr V. n'a jamais consommé d'héroïne, mais son statut d'hospitalier lui avait permis d'accéder à des antalgiques morphiniques, et il avait crée une dépendance à la morphine.

Au lieu d'être prescrits en comprimés de 8mg à prendre en une fois, les 8mg sont prescrits et délivrés sous forme de 4 comprimés à 2mg, car Mr V. fractionne les prises dans la journée. Il s'agit donc d'un mésusage de la buprénorphine. La femme de Mr V. nous a expliqué un jour que ce fractionnement le rassurait.

b. Prise en charge à l'officine

Le cas de Mr V. relève clairement d'un mésusage de buprénorphine car la prise en plusieurs fois dans la journée prouve que Mr V. ne considère pas réellement la buprénorphine comme un produit de substitution. Il ressent le besoin d'avoir une dose plusieurs fois dans la journée de la même façon qu'un consommateur d'héroïne. Or, avant de faire la démarche de réduire les doses, Mr V. doit prendre conscience qu'il s'agit d'un réel traitement.

Cette situation est assez délicate car la buprénorphine n'est qu'une partie de l'ensemble de la démarche de soins qui englobe Mr V. qui est suivi par un psychiatre et séjourne régulièrement en psychiatrie pour des problèmes de psychose. Le MSO n'est ici qu'un moyen de stabiliser Mr V., et le fractionnement une façon de ne pas le braquer contre le Subutex®.

Mr V. ne vient jamais en avance pour chercher son traitement, mais vient parfois en retard, notamment suite à des crises psychotiques. Dans ce cas le rôle de l'officinal est d'en avertir son médecin traitant, qui le plus souvent le rappellera afin de convenir d'un rendez-vous pour parler de ses problèmes.
Ici, on peut dire que le pharmacien dépasse son rôle de délivrance du médicament, mais ce rôle est très important au bon suivi de Mr V.

c. Suivi de Mr V.

Suite à une « négociation » avec son psychiatre et son généraliste, Mr V. est désormais passé à 6mg/j de buprénorphine au lieu de 8mg/j. La diminution des doses ne semble pas poser de problèmes particuliers.

PARTIE III : EVOLUTION DE LA LEGISLATION CONCERNANT LA BUPRENORPHINE HAUT DOSAGE

I. TENDANCE GENERALE

A. Mise à disposition plus large que la méthadone

En autorisant la mise sur le marché du Subutex®, la France réalise qu'elle est en retard sur les autres pays concernant la politique de substitution et de réduction des risques dans la population toxicomane. En effet, la législation concernant la méthadone empêche l'accès aux soins de la majorité des toxicomanes.

Jusqu'en janvier 2002, la primo-prescription de méthadone ne pouvait se faire que dans les CSST habilités. Cela impliquait de nombreuses difficultés. Il fallait avant tout connaître les coordonnées d'un centre spécialisé ; or en 2002 un CSST sur 5 ne prescrit pas de méthadone. Ensuite le CSST doit être situé à proximité du lieu de résidence ou de travail, alors que dans certains départements les patients doivent parcourir une centaine de kilomètres avant d'y parvenir, ce CSST ne devant pas être saturé. Le patient ne doit pas se sentir découragé par les nombreux rendez-vous nécessaires à la mise en route du traitement (médecin, psychologue, assistante sociale, infirmière etc...). Enfin le traitement est bien plus contraignant au début, imposant la prise quotidienne devant les soignants, avec analyse d'urines une fois par semaine. (4)

Afin de faciliter l'accès aux traitements de substitution, le cadre législatif du Subutex® est bien plus souple. De plus la buprénorphine rassura par son effet plafond d'agoniste partiel et le risque bien plus faible de surdoses. Ainsi, dès sa mise sur le marché en France, le Subutex® pu être prescrit par tout médecin, sans avoir le statut de stupéfiant, ce qui explique que dès la première année il se développe rapidement.

B. Des pistes de réflexion diamétralement opposées

Concernant les évolutions de la législation sur la buprénorphine, on observe que ce soit chez les soignants, ou chez les politiques, deux modes de réflexion totalement opposés. D'une part, on retrouve des pistes de réflexion dont l'objectif est de limiter le trafic de Subutex® en particulier, et ses mésusages en général. Leur idée est donc de durcir la législation. D'autre part on rencontre des groupes de travail ayant pour but de rendre accessible la substitution au plus grand nombre. Le plus souvent leurs propositions vont à contre-sens. Il est en effet très difficile de trouver un compromis, permettant à la fois de rendre plus accessible et plus contrôlé.

1. Projet avorté : classification en stupéfiant

Fin 2005, la MILDT (Mission interministérielle de lutte contre la drogue et la toxicomanie) a demandé l'inscription de la buprénorphine au tableau des stupéfiants, estimant qu'un tel classement devrait permettre de mieux lutter contre le trafic de rue du médicament. Si elle avait été adoptée par le ministère de la santé, cette mesure aurait obligé les pharmaciens à mettre sous coffre leurs stocks de Subutex® et à inscrire dans le registre des stupéfiants le nombre de boîtes délivrées. Surtout, ce changement de statut aurait permis aux policiers de poursuivre pour infraction à la législation sur les stupéfiants tout porteur de Subutex® qui ne serait pas en mesure de produire une ordonnance justifiant sa consommation.

"Plus de 85 % des patients qui prennent du Subutex suivent très bien leur traitement, et il n'est pas question de mettre un coup d'arrêt à la politique de réduction des risques, qui a eu des résultats extraordinaires, justifie Didier Jayle, président de la MILDT. *Mais un tout petit noyau de personnes détourne le système, parfois en consultant plus de dix médecins à la suite. Il nous faut stopper cette dérive et faire en sorte que ces prescriptions soient réservées à ceux qui en ont besoin."* (Le Monde, 14/01/2006)

Cette proposition provoqua une réelle levée de boucliers, notamment chez les soignants impliqués dans la substitution, qui craignaient essentiellement que la qualification de "stupéfiant" risque d'annuler symboliquement une partie du travail pédagogique fait pour parler de médicament et de traitement, stigmatisant un peu plus les patients sous buprénorphine. L'autre crainte était de décourager certains pharmaciens de délivrer le Subutex®, de par la complexification de la procédure de délivrance. Au final, le risque encouru était d'en rendre l'accès plus difficile.

Le ministre de la santé, Xavier Bertrand, s'est déclaré favorable, en juin 2006, au classement comme stupéfiant de la buprénorphine. Finalement, après avoir entendu les associations, les usagers, les travailleurs sociaux, il renonça au changement de statut de ce médicament.

2. Méthadone aussi accessible que buprénorphine

A l'opposé du projet de loi précédemment cité, certaines pistes de réflexion visent à faciliter l'accès à la méthadone. En effet, le rôle d'agoniste-antagoniste de la buprénorphine, que n'a pas la méthadone, ne justifie pas une telle différence quant à leur réglementation. Certaines associations militent pour un accès facilité à la méthadone, justifiant leur demande par des meilleurs résultats avec la méthadone quant à un sevrage définitif. La mise sur le marché de la méthadone gélules est un premier pas.

Néanmoins on peut s'interroger sur la réelle cause de réussite des traitements par méthadone : ne serait-elle pas due justement à ce meilleur encadrement des traitements ? L'accès à un tel TSO étant bien plus contraignant, ne limite-t-il pas les personnes traitées qu'aux plus motivés, et donc plus susceptibles d'aller au bout du sevrage ? De plus, l'encadrement par un ensemble de spécialistes de la substitution, et par un psychiatre, permet de transformer un simple médicament en un traitement dans sa globalité, point essentiel dans la réussite d'une substitution aux opiacés.

II. REGLEMENTATION CSP

Le Code de la Santé Publique (CSP) détermine matériellement le champ du droit de la santé publique. Il comporte en six parties, elles-mêmes divisées en livres, titres, chapitres et articles, dont l'une concerne le droit des produits de santé (médicaments, produits apparentés dont cosmétiques et dispositifs médicaux).

A. Réglementation au moment de la mise sur le marché

La circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 fut le premier texte de loi mettant en place un cadre législatif à la délivrance de médicaments de substitution qui arrivèrent dans les officines dans les mois qui suivirent.

La buprénorphine est inscrite sur la liste I des substances vénéneuses, mais la prescription doit être rédigée sur un bon filigrané extrait du carnet à souches pour prescription des stupéfiants. La prescription doit être nominative et mentionner l'âge et le sexe du patient. Les mentions légales doivent être inscrites en toutes lettres.
La durée de traitement ne doit pas dépasser 28 jours, le renouvellement n'est pas autorisé.

B. Evolution depuis la mise sur le marché

1. Juillet 1999 : Suppression du carnet à souches

Le décret paru le 31 mars 1999 prévoit le remplacement du carnet à souches à partir du 1er juillet 1999 par de nouvelles ordonnances dites "sécurisées". Ces ordonnances "sécurisées" réalisées sur du papier filigrané blanc naturel, comportent plusieurs éléments de sécurisation : identification pré-imprimée du prescripteur, numéro d'identification du lot d'ordonnances, carré pré-imprimé où sera indiqué le nombre de médicaments prescrits. Elles sont disponibles sur commande auprès des fournisseurs agréés par l'AFNOR.

2. Septembre 1999 : Fractionnement des délivrances

L'arrêté du 20 septembre 1999 indique que les quantités de buprénorphine délivrées doivent être fractionnées pour des durées de 7 jours, sauf mention contraire du prescripteur.

C. Limites de la réglementation

La principale limite de cette réglementation réside dans le fait que chaque médecin et chaque officine travaille de façon indépendante. En effet, un médecin ne peut pas savoir si le patient qui se présente à lui n'est pas suivi pour un traitement de buprénorphine par un ou plusieurs autres médecins. De même, une officine ne peut pas détecter la délivrance du médicament par une autre officine.

Le dossier pharmaceutique (ou DP), testé actuellement dans plusieurs départements, est un dossier informatisé que les pharmaciens peuvent ouvrir à chaque assuré social. Il permet au pharmacien d'avoir accès à l'historique des médicaments qui ont été délivrés au patient au cours des 4 derniers mois, quelle que soit l'officine de délivrance. C'est un outil de lutte contre les interactions médicamenteuses, mais en aucun cas de contrôle des surconsommations, nomadismes, ou trafics.

En effet, il ne peut pas être imposé, en raison de la législation sur le respect de la vie privée. Il est essentiel que ce point soit respecté, mais dans ce cas, il est très difficile de détecter le nomadisme pour un professionnel de santé.
Seules les caisses de sécurité sociale ont accès à l'ensemble des prescriptions présentées au remboursement pour une même personne.

III. CPAM ET SERVICE MEDICAL

Les actions des caisses de sécurité sociale, et du service médical, sont réglementées par le Code de la Sécurité Sociale (CSS).

A. Le service médical

Le service médical, qui travaille de manière indépendante des caisses mais avec leurs données, regroupe des praticiens-conseil (médecins, pharmaciens, dentistes) ainsi que des agents administratifs. Parmi ses missions, on retrouve l'évaluation de l'activité des professionnels de santé, ainsi que le contrôle des prestations des assurés. Son rôle dans le contrôle des trafics de Subutex® est donc essentiel, car il est le seul à pouvoir recouper les informations concernant les prescriptions de buprénorphine. Cela se limite aux prescriptions ayant fait la demande de remboursement, qui représentent la quasi-totalité des cas.

B. Textes de loi et CSS

1. L'arrêté du 1e avril 2008

Ce texte permet de systématiser certaines pratiques de prescription visant à réduire le nomadisme.

a. Avril 2008 : Obligation d'indiquer le nom de la pharmacie

L'arrêté du 1e avril 2008 fixe la liste des médicaments pouvant faire l'objet d'un usage détourné, et y inclut la buprénorphine haut dosage. Pour que le traitement soit pris en charge par l'assurance maladie, il doit être délivré par la pharmacie dont le nom est obligatoirement précisé sur l'ordonnance, obligation prévue au premier alinéa de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale.

b. Avril 2008 : protocole de soins en cas d'usage abusif

L'arrêté mentionné ci-dessus indique également que si les services du contrôle médical de l'assurance maladie constatent un usage abusif ou un mésusage de buprénorphine (sur la base de critères intégrant notamment les quantités prescrites et le nombre de prescripteurs), la prise en charge ne se fera que suite à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant, qu'il exerce en ville ou en établissement, et le médecin conseil de la caisse

d'assurance maladie. Ce protocole devra être signé par le patient, obligation prévue par le second alinéa de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale.

Il s'agit en réalité du même protocole de soins que celui signé pour les demandes de prise en charge des affections de longue durée (ou ALD) par exemple, et peut être consulté en annexe.

2. Articles L. 324-1 et L. 315-2 du CSS

Ces textes donnent la possibilité aux caisses de contrôler les assurés, et d'éventuellement suspendre les remboursements en cas d'abus avéré.
Ainsi, lorsque le service médical détecte une anomalie dans les quantités de buprénorphine prescrites à un assuré, il a deux solutions. Dans le cas où les quantités sont la preuve d'un trafic, le dossier est directement transmis à la caisse pour un recours en pénal. Dans le cas où il semble s'agir plutôt de mésusage, le service médical peut le convoquer pour un entretien avec le médecin ou le pharmacien conseil. Cela aboutira souvent à l'établissement d'un protocole de soins.

Si l'assuré ne respecte pas ce protocole, la caisse peut suspendre les remboursements de buprénorphine pour une durée déterminée, et en informera les médecins et officines ayant délivré à cette personne de la buprénorphine.

C. Résultats obtenus par le service médical

1. Requête semestrielle

Deux fois par an, le service médical du nord-est effectue une requête dans sa base de données afin de classer les personnes ayant présenté un remboursement de buprénorphine à la CPAM, selon les doses prescrites, en mg par jour. Il classe les consommateurs en différents niveaux, et la réponse apportée sera dictée par ce niveau. Les niveaux 1A bis, par exemple, qui regroupent les personnes ayant présenté au remboursement plus de 151mg de buprénorphine par jour, entraineront systématiquement un recours en pénal.

Le tableau de la page suivante donne les résultats de cette requête en 2008 pour la Lorraine, hors Moselle. En effet la Moselle dispose d'une législation particulière et est donc rattachée à l'Alsace.

Niveau	Dosage	Nb bénéficiaires 1e sem 2008	Nb bénéficiaires 2e sem 2008	Ecart sem 2 –sem1
1A bis-2	≥ 300 mg	0	1	+1
1A bis-1	De 151 à 300mg	0	0	0
1A	De 49 à 150mg	1	4	+3
1B-2	De 33 à 48mg + de 1 prescripteur	9	10	+1
1B-1	De 33 à 48mg 1 prescripteur maxi	1	0	-1
2	De 17 à 32mg + de 3 prescripteurs	22	30	+8
3-2	De 17 à 32mg 2 ou 3 prescripteurs	90	96	+6
3-1	De 17 à 32mg 1 prescripteur maxi	106	106	0
4	16 mg maxi	4041	4056	+15
Association méthadone		12	14	+2
Association morphine		93	92	-1
Exclus 1 délivrance		429	371	-58
Exclus 2 et 3 délivrances		566	521	-45
Autres cas		0	0	0
Total		5265	5195	-70

Tableau XV : consommateurs repérés en 2008 en Lorraine (hors Moselle) : écart entre le 1e et le 2e semestre (35 DRSM nord est)

2. Actions du service médical

Face aux sujets présentant plus de 16mg/jour au remboursement, les actions du service médical varient selon les catégories présentées précédemment.

Les sujets se faisant rembourser plus de 49 mg/jour ne peuvent pas consommer eux-mêmes de telles doses, et trafiquent donc la buprénorphine. Au-delà de 151mg/j, le dossier passe directement en pénal, entre 49 et 151mg/j, cela sera vu au cas par cas, mais la prise en charge de buprénorphine par l'assurance maladie est dans tous les cas arrêtée.

Les sujets présentant de 33 à 48mg/j au remboursement sont soit des trafiquants de petite envergure, soit des toxicomanes utilisant la buprénorphine comme une drogue, soit les deux. Lorsqu'il n'y a qu'un prescripteur, celui-ci est convoqué par un médecin conseil, et le service médical analyse l'ensemble de ses prescriptions, l'analyse pouvant aboutir à une procédure pénale, et une plainte à l'ordre des médecins. Dans tous les cas l'assuré est reçu par le médecin conseil afin de mettre en place un protocole de soins, signé conjointement par le médecin prescripteur et par l'assuré. En cas de non respect de ce protocole, l'assuré ne bénéficiera plus du remboursement de buprénorphine.

Les sujets présentant entre 17 et 32 mg/j au remboursement sont un cas particulier, en ce sens que dans certains pays l'AMM de la buprénorphine donne une dose maximale de 32mg/j.

Ainsi, on peut estimer que certains sujets auraient besoin d'une telle dose pour mener à bien leur traitement. Ainsi, les assurés sont reçus au cas par cas par le médecin conseil.

Ces contrôles effectués par le service médical, ainsi que le protocole de soins et la possibilité de suspendre la prise en charge de buprénorphine en cas de mésusage, ont réduit les sur-prescriptions et les trafics de ce médicament.

CONCLUSION

La toxicomanie aux opiacés est une réalité en France, et ses conséquences néfastes également. Les problèmes générés par cette famille de drogues sont nombreux. Il s'agit tout d'abord de la santé individuelle du sujet consommant ce type de produits, avec des conséquences immédiates telles que l'overdose, souvent mortelle, ou les infections nombreuses essentiellement liées à l'utilisation de la voie intraveineuse, mais également des conséquences à long terme, telles que des pathologies respiratoires, et la dégradation du système veineux. La toxicomanie pose également un problème de santé publique, car l'utilisation de la voie intraveineuse, dans des conditions d'hygiène parfois mauvaises, favorise la dissémination de virus pathogènes, en particulier le virus de l'hépatite C et celui du SIDA. Enfin, la dépendance à ce type de produits crée un problème social, avec une fréquente marginalisation des toxicomanes, mais également trop souvent une délinquance imputable à la drogue, que ce soit dans le but d'acquérir la drogue, ou consécutive à l'emprise de substance.

Or les opiacés créent sur le corps humain une terrible dépendance, à la fois psychique et physique. Il est donc impossible, pour un sujet dépendant à l'héroïne, de stopper sa consommation sans aide médicale. Le sevrage, qui pourrait passer pour la méthode idéale, est très pénible pour le sujet, et entraine de nombreux échecs. De plus, il est dans presque tous les cas suivi d'une rechute, qui risque d'être mortelle.

Ainsi l'utilisation de produits de substitution permet de réduire, voire de stopper, la consommation de drogues illicites, limitant les risques pour la santé du toxicomane, diminuant les problèmes de délinquance, et permettant une réinsertion sociale et professionnelle.

Les produits de substitution aux drogues opiacées sont des médicaments, opiacés également, prescrits au long cours. En France, deux molécules ont cette indication : la méthadone, et la buprénorphine. La méthadone, classée parmi les stupéfiants, est très cadrée au niveau réglementaire, et ne peut pas être prescrite d'emblée par tout médecin ; de plus, elle est impossible à injecter. Elle pose donc peu de problèmes de trafic et de mésusages, mais est peu accessible et ne permet pas de traiter tous les toxicomanes qui le souhaitent.

La buprénorphine, qui peut être prescrite par tout médecin généraliste, est donc beaucoup plus prescrite que la méthadone, et permet de soigner un grand nombre de toxicomanes. L'accessibilité de ce produit a permis d'obtenir de bons résultats sur la consommation d'héroïne et sur le nombre d'overdoses en France. On constate aussi depuis sa mise sur le marché une diminution du nombre de nouveaux cas de SIDA, mais qui est également due à l'accès facilité au matériel d'injection stérile en France à la même époque. Enfin, la délinquance liée à la consommation de drogues a nettement diminué.

Ainsi, les bénéfices amenés par les TSO ne sont pas discutables. Néanmoins, la grande diffusion de la buprénorphine ainsi que la possibilité d'injection notamment, posent de nouveaux problèmes. En effet, les traitements sont compliqués, en premier lieu parce que le sujet toxicomane est médicalement peu suivi en général, et qu'il pratique régulièrement le nomadisme. De plus, la buprénorphine crée elle aussi une réelle dépendance, et il devient très difficile pour le sujet sous traitement d'en diminuer les doses, et encore moins d'arrêter totalement la prise de ce produit. Les rechutes, comme pour toute dépendance, sont nombreuses. Enfin, l'association aux benzodiazépines, bien que fortement déconseillée du fait du risque important de dépression respiratoire pouvant entrainer la mort, est régulièrement rencontrée. De plus, les benzodiazépines créant également une dépendance, le sujet développe rapidement une polytoxicomanie. Néanmoins il est parfois compliqué pour le prescripteur d'y

trouver une alternative. Ainsi, les médecins prescripteurs et pharmaciens délivreurs se trouvent parfois confrontés à un choix entre prendre un risque pour la santé du patient, ou laisser l'anxiété du sujet prendre le dessus, pouvant compromettre la poursuite du traitement. On peut donc comprendre que dans certains cas des benzodiazépines soient prescrites en association avec la buprénorphine, mais la posologie doit être faible et la durée la plus courte possible.

De plus, il existe de nombreux mésusages de la buprénorphine, c'est-à-dire des cas dans lesquels l'usage n'est pas conforme à celui prévu, qui est celui d'un traitement sous prescription, dans un cadre médical et dans un but thérapeutique. On rencontre des cas d'auto-substitution, lorsque des sujets dépendants aux opiacés utilisent la buprénorphine comme produit de substitution, total ou partiel, mais hors cadre médical. Ces personnes se procurent alors le produit par le biais de trafiquants qui revendent les doses qui leur sont prescrites. De plus, certains toxicomanes consomment la buprénorphine comme une drogue, soit en relai ou en association avec une drogue opiacée, soit comme première drogue opiacée. On classe également parmi les mésusages l'administration par voie intraveineuse ou sniffée, ainsi que la prise de doses supérieures à celle nécessaire. Enfin, le trafic, qui représente entre 6 et 10% des sujets recevant une prescription, est un réel fléau. En effet, cela engendre un phénomène en constante augmentation ces dernières années, celui des primo-dépendants à la buprénorphine, et permet également à d'autres de l'utiliser comme produit de « défonce ». De plus, cela coûte cher à l'assurance maladie, et ces deux problèmes ont un impact très négatif sur l'image de la buprénorphine dans la population et dans le milieu médical. Ainsi, à cause d'un certain nombre de personnes détournant ce médicament, l'ensemble des personnes sous traitement de substitution est pénalisée, passant pour une population de profiteurs du système.

Cet avis concernant les toxicomanes sous MSO provient aussi d'une différence de point de vue sur le fond des objectifs de ces traitements. Evidemment, l'objectif idéal lors de l'instauration d'un tel traitement est de parvenir à stabiliser le patient, puis à diminuer progressivement les doses jusqu'à arrêter toute prise d'opiacés. Néanmoins, et notamment à cause de la dépendance créée par la buprénorphine, l'abstinence totale est très difficile à atteindre, et il serait utopique d'imaginer que chaque toxicomane sous MSO parviendra à stopper entièrement la prise de médicament. Ainsi, on retrouve d'un coté un certain nombre de personnes, dont de nombreux professionnels travaillant dans des structures spécialisées, qui estiment que le but premier de la substitution est la réduction des risques. Le fait de ne plus consommer de drogues illicites, et de se réinsérer socialement et professionnellement est donc une réussite. De l'autre coté, certains pensent que seule l'abstinence totale est une issue convenable. Ils oublient trop souvent que la toxicomanie est une réalité, la dépendance physique une maladie, et que la volonté ne suffit pas toujours. Effectivement, certains toxicomanes profitent de l'assurance maladie pour se droguer « gratuitement », et quelques personnes peu scrupuleuses l'utilisent dans un but uniquement lucratif. Mais pour d'autres, ce type de traitement permet une amélioration radicale de leur vie.

Les pharmaciens d'officine sont régulièrement confrontés à des ordonnances de buprénorphine posant problème, ce qui explique que bon nombre d'entre eux aient un avis négatif sur les MSO. En effet, une ordonnance falsifiée sur 10 concerne un MSO, et un grand nombre d'ordonnances pour buprénorphine est mal rédigé, ou le nom de l'officine est oublié. Surtout, il arrive fréquemment que le sujet sous TSO vienne chercher son traitement en avance, avec une ordonnance ou non, avec mention du prescripteur ou non. Cela pose en premier lieu un problème législatif, puisque légalement, sauf mention du prescripteur, le chevauchement est interdit. De plus, il est souvent le signe que l'observance est mauvaise, et

soit que le sujet revend tout ou partie du traitement, soit qu'il consomme une dose supérieure à celle prescrite. Dans ce genre de situation, le pharmacien peut avoir la sensation de jouer le rôle d'un dealer de drogue plus que celui de professionnel de santé. Toutefois, un sujet qui vient chercher de façon exceptionnelle son traitement avec un chevauchement de quelques jours est souvent simplement humain, et n'a pas su gérer sa dépendance, en consommant en une journée une dose correspondant à plusieurs jours de traitement. Alors ne pas lui délivrer son traitement implique de le laisser sans moyen de combattre cette dépendance dans les jours à venir. Un tel patient aura deux alternatives, soit se procurer de la buprénorphine de manière illégale, par nomadisme ou au marché noir, soit retomber dans la drogue.

Les patients sous MSO ont souvent du mal à avouer leur écart au traitement, en partie à cause des réactions qu'ils rencontrent chez les professionnels de santé, et préfèrent en général, dans ces situations, mentir. Ainsi les pharmaciens d'officine savent que la buprénorphine est le médicament qui se perdrait le plus, et que les sujets sous MSO sont ceux qui seraient le plus souvent en déplacement professionnel les empêchant de se présenter le jour prévu. Le refus des officinaux rend parfois les toxicomanes agressifs, et l'on rentre dans un cercle vicieux dans lequel le pharmacien est de plus en plus méfiant et le patient de moins en moins honnête.

L'injection de la buprénorphine crée d'autres difficultés, tant au niveau de la santé qu'au niveau de l'addiction. Elle doit être évitée autant que possible, mais là encore on peut estimer qu'il est préférable que le toxicomane s'injecte un produit connu obtenu dans la légalité. Ainsi, il sera suivi par un médecin dont le rôle sera de contrôler régulièrement son état de santé, et de l'informer des risques de l'injection, afin de le sortir de ce mode de consommation. Le Suboxone®, produit bientôt commercialisé par Schering-Plough en France, est parfois présenté comme le médicament qui va supprimer toutes les pratiques d'injection des MSO. En effet, il associe à la buprénorphine un antagoniste opiacé, la naloxone, inactivée par voie sublinguale mais qui crée un syndrome de manque lorsqu'elle est injectée. Toutefois, si en théorie le Suboxone® ne s'injecte pas, les rares études cliniques n'ont pas montré de différence avec les pratiques d'injection de la buprénorphine seule. De plus, prescrire un produit non injectable à un sujet très dépendant aux injections revient à ne rien lui prescrire, et ces personnes ne pourront être traitées par un tel médicament.

Des efforts doivent être poursuivis pour que tout toxicomane ait la possibilité de suivre un TSO, mais également pour que la part de personnes profitant du système et dégradant l'image de la buprénorphine soient punis et empêchés de le faire. Ainsi, la mise en place en 1999 d'ordonnances sécurisées a permis de limiter les falsifications. De plus, l'obligation depuis un an d'indiquer le nom de la pharmacie permet de réduire le nomadisme. Enfin, la mise en place d'un protocole de soins entre l'assuré, le médecin prescripteur et le médecin conseil de l'assurance maladie en cas d'usage abusif a diminué le nombre de mésusages. Ainsi le sujet sous MSO se verra averti que s'il se fait prescrire des doses bien supérieures aux doses thérapeutiques, l'assurance maladie peut décider de suspendre ses remboursements.

Les cas concrets rencontrés à l'officine montrent que la réalité est souvent bien loin de la théorie, et que la frontière « bien/mal » ou « patient souhaitant s'en sortir/sujet profiteur » n'est pas si nette. Ainsi, en pratique, il est essentiel de créer un climat de confiance et de dialogue dans le triangle médecin-patient-pharmacien. La prise en charge du toxicomane dans sa globalité, avec un suivi psychologique régulier notamment, devrait se généraliser afin que les MSO soient utilisés au sein d'un TSO.

Ainsi, bien utilisée, dans un cadre médical global, avec un contrôle renforcé des sur-prescriptions signes de mésusages, la buprénorphine a donc bien toute sa place en tant que médicament de substitution en France. L'idéal serait tout de même de pouvoir la remplacer par une molécule ne créant aucune dépendance. La question que l'on peut maintenant se poser est celle de savoir comment surveiller ces prescriptions sans tomber dans un système totalitaire « qui voit tout », en respectant la vie privée de chacun…

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Âge de première consommation d'héroïne chez des usagers de structures de première ligne en 2003.

Figure 2 : Différence entre les effets psycho-pharmacologiques d'une substitution vraie et d'un traitement de maintien de l'abstinence.

Figure 3 : Évolution du nombre de nouveaux cas de sida liés à l'usage de drogues par voie veineuse depuis 1990.

Figure 4 : Evolution du nombre de décès par surdose liés à l'héroïne depuis 1990.

Figure 5 : Estimations du nombre de personnes recevant un traitement de substitution en France entre 1995 et 2005.

Figure 6 : Pourcentage des médecins généralistes ayant prescrit un traitement de substitution (Subutex® ou méthadone) au deuxième semestre 2002.

Figure 7 : Ventes de Subutex® en France par habitant de 20 à 39 ans en 2006.

Figure 8 : Les différentes populations recevant du Subutex®.

Figure 9 : Les différents types d'usage de la buprénorphine haut dosage.

Figure 10: Comparaison graphique de la part des patients consultant plus de cinq prescripteurs de Subutex® dans 13 agglomérations françaises, et leur correspondance dans l'ensemble des prises en charge.

Figure 11 : Répartition des usagers de buprénorphine haut dosage en fonction des doses quotidiennes moyennes délivrées sur 13 sites français au deuxième semestre 2002.

Figure 12: Répartition des patients selon le nombre de pharmacies délivrant la buprénorphine haut dosage à Nancy entre 1998 et 2001.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Modes de consommation de l'héroïne et évolution en dix ans.

Tableau II: Principales pathologies infectieuses rencontrées chez les patients toxicomanes hospitalisés.

Tableau III: Différences entre traitement de substitution vrai et traitement de maintien de l'abstinence.

Tableau IV: Principaux effets indésirables du Subutex® dans les conditions recommandées de prise et leurs fréquences respectives.

Tableau V: Comparaison de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage.

Tableau VI: Réglementation comparée de la méthadone et de la buprénorphine haut dosage.

Tableau VII : Profil des prises en charges liées aux opiacés en novembre 1999.

Tableau VIII: Part des personnes sous buprénorphine haut dosage recevant une benzodiazépine associée parmi les assurés de 13 CPAM de France au second trimestre 2002.

Tableau IX: Classement des 13 sites étudiés selon le poids de l'activité de détournement estimé.

Tableau X: Prix estimé, en euros, d'un comprimé de 8 mg de Subutex® dans l'espace urbain de 2000 à 2005, selon les sites TREND.

Tableau XI: Fréquence des modalités d'obtention de la BHD au cours du mois écoulé, en 2003, parmi les participants à l'enquête « première ligne 2003 » selon l'intentionnalité de l'usage.

Tableau XII : Modes d'approvisionnement parmi les usagers substitutifs et non substitutifs consommateurs de BHD en France en 2002.

Tableau XIII: Fréquence des modalités d'utilisation de la BHD au cours du mois écoulé, en 2003, parmi les participants à l'enquête « première ligne 2003 » selon l'intentionnalité de l'usage.

Tableau XIV: Fréquences de problèmes au cours du mois écoulé chez les injecteurs en 2003.

Tableau XV : consommateurs repérés en 2008 en Lorraine (hors Moselle) : écart entre le 1e et le 2e semestre.

ANNEXE

cerfa
n°11626*03

protocole de soins

articles L. 324-1, L. 322-3-3° et 4° et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale
articles 71- 4 et 71-4 -1 du Règlement Intérieur des caisses primaires

volet médical 1
à conserver par
le médecin conseil

personne recevant les soins

- **identification de la personne recevant les soins**

nom et prénom *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))*
adresse

numéro d'immatriculation

si ce numéro d'immatriculation n'est pas connu, remplissez la ligne suivante

date de naissance de la personne recevant les soins

- **identification de l'assuré(e)** ***(à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))***

nom et prénom de l'assuré(e) *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))*
numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

information(s) concernant la maladie

- **diagnostic(s) de l'(des) affection(s) de longue durée motivant la demande et sa (leurs) date(s) présumée(s) de début**

1
2
3

- **arguments cliniques et résultats des examens complémentaires récents (dans le cas de polypathologie invalidante décrire l'état invalidant)**

actes et prestations concernant la maladie *(à compléter par votre médecin traitant)*

spécialités pharmaceutiques ou classes thérapeutiques ou dispositifs médicaux	(1)	suivi biologique prévu (type d'actes)	(1)
		recours à des spécialistes (préciser la spécialité et le type d'acte spécialisé prévu)	(1)
		recours à des professionnels de santé para-médicaux	(1)

(1) Sont exclus du bénéfice de l'exonération du ticket modérateur, les éléments cochés par le médecin conseil, qui seront pris en charge selon les conditions du droit commun.

durée prévisible des soins : durée prévisible de l'arrêt de travail, s'il y a lieu :
reclassement professionnel envisagé : oui ☐ non ☐

proposition du médecin traitant *(cocher la(les) case(s) correspondante(s))*

ALD non exonérante 1 ☐ ALD 30 (liste) 2 ☐ ALD hors liste 3 ☐ polypathologie invalidante 4 ☐ autre 5 ☐

décision du médecin conseil

accord au titre de (2) ☐ du au pour
accord au titre de (2) ☐ du au pour
accord au titre de (2) ☐ du au pour

(2) Le médecin conseil reporte le chiffre correspondant à la situation adéquate listée dans la rubrique précédente (1 pour ALD non exonérante, 2 pour ALD 30.....)

refus ☐ nature et motif du refus

date protocole valable jusqu'au

signature et cachet du médecin traitant	cachet de l'établissement ou du centre de référence	signature et cachet du médecin conseil

La loi 78-17 du 6.1.78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès des organismes destinataires du formulaire.

S 3501 c

cerfa
n°11626*03

protocole de soins

articles L. 324-1, L. 322-3-3° et 4° et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale
articles 71- 4 et 71-4 -1 du Règlement Intérieur des caisses primaires

volet médical 2
à renvoyer
au médecin traitant

personne recevant les soins

- **identification de la personne recevant les soins**

nom et prénom *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))*
adresse

numéro d'immatriculation

si ce numéro d'immatriculation n'est pas connu, remplissez la ligne suivante

date de naissance de la personne recevant les soins

- **identification de l'assuré(e)** ***(à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))***

nom et prénom de l'assuré(e) *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))*
numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

information(s) concernant la maladie

- **diagnostic(s) de l'(des) affection(s) de longue durée motivant la demande et sa (leurs) date(s) présumée(s) de début**

1
2
3

- **arguments cliniques et résultats des examens complémentaires récents (dans le cas de polypathologie invalidante décrire l'état invalidant)**

actes et prestations concernant la maladie *(à compléter par votre médecin traitant)*

spécialités pharmaceutiques ou classes thérapeutiques ou dispositifs médicaux	(1)	suivi biologique prévu (type d'actes)	(1)
		recours à des spécialistes (préciser la spécialité et le type d'acte spécialisé prévu)	(1)
		recours à des professionnels de santé para-médicaux	(1)

(1) Sont exclus du bénéfice de l'exonération du ticket modérateur, les éléments cochés par le médecin conseil, qui seront pris en charge selon les conditions du droit commun.

durée prévisible des soins : durée prévisible de l'arrêt de travail, s'il y a lieu :
reclassement professionnel envisagé : oui ☐ non ☐

proposition du médecin traitant *(cocher la(les) case(s) correspondante(s))*

ALD non exonérante 1 ALD 30 (liste) 2 ALD hors liste 3 polypathologie invalidante 4 autre 5

décision du médecin conseil

accord au titre de (2) ☐ du au pour
accord au titre de (2) ☐ du au pour
accord au titre de (2) ☐ du au pour

(2) Le médecin conseil reporte le chiffre correspondant à la situation adéquate listée dans la rubrique précédente (1 pour ALD non exonérante, 2 pour ALD 30.....)

refus ☐ nature et motif du refus

date protocole valable jusqu'au

signature et cachet du médecin traitant	cachet de l'établissement ou du centre de référence	signature et cachet du médecin conseil

La loi 78-17 du 6.1.78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès des organismes destinataires du formulaire.

S 3501 c

cerfa
n°11626*03

protocole de soins

articles L. 324-1, L. 322-3-3° et 4° et D. 322-1 du Code de la sécurité sociale
articles 71- 4 et 71-4 -1 du Règlement Intérieur des caisses primaires

volet 3 à remettre
par le médecin traitant
au patient après accord définitif

personne recevant les soins

• **identification de la personne recevant les soins**

nom et prénom *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))*

adresse

numéro d'immatriculation

si ce numéro d'immatriculation n'est pas connu, remplissez la ligne suivante

date de naissance de la personne recevant les soins

• **identification de l'assuré(e)** ***(à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))***

nom et prénom de l'assuré(e) *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))*

numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

information(s) concernant la maladie

(à remplir par le médecin traitant, après l'accord du malade (art. R. 4127-35 du Code de la santé publique))

signature et cachet du médecin traitant

actes et prestations concernant la maladie

spécialités pharmaceutiques ou classes thérapeutiques ou dispositifs médicaux	(1)	suivi biologique prévu (type d'actes)	(1)
		recours à des spécialistes (préciser la spécialité et le type d'acte spécialisé prévu)	(1)
		recours à des professionnels de santé para-médicaux	(1)

(1) Sont exclus du bénéfice de l'exonération du ticket modérateur, les éléments cochés par le médecin conseil, qui seront pris en charge selon les conditions du droit commun.

durée prévisible des soins : durée prévisible de l'arrêt de travail, s'il y a lieu :

reclassement professionnel envisagé : oui ☐ non ☐

Ce protocole de soins, élaboré par votre médecin traitant, a fait l'objet d'un accord de prise en charge par l'Assurance Maladie dans le cadre de la reconnaissance de votre affection ou de vos affections de longue durée.

N'OUBLIEZ PAS DE PRESENTER CE DOCUMENT
A TOUT MEDECIN CONSULTE

date protocole valable jusqu'au

signature et cachet du médecin traitant	cachet de l'établissement ou du centre de référence	signature et cachet du médecin conseil	signature de la personne recevant les soins ou de son représentant légal

La loi 78-17 du 6.1.78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès des organismes destinataires du formulaire.

S 3501 c

cerfa
n°11626*03

protocole de soins
demande de rémunération pour les situations prévues au D

volet 4 à adresser au médecin conseil

A personne recevant les soins

• **identification de la personne recevant les soins**

nom et prénom *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))*
adresse

numéro d'immatriculation

si ce numéro d'immatriculation n'est pas connu, remplissez la ligne suivante

date de naissance de la personne recevant les soins

• **identification de l'assuré(e)** ***(à remplir si la personne recevant les soins n'est pas l'assuré(e))***

nom et prénom de l'assuré(e) *(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))*
numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

B identification du médecin traitant établissant le protocole

nom et prénom

numéro d'identification

C identification de l'établissement *(à remplir par le médecin traitant s'il exerce dans un service hospitalier)*

nom de l'établissement
adresse

numéro FINESS
nom du chef de service
si le praticien exerce dans un établissement d'hospitalisation public, préciser si le protocole de soins a été effectué dans le cadre de son activité privée ☐ oui ☐ non
si le malade est hospitalisé, date d'entrée

D demande de rémunération

• **rappel : situations ouvrant droit à rémunération du protocole**

① soins ou un arrêt de travail > six mois n'ouvrant pas droit à l'exonération du ticket modérateur
② soins ouvrant droit à l'exonération du ticket modérateur pour les enfants de moins de seize ans
③ soins ouvrant droit à l'exonération du ticket modérateur au titre de l'article L. 322-3-12° du Code de la sécurité sociale

• **examen**

date
le protocole de soins a été établi :
☐ en consultation ☐ au domicile du malade
montant des indemnités kilométriques éventuelles : euros

• **mode de règlement**

☐ virement à un compte postal, bancaire ou de caisse d'épargne

lors de la première demande de remboursement par virement à un compte postal, bancaire ou de caisse d'épargne, ou en cas de changement de compte, **joindre le relevé d'identité** correspondant.

E attestation à compléter par le service médical

je soussigné(e), docteur
médecin conseil, certifie que le médecin identifié ci-dessus a établi un protocole dans l'une des situations prévues au "D" :

☐ ① ☐ ② ☐ ③

date

signature et cachet du médecin traitant	cachet de l'établissement ou du centre de référence	signature et cachet du médecin conseil

La loi 78-17 du 6.1.78 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers nominatifs garantit un droit d'accès et de rectification des données auprès des organismes destinataires du formulaire.

S 3501 c

BIBLIOGRAPHIE

1- RICHARD D., SENON JL.
Dictionnaire des drogues, des toxicomanies et des dépendances.
Paris : Larousse 2004, 448p.
ISBN 2035054319

2- OFDT
Tendances récentes – Rapport TREND
Paris, juin 2001, 167p.
ISBN 2110927054

3- OFDT
Tendances récentes – Rapport TREND
Paris, décembre 2005, 178p.
ISBN 2110958758

4- VIDAL
2008

5- TOUZEAU D., JACQUOT C.
Les traitements de substitution pour les usagers de drogue.
Paris : Ed. Arnette, 1997, 324p.
ISBN 2718408499

6- CAAT.
Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie et l'usage de drogue
http://membres.lycos.fr/caat/
Consulté en mars 2008

7- MARC B., SIMON G.
L'infirmier(e) et les toxicomanies : stratégies de soins à l'hôpital.
Paris : Masson, 2002, 191p.
ISBN 2294008480

8- LOWENSTEIN W., GOURARIER L., COPPEL A. et al.
La méthadone et les traitements de substitution.
Paris : Editions Doin, Collection Conduites, 1996, 160p.
ISBN 9782704008124

9- SEIDENBERG A., HONEGGER U.
Méthadone, héroïne, et autres opioïdes. La prescription des opioïdes en milieu ambulatoire.
Paris : Médecine et hygiène, 2001, 268p.

10- OMS
CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10e édition)
1995

11- REYNAUD M.
Les toxicomanies
Paris : Maloine, 1996.
ISBN 9782224009656

12- OEDT
2006 national report (2005 data).
2006.
Disponible sur http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efnxofmc.pdf

13- OFDT
Drogues et dépendances, données essentielles
Paris : La Découverte, 2005, 202p.
ISBN 2707145369

14- Ministère de l'Intérieur de l'Outre-mer et des Collectivités
Consommation de drogues en France
Disponible sur http://www.interieur.gouv.fr/sections/a_votre_service/drogue/drogue-en-france/consommation-drogues-france/#4

15- www.ofdt.fr

16- MOREL A., HERVE F., FONTAINE B.
Soigner les toxicomanes
Dunod, 2003, 352p.

17- ANAES
Conférence de consensus Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution.
Lyon, 23 et 24 juin 2004
Disponible sur
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/DP_CDC_Opiaces.pdf

18- COSTES JM., BELLO PY., PALLE C.
Les addictions en France : état des lieux.
La revue du praticien, n°53, pp. 1299-1304.

19- Institut de recherches spécialisées
Traitements de substitution : histoire, étude, pratique.
Reims : Ed l'Harmattan, 2000, 166p.

20- MOREL A., LOWENSTEIN W., et al.
L'accès à la méthadone en France : bilan et recommandations - rapport réalisé à la demande de Bernard KOUCHNER.
Paris, 2002, 92p.

21- Ordre national des pharmaciens
Meddispar : mentions légales – fiche Méthadone
Disponible sur http://www.meddispar.fr/index.php/medicaments/3389441

22- ANONYME
Buprénorphine en traitement de substitution.
Revue Prescrire 2005 ; n°264 : 603-611.

23- Ordre national des pharmaciens
Meddispar : mentions légales – fiche buprénorphine
Disponible sur http://www.meddispar.fr/index.php/medicaments/3394442

24- www.soros.org

25- OFDT
Les traitements de substitution en France - résultats récents.
Tendances, juin 2004, n°37

26- CADET-TAIROU A., CHOLLEY D.
Approche régionale de la substitution aux opiacés, 1999-2002 : pratiques et disparités à travers 13 sites français.
Paris, 2004, 118p.

27- CLAROUX-BELLOCQ D., DE BAILLIENCOURT S, SAINT-JEAN F. et al.
Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine en 2000 : Les données de l'assurance maladie.
Revue médicale de l'Assurance Maladie, 2003, vol 34 n°2.

28- OFDT
Drogues et dépendances. Indicateurs et tendances en 2002.
Tendances, 2002, n°19, 4p.

29- EXCLER-CAVAILHER G., LIABOEUF G., NOIRY V., et al.
Traitement de substitution par buprénorphine-haut-dosage : une expérience de suivi.
Revue médicale de l'Assurance Maladie, 2001, n°4.

30- PIGEON M., CRIQUILLION B., LANCRY P.J.
MEDICAM : Medic'Assurance Maladie : les médicaments remboursés par le Régime général d'Assurance Maladie au cours des années 2001 et 2002.
Paris : CNAMTS, 2003, 67p.

31- TOUFIK A. et al.
Septième rapport national du dispositif TREND.
Tendances, OFDT, 2006, n°52

32- ESCOTS S., FAHET G.
Usages non substitutifs de la buprénorphine haut-dosage
Investigation menée en France, en 2002-2003
Paris : OFDT, 2004, 118p.

33- DIF C., WINTER G.
Buprénorphine haut dosage : suivi de 285 patients pendant trois ans.
Revue médicale de l'Assurance Maladie, 2005, vol 36 n°2, pp. 143-151.

34- ANONYME
Buprénorphine + naloxone (Suboxone®) : Dépendance aux opiacés: Pas de preuve d'un moindre risque d'auto-injections.
Revue Prescrire 2007 ; n°284 : 405-408.

35- Source DSRM Nord-Est

FACULTE DE PHARMACIE UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 25 juin 2009

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Claire Rousselle

Sujet : Gestion à l'officine de la Buprénorphine en tant que médicament de substitution aux opiacés.
Bénéfices apportés, limites et évolution de la législation.

Jury :

Président : Mr Gérald CATAU, Maître de Conférences, directeur de thèse.

Juges :

- M. Christophe DIDIER, Docteur en Pharmacie
- Mlle Anna GARREC, Docteur en Médecine

Vu,

Nancy, le 29/05/2009

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

M. CATAU M. CATAU

Vu et approuvé,

Nancy, le 04 JUIN 2009

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Chantal FINANCE

Vu,

Nancy, le 8.6.09

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE
C. CAPDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3309

N° d'identification :

TITRE

GESTION A L'OFFICINE DE LA BUPRENORPHINE EN TANT QUE MEDICAMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES. Bénéfices apportés, limites et évolution de la législation.

Thèse soutenue le 25 Juin 2009

Par Claire ROUSSELLE

RESUME :

La toxicomanie aux opiacés, et notamment à l'héroïne, engendre de nombreux problèmes, médicaux, sociaux et législatifs. Ainsi, dans un but de réduction des risques ont été mis en place les médicaments de substitution aux opiacés (ou MSO), afin de remplacer une drogue, créant une dépendance importante, par un produit contrôlé. En France, de par son cadre de prescription relativement souple, la buprénorphine (ou Subutex®) est le MSO le plus fréquemment délivré en officine. Depuis sa commercialisation en 1996 on a pu observer une amélioration au sein des populations toxicomanes, tant au niveau de la santé que de la sociabilisation. Néanmoins, la buprénorphine engendre de nouveaux problèmes. Elle crée chez le patient une nouvelle dépendance, ne protège pas des nombreuses rechutes, et les mésusages sont nombreux. Il existe un trafic de ce produit, et ainsi on rencontre des personnes s'auto-substituant sans aucun suivi médical, ainsi que des toxicomanes utilisant le Subutex® comme une drogue. Pourtant, le but premier de ces traitements étant la réduction des risques, l'abstinence totale, bien qu'idéale, n'est pas obligatoirement la seule issue positive. Les pharmaciens d'officine, face aux prescriptions de MSO, sont souvent amenés à gérer des difficultés au moment de la délivrance. En effet, la communication est souvent limitée, les ordonnances falsifiées existent, les demandes de chevauchements sont fréquentes, et les consommateurs de buprénorphine par voie intraveineuse sont nombreux. L'étude de cas concrets montre les difficultés rencontrées, et l'importance d'une prise en charge globale du toxicomane. Enfin, l'évolution de la législation et des contrôles permettent de réduire en partie les abus de certaines personnes.

MOTS CLES : OPIACES, SUBSTITUTION, TOXICOMANIE, BUPRENORPHINE, OFFICINE, MESUSAGES, TRAFIC, LEGISLATION

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature	
Mr Gérald CATAU	Pharmacodynamie	**Expérimentale**	
		Bibliographique	**X**
		Thème	**3-6**

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 – Pratique professionnelle**