



HAL
open science

Traitement de substitution aux opiacés en Moselle : Etat des lieux. Analyse des données de l'assurance maladie en 2010 et 2011

Caroline Haumesser

► To cite this version:

Caroline Haumesser. Traitement de substitution aux opiacés en Moselle : Etat des lieux. Analyse des données de l'assurance maladie en 2010 et 2011. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01734242

HAL Id: hal-01734242

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734242v1>

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.



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-thesesexercice-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>

FACULTE DE PHARMACIE

**Traitements de substitution aux opiacés en Moselle :
Etat des lieux.**

**Analyse des données de l'Assurance Maladie
en 2010 et 2011.**

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 juin 2012

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Caroline HAUMESSER

née le 07 mars 1986 à Saint-Dié (88)

Membres du Jury :

Président : **Mr le Docteur Luc FERRARI** : Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy et Praticien Attaché au Centre Antipoison et de Toxicovigilance du CHU de Nancy

Juges : **Mme le Docteur Valérie GIBAJA-HENRION** : Praticien Hospitalier au CEIP-A de Nancy

Mr le Docteur Gérald ALBERTINI : Médecin Conseil Chef à l'échelon local du service médical de Moselle

Mr le Docteur Sébastien DOERPER : Pharmacien Clinicien au Centre Hospitalier de Lunéville

UNIVERSITE DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Francine PAULUS

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable du Collège d'Enseignement

Jean-Michel SIMON

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♣	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ♣	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAÏ	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ☒	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ☒	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
PROFESSEUR AGREGÉ		
Christophe COCHAUD	11	Anglais

☒ En attente de nomination

* Discipline du Conseil National des Universités :

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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

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

Ɖ'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.

Ɖe 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 Monsieur le Docteur Luc FERRARI, maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Nancy et praticien attaché au Centre Antipoison et de Toxicovigilance du CHU de Nancy :

*Vous nous avez fait l'honneur de présider cette thèse.
Je vous remercie de l'enseignement que vous nous avez prodigué en toxicologie à la Faculté,
Ainsi que de votre formation lors de mon emploi au Centre Antipoison de Nancy.*

A Madame le Docteur Valérie GIBAJA, pharmacien praticien hospitalier au CEIP-A du CHU de Nancy :

*Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer pour ma thèse.
Merci pour tous ces rendez-vous, du temps que vous m'avez accordé.
Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.*

A Monsieur le Docteur Gérard ALBERTINI, médecin conseil chef à l'échelon local du service médical de Moselle :

*Vous nous faites l'honneur de participer au jury d'examen
Et je vous en remercie très sincèrement.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur Sébastien DOERPER, pharmacien clinicien au Centre Hospitalier de Lunéville :

*Vous avez accepté avec gentillesse de bien vouloir juger mon travail.
Je vous remercie de m'avoir apporté vos conseils et corrections.*

A mon papa, Monsieur le Docteur Daniel HAUMESSER, médecin conseil à l'échelon local du service médical de Moselle et membre du groupe de travail de la CNAMTS contribuant aux projets de l'OFDT :

*Merci de ta collaboration, de tes nombreuses relectures et bons conseils.
Je te suis reconnaissante de m'avoir guidée dans la réalisation de cette thèse.*

A l'échelon régional du service médical d'Alsace Moselle et notamment son service statistique :

*Nous sommes heureux d'avoir pu bénéficier de votre aide et de votre disponibilité.
Merci du temps que vous m'avez accordé.*

A l'équipe du CSAPA du Wad Billy :

*Je vous remercie d'avoir répondu à toutes mes questions sur le fonctionnement de votre centre,
De m'avoir accueillie et donné de votre temps.*

A mes parents :

*Cette thèse est une belle occasion de vous remercier de tout ce que vous avez fait pour moi.
Merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée.
Je me souviendrai de ces longues semaines de révisions à la maison, des bons petits plats pour me remonter le moral
devant toutes mes pages de cours à apprendre.
Merci pour tout, merci d'être là.*

A mes grand-mères, Mamama et Mémère :

*Merci pour l'affection que vous me portez,
Et pour tout l'amour que vous avez toujours eu pour moi.*

A mon frère Maxime :

Merci Maxime, pour tes bons conseils et ton soutien.

A toi David :

Merci d'être là à mes côtés, de m'avoir supportée pendant les périodes d'exams, la rédaction de ma thèse...

A tous mes amis de fac :

*Ju, depuis la 1^{ère} année dans l'amphi Parisot, le stress pour les exams, les soirées pharma,
Coco, pour notre complicité sur les bancs de la fac,
Cynthia, Lydie, pour les rapports de TP, notre exposé sur le chocolat,
Julie, pour le peps que tu as,
Seb et Tom pour toutes les heures complices au Centre anti poison, les invitations et les bons repas...*

A tous mes amis vosgiens :

*Vous faites partie de ma nouvelle aventure vosgienne,
Merci à vous de m'avoir accueillie dans vos cœurs et vos montagnes!!*

A mes amis d'enfance :

*Pierre, Chiffon, Doudou, Dou...
Seb et Caro,
Même éparpillés aux quatre coins de l'Europe, je pense à vous.*

Et merci à tous les autres...

SOMMAIRE

Liste des figures	5
Liste des tableaux	7
Liste des abréviations	8
 INTRODUCTION.....	 11
 CHAPITRE 1 : L'HEROÏNE.....	 12
1) De l'histoire ancienne.....	13
a) L'opium	13
b) De l'opium à l'héroïne.....	16
2) Les différentes formes d'héroïne.....	18
3) Les modes de prises.....	19
a) L'injection.....	19
b) La prise	20
c) L'inhalation.....	21
4) Les différents consommateurs.....	21
a) Les usagers traditionnels d'héroïne	21
b) Les usagers récréatifs.....	22
5) Les complications sanitaires.....	22
a) Les complications somatiques	22
b) Les complications psychiatriques	25
c) L'overdose	25
6) Les chiffres	26
a) Dans le Monde	26
b) En France.....	27
c) En Lorraine	27
7) L'héroïne, les moyens de lutte et la loi, aujourd'hui.....	28
a) Les moyens de lutte à l'heure actuelle.....	28
b) La loi contre la toxicomanie	30
8) La dépendance à l'héroïne.....	31
a) Définitions	32
b) Mode d'action des opiacés : approche neurobiologique	35
c) Les signes cliniques	37

CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE DE LA DEPENDANCE	40
1) La substitution	41
a) Histoire de la substitution	41
b) Objectifs.....	42
c) La notion de sevrage	43
d) Les médicaments utilisés	43
e) Détournement et mésusage des TSO	56
f) Le contrôle par l'Assurance Maladie	57
2) Mise en place d'un protocole de substitution.....	59
a) L'accueil du patient	61
b) L'induction et la dose de sécurité	61
c) La phase de maintenance	62
d) La méthadonémie	62
e) L'expérience d'une prise en charge au CSAPA les Wads à Metz.....	63
3) Les données nationales, régionales et départementales actuelles concernant les traitements de substitution.....	65
a) Données nationales	65
b) Données régionales : cas particulier de la Moselle.....	76
 CHAPITRE 3 : LES MÉDICAMENTS DE SUBSTITUTION AUX OPIACÉS EN MOSELLE : DONNÉES DU RÉGIME GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE MALADIE EN 2010 ET 2011	85
1) Introduction	86
2) Méthodologie	86
3) Résultats	87
a) Dénombrement des patients sous traitement de substitution aux opiacés	87
b) Caractéristiques démographiques des patients	93
c) Le recours aux traitements de substitution	93
d) La dose moyenne journalière.....	94
e) Le comportement de détournement	97
f) Les associations avec des psychotropes	99
4) Discussion	101
a) Biais de l'enquête.....	101
b) Bilan de l'enquête	101

CONCLUSION :	106
BIBLIOGRAPHIE	109
ANNEXES :	117

Liste des figures

Figure 1 : Papaver somniferum L., Hippolyte Coste - Flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes, 1901-1906.....	13
Figure 2 : Molécules d'héroïne et de morphine	17
Figure 3 : Différentes formes d'héroïne	18
Figure 4 : Le matériel d'injection d'héroïne	20
Figure 5 : Evolution du nombre de décès par surdose entre 1990 et 2004 (données fournies par l'OCTRIS) (25).....	26
Figure 6 : Evolution du nombre d'Infractions à la Législation des Stupéfiants pour simple usage d'héroïne, entre 1997 et 2008, pour la Lorraine et la France (source OCTRIS)	28
Figure 7 : Boite de Subutex® 8 mg.....	45
Figure 8 : Flacon de chlorhydrate de méthadone dosé à 60 mg/15 ml	50
Figure 9 : Données SIAMOIS fournies par le GERS, permettant de fournir une estimation du nombre de patients recevant un traitement de substitution aux opiacés en France en 2008 (OFDT) (86).....	66
Figure 10 : Répartition des classes d'âge des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2010	71
Figure 11 : Ressources économiques des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM 2010.....	71
Figure 12 : Les différents protocoles de substitution des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM 2010.....	72
Figure 13 : Les différents médicaments de substitution des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM 2010.....	73
Figure 14 : Répartition des médicaments de substitution aux opiacés des sujets inclus dans l'enquête OPEMA en 2010	75
Figure 15 : Répartition des classes d'âge des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2010 en Moselle	79
Figure 16 : Ressources économiques des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2010 en Moselle.....	80
Figure 17 : Les différents protocoles de substitution des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM en Moselle en 2010	81
Figure 18 : Les différents médicaments de substitution des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2010 en Moselle	82
Figure 19 : Taux standardisé des prescriptions de BHD par arrondissement selon l'âge et le sexe pour les bénéficiaires de la Moselle du Régime Général sur la population du département de la Moselle pour 1000 habitants, au 1 ^{ier} semestre 2011.....	90
Figure 20 : Taux standardisé des prescriptions de méthadone sirop par arrondissement selon l'âge et le sexe pour les bénéficiaires de la Moselle du Régime Général sur la population du département de la Moselle pour 1000 habitants, au 1 ^{ier} semestre 2011.	91
Figure 21 : Taux standardisé des prescriptions de méthadone gélule par arrondissement selon l'âge et le sexe pour les bénéficiaires de la Moselle du Régime Général sur la population du département de la Moselle pour 1000 habitants, au 1 ^{ier} semestre 2011.	92

Figure 22 : Evolution de la répartition des bénéficiaires du Régime Général de Moselle recevant de la BHD selon la dose quotidienne moyenne délivrée au 1 ^{ier} semestre 2010 et au 1 ^{ier} semestre 2011	95
Figure 23 : Evolution de la répartition des bénéficiaires du Régime Général de Moselle recevant de la méthadone sirop selon la dose quotidienne moyenne délivrée au 1 ^{ier} semestre 2010 et au 1 ^{ier} semestre 2011	96
Figure 24 : Evolution de la répartition des bénéficiaires du Régime Général de Moselle recevant de la méthadone gélule selon la dose quotidienne moyenne délivrée au 1 ^{ier} semestre 2010 et au 1 ^{ier} semestre 2011	97

Liste des tableaux

Tableau 1 : Prix moyen d'un gramme d'héroïne pour chaque ville, d'après le rapport TREND, pour l'année 2008	19
Tableau 2 : Comparaison du Subutex® et de la méthadone, avantages et inconvénients (1)	54
Tableau 3 : Niveau de priorité d'intervention pour la mise en œuvre immédiate des actions (source : circulaire 44/2004 de l'Assurance Maladie)	58
Tableau 4 : Prévalence d'usage de médicaments psychotropes non opiacés au sein des patients recevant de la BHD en 2007	68
Tableau 5 : Prévalence d'usage de médicaments psychotropes non opiacés parmi les patients recevant de la méthadone en 2007	69
Tableau 6 : Vente de Subutex® en pharmacie de ville (équivalents boîtes de 7 comprimés dosés à 8 mg) (2008)	77
Tableau 7 : Vente de méthadone en pharmacie de ville (équivalents flacons de 60 mg) (2008)	77
Tableau 8 : Dénombrement et évolution des patients sous médicaments de substitution aux opiacés, selon le médicament et la période	88
Tableau 9 : Répartition par arrondissement des patients du Régime Général de Moselle sous médicaments de substitution aux opiacés au 1 ^{ier} semestre 2010 et au 1 ^{ier} semestre 2011	88
Tableau 10 : Prescriptions de médicaments de substitution aux opiacés selon l'âge et le sexe pour les bénéficiaires de la Moselle du Régime Général au 1 ^{ier} semestre 2011	93
Tableau 11 : Répartition des patients du Régime Général de Moselle ayant eu une prescription de médicament de substitution au 1 ^{ier} semestre 2011 selon le nombre de médecins vus.	93
Tableau 12 : Répartition des patients du Régime Général de Moselle ayant eu des prescriptions de médicaments de substitution au 1 ^{ier} semestre 2011 selon le nombre de pharmacies ayant délivré le traitement.....	94
Tableau 13 : Caractéristiques des patients du Régime Général de Moselle recevant de la BHD ayant un comportement de détournement au 1 ^{ier} semestre 2010 et au 1 ^{ier} semestre 2011	98
Tableau 14 : Répartition par arrondissement des patients du Régime Général de Moselle recevant de la BHD ayant un comportement de détournement au 1 ^{ier} semestre 2011	99
Tableau 15 : Répartition des patients du Régime Général sous médicaments de substitution aux opiacés recevant un traitement psychotrope au 1 ^{ier} semestre 2011	100

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPc : Adénosine Monophosphate cyclique

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

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

CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie

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

CépiDC : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CHS : Centre Hospitalier Spécialisé

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIP : Club Inter Pharmaceutique

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CMSEA : Centre Médical Spécialisé de l'Enfant et l'Adolescent

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNSP : Commission Nationale des Stupéfiants et Psychotropes

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

CSST : Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes

CTR : Centre Thérapeutique Résidentiel

DGS/DH : Direction Générale de la Santé/Direction des Hôpitaux

DRAMES : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques

HAS : Haute Autorité de Santé

ILIAD : Indicateurs Locaux pour l'Information sur les Addictions

ILS : Infraction à la Législation sur les Stupéfiants

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

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

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

InVS : Institut de Veille Sanitaire

MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

NIR : Numéro d'Identification inter-Régime

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

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ONU : Organisation des Nations-Unies

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

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

ORSAS : Observatoire Régional de la Santé et des Affaires Sociales

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RMO : Références Médicales Opposables

SIAM-ERASME : Système Informationnel sur l'Assurance Maladie-Extraction, Recherche, Analyse, Suivi-Médico Economique

SIAMOIS : Système d'Information sur l'Accessibilité au Matériel Officinal d'Injection et de Substitution

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SINTES : Système National d'Identification des Toxiques Et Substances

SMR : Service Médical Rendu

TREND : Tendances Récentes Et Nouvelles Drogues

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

UD : Usager de Drogue

UNODC : Office des Nations Unies contre la Drogue et le Crime

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'addiction est toujours le résultat de la rencontre entre un produit, une personnalité, et un mouvement socioculturel... (Claude Olievenstein, psychiatre français spécialisé dans le traitement de la toxicomanie)

La consommation de drogues, et particulièrement d'héroïne, est connue depuis des siècles.

Cités comme paradis artificiels par certains écrivains tels que Baudelaire, l'opium et l'héroïne suscitèrent un véritable engouement.

Dans les années 1980, l'image du consommateur d'héroïne change totalement. On parle alors de *junky*, de l'anglais « junk », signifiant camelote, déchet. Il désigne l'usager de drogue par voie intraveineuse parvenu à l'extrême de sa trajectoire toxicomaniaque.

Cette fuite d'un monde trop réel a été responsable de bien trop d'effets négatifs : précarisation des usagers, apparition de pathologies telles que le SIDA ou les hépatites.

En 1996, la buprénorphine haut dosage et la méthadone obtiennent leur autorisation de mise sur le marché en tant que médicament de substitution dans le cadre de la dépendance aux opiacés. C'est une nouvelle perspective de prise en charge des usagers de drogue, pour qui jusqu'alors il n'y avait que l'abstinence.

Ces médicaments, tout en y associant une prise en charge psychologique et sociale, ont permis une diminution de la mortalité par overdose, une amélioration de l'accès aux soins et des conditions de vie des toxicomanes, une réduction de la transmission virale. (1)

Dans une première partie, pour connaître davantage la toxicomanie et afin de mieux appréhender sa prise en charge, nous allons aborder l'héroïne sous toutes ses formes. Puis nous allons nous intéresser aux consommateurs : quels sont les consommateurs types, combien sont-ils ? Enfin nous allons définir la dépendance à l'héroïne, ainsi que les moyens de lutte existants.

Dans une seconde partie, nous allons présenter de façon détaillée les différents traitements de substitution aux opiacés existants, ainsi qu'un état des lieux de ces traitements par les observatoires compétents en matière de drogues.

Enfin, dans un troisième temps, nous compléterons l'état des lieux des traitements de substitution aux opiacés par l'analyse des données de l'Assurance Maladie en 2010 et 2011 dans le département de la Moselle.

Pour conclure, nous discuterons de ces résultats en comparaison des données déjà observées.

CHAPITRE 1 : L'HEROINE

1) De l'histoire ancienne

a) L'opium

L'opium, substance extraite à partir du latex du Pavot indien, *Papaver somniferum var. album* et *nigrum*, est utilisé depuis l'Antiquité à des fins thérapeutiques, notamment pour calmer les douleurs. (2)



Figure 1 : *Papaver somniferum* L., Hippolyte Coste - Flore descriptive et illustrée de la France, de la Corse et des contrées limitrophes, 1901-1906

Dans la Grèce Antique, l'opium est remarqué pour ses propriétés médicinales, la plante figurait même sur les pièces de monnaie (la déesse Déméter, déesse de l'agriculture y était représentée avec des plants de pavots dans les mains). Mais les médecins décrivaient déjà la toxicité de cette drogue et les dangers de son abus.

Au Moyen Age, les préparations médicamenteuses à base d'opium étaient nombreuses.

Au XVIème siècle, Paracelse décrit les propriétés analgésiques très puissantes de l'opium, il parle alors de Laudanum (du latin *laudare*, louer). Il ne connaissait pas alors ses propriétés addictives. (3)

Au XVIIIème siècle, l'opium est très consommé en Chine, sous forme de pipes à opium. Le madak, souvent fumé rapidement en quelques bouffées dans un tube de bambou ou une petite pipe, devint peu à peu un complément naturel de la chique de bétel et du thé traditionnel.

En 1729, l'empereur de Chine interdit les importations d'opium, du fait de l'augmentation des consommations abusives. Un premier édit promulgue l'interdiction du trafic d'opium, le considérant dorénavant comme de la contrebande.

Des conflits opposèrent l'Occident à la Chine, l'opium devenant alors l'objet d'enjeux internationaux complexes et de monopoles fiscaux considérables. (4)

Nous pouvons citer l'exemple de la France, avec la Régie de l'opium en Indochine :

Durant la période de colonisation de l'Indochine par la France, l'Etat, par l'intermédiaire de la Régie de l'opium, avait le monopole de la production, et en tirait les bénéfices, ce qui constituait une part importante du budget de la colonie.

Le gouvernement français comprit le parti financier qu'il pouvait tirer de l'opium dont l'usage était déjà répandu dans la population.

Les ravages de l'opium sur la population, la corruption des fonctionnaires entraînèrent l'empereur chinois à prendre d'autres mesures pour interdire ce commerce.

En 1796, la Chine rend le trafic d'opium passible de peine de mort.

Ce fut le début des « guerres de l'opium », où s'opposèrent essentiellement la Grande-Bretagne et la Chine. (5)

Les britanniques obtiennent la concession exclusive du port de Hong Kong (traité de Nankin, 29 août 1842), les ports chinois sont ouverts au commerce européen. La Chine et la Grande-Bretagne signent un traité concédant aux Britanniques le libre commerce de l'opium.

En 1844, un deuxième traité est signé, afin d'établir les bases du commerce entre le Royaume-Uni et la Chine. Cela permet d'ouvrir la Chine au commerce avec d'autres pays, notamment la France ou les Etats-Unis.

Le 23 janvier 1912, la Convention Internationale de l'Opium est signée à la Haye afin de régler le commerce de l'opium. Elle concerne la Suisse, l'Allemagne, les Etats-Unis, la

Chine, la France, le Royaume-Uni, l'Irlande, l'Inde, l'Italie, le Japon, les Pays-Bas, le Portugal et la Russie.

Ces pays sont « ...résolus à poursuivre la suppression progressive de l'abus de l'opium, de la morphine, de la cocaïne, ainsi que des drogues préparées ou dérivées de ces substances donnant lieu, ou pouvant donner lieu, à des abus analogues... », « ...considérant la nécessité et le profit mutuel d'une entente internationale sur ce point... », « ...convaincus qu'ils rencontreront dans cet effort humanitaire l'adhésion unanime de tous les Etats intéressés... » (*Extrait de la Convention Internationale de l'Opium*, (6)).

Il faut noter que l'opium reste très consommé en France, on appelle cela « l'opiophilie ». Il est très prisé dans les cercles artistiques et intellectuels (citons notamment Charles Baudelaire, qui raconte son expérimentation opiophile dans « *Les Paradis artificiels* »), ainsi que dans le milieu médical.

En 1925, la Convention de Genève prohibe les trois grandes drogues naturelles que sont l'opium, la coca et le cannabis. (7)

Puis vient la Convention Unique sur les Stupéfiants de 1953, établie par l'Organisation des Nations Unies (ONU). Elle regroupe les traités sur le contrôle des stupéfiants négociés entre 1912 et 1953. Son but est de permettre la réorganisation des contrôles des drogues par les Nations Unies. (8)

Cette convention vise plus d'une centaine de narcotiques (opium, dérivés de l'opium tels que morphine, héroïne, codéine, cannabis, coca, cocaïne, méthadone, péthidine...)

Les substances sont regroupées dans quatre tableaux (9), chaque tableau ayant un niveau de contrôle différent.

La convention est basée principalement sur la prohibition de la production et de l'usage de ces substances à des fins autres que médicales ou scientifiques, afin de permettre un contrôle sur l'approvisionnement en stupéfiants. Elle sanctionne aussi pénalement les producteurs, trafiquants, revendeurs et usagers.

Elle ne tient pas compte des effets nocifs des drogues et des problèmes sociaux qu'elles engendrent.

Au cours des années soixante, les pays occidentaux industrialisés observent une augmentation de la consommation de drogues. En effet, les substances psychotropes synthétisées sont de plus en plus disponibles (amphétamines, barbituriques, LSD...). Ces drogues n'étaient pas inscrites aux différents tableaux de la Convention Unique de 1953, ce qui entraîna la Commission des stupéfiants et l'OMS à se réunir à nouveau afin de modifier la convention actuelle.

En France, la loi repose essentiellement sur la loi n°070-1320 du 31 décembre 1970, relative aux mesures sanitaires de lutte contre la toxicomanie, du trafic et de l'usage illicite de substances vénéneuses sans distinction des drogues dures ou douces, d'usage public ou privé

ou encore d'usage régulier ou occasionnel. Elle expose, entre autres, les sanctions (emprisonnement et/ou amende) concernant la production, le transport, l'importation, l'exportation, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition, l'emploi ou la culture de substances ou de plantes vénéneuses. (Art.L.626 et Art.L.627 de la loi n°070-1320 du 31 décembre 1970).

En 1971, la Convention des Psychotropes est créée. Elle reprend comme modèle la convention de 1961, mais avec des nouvelles directions :

Elle établit la liste des psychotropes, et en limite la production et le commerce, tout en reconnaissant les besoins sur le plan médical. Elle projette aussi de mettre en œuvre une politique de prévention et de soins.

Les différentes substances ont été enregistrées par l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) dans une liste dite « liste verte ». (10)

Puis la convention de 1988 renforce la coopération internationale dans la lutte contre le trafic sous toutes ses formes et permet la lutte contre le trafic illicite de stupéfiants et de substances psychotropes.

b) De l'opium à l'héroïne

D'après le Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales, l'héroïne est un stupéfiant dérivé de la morphine et doté de fortes propriétés analgésiques et euphorisantes. (11)

Le mot a été créé à partir du grec ἦρως (héros) en raison de l'exaltation que produit cette drogue sur le sujet qui l'utilise.

L'héroïne est une drogue chimique, obtenue par synthèse à partir de la morphine, alcaloïde opiacé extrait de l'opium.

Elle est synthétisée pour la première fois à Londres en 1874 par le chimiste britannique Charles Romley Alder Wright, en rajoutant à la morphine deux groupements « ester » sur les carbones 3 et 6. (12)

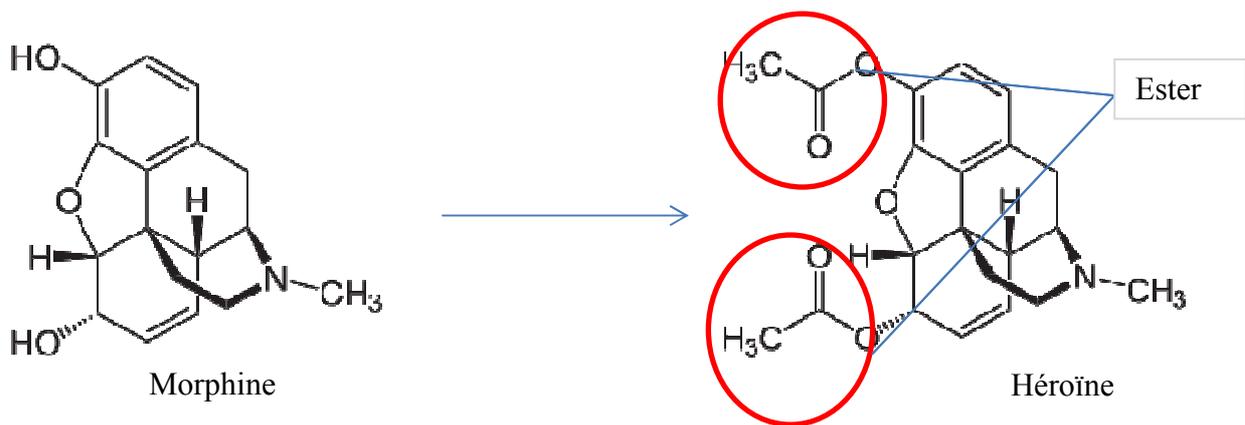


Figure 2 : Molécules d'héroïne et de morphine

L'ajout de ces deux groupements augmente la solubilité de l'héroïne dans les lipides, entraînant sa rapidité d'action dans le cerveau.

Cela explique la différence d'action entre la morphine et l'héroïne, cette dernière ayant une action plus précoce et plus « violente ». C'est le « flash » recherché par les toxicomanes.

Son usage entraîne très fréquemment une forte dépendance physique et psychique.

Il a été décrit plusieurs méthodes de fabrication, qui permettent de différencier les formes d'héroïne.

Le premier procédé est d'utiliser de la poudre d'opium ou de la morphine non purifiée, puis de rajouter directement les groupements « acétyl ». On obtient un mélange comportant 50 à 70 % d'héroïne, mais aussi de nombreuses impuretés opiacées (codéine, papavérine, noscapine). Cela constitue la Brown-sugar, héroïne difficilement injectable, qui est le plus souvent consommée fumée, en Inde et au Pakistan. (12)

La deuxième synthèse est produite à partir de la morphine base, en obtenant une héroïne plus pure, contenant plus de 90 % d'alcaloïde.

2) Les différentes formes d'héroïne

L'héroïne sous sa forme chlorhydrate, encore appelée héroïne blanche, est une fine poudre blanche, soluble dans l'eau. Cette forme est d'une très grande pureté, mais assez rare en France. (13)



Figure 3 : Différentes formes d'héroïne

L'héroïne actuellement présente sur le marché contient entre 5 et 10 % de produit pur, et est de couleur plus ou moins brune, confirmant la présence d'impuretés. C'est la forme basique. Elle est également nommée brune, marron, brown sugar, rabla, kabla, manou, chmak, bourrin, drepou, meca, meu, dope... Elle n'est pas soluble dans l'eau, et nécessite une acidification pour être injectée.

L'héroïne blanche, pure, peut être confondue avec de l'héroïne brune, parfois tellement coupée qu'elle devient aussi blanche. Les produits de coupe sont eux aussi de couleur blanche, car composés essentiellement de poudre de caféine et de paracétamol. (14)

Le Système National d'Identification des Toxiques et Substances (SINTES) étudie la composition des substances psychoactives illicites à un stade où le produit ne sera plus coupé, c'est-à-dire que le produit est recueilli directement auprès de l'utilisateur. Entre mars 2007 et juin 2008, ce système a réalisé des prélèvements sur 369 héroïnes collectées auprès d'utilisateurs pendant seize mois dans neuf régions de la métropole. La pureté moyenne d'héroïne dans les échantillons était de 7,1 %. (14)

En plus de l'héroïne on retrouve de la caféine et du paracétamol dans neuf poudres récoltées sur dix. Ces composés représentent en moyenne 60 % de la composition des poudres collectées (paracétamol 41 % et caféine 20 %). On retrouve aussi des substances pharmacologiquement actives (kétamine, cocaïne, amphétamine...).

En 2011, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) note l'apparition de nouveaux produits de coupe, appelés adultérants à l'héroïne, car ils sont pharmacologiquement actifs, tels que l'alprazolam et le dextrométorphan. Ils seraient ajoutés par les revendeurs afin d'augmenter artificiellement les effets d'une poudre faiblement concentrée en héroïne, et ainsi tromper l'acheteur. (15)

Selon l'Office Central pour la Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants (OCRTIS), le prix moyen le plus souvent rencontré d'un gramme d'héroïne serait d'environ 45 euros. Au cours des dernières années, ce prix a subi de sensibles variations, mais il semblerait qu'il tende à se stabiliser.

Les régions du Nord et de l'Est de la France ont des prix inférieurs à la médiane nationale, car les approvisionnements se font depuis les pays frontaliers. A l'inverse, des villes comme Toulouse ou Bordeaux ont un prix de vente du gramme d'héroïne autour de 60 euros, bien supérieur à la médiane nationale. (13)

Tableau 1: Prix moyen d'un gramme d'héroïne pour chaque ville, d'après le rapport TREND, pour l'année 2008

Sites d'observation TREND	Prix le plus fréquemment rencontré (en euros) pour 1 gramme d'héroïne
Bordeaux	55
Lille	30
Metz	30
Paris	45
Toulouse	60

3) Les modes de prises

Les modes de prises de l'héroïne diffèrent en fonction du type de consommateur. En 2009 en Moselle, le dispositif Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND) estime que pour les usagers présents en centres de soins, 53 % la sniffent, 25 % la fument, et 22 % se l'injectent. Pour ce qui est du centre d'accueil bas seuil des Wads, la hiérarchie de l'importance des modes de consommation est différente : 41 % se l'injectent, 33 % la sniffent et 26 % la fument. (16)

a) L'injection

Appelée aussi le « fix ».

C'est le mode d'administration majoritaire au sein des populations qui fréquentent les structures d'accueil de « bas seuil », encore appelées Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues (CAARUD), bien qu'il soit en diminution. L'injection procure aux toxicomanes l'effet violent de « flash », contrairement au sniff. (13)

Le « flash » (de l'anglais éclair) est un état fulgurant, intense, presque orgasmique d'après les descriptions qui en sont faites. (17)

L'héroïne injectée se présente sous forme de sels hydrosolubles, après avoir été diluée dans un peu d'eau et acidifiée.

L'injection est souvent assimilée aux héroïnomanes des années quatre-vingt, elle est stigmatisée par les nouveaux consommateurs, notamment avec l'ensemble des risques sanitaires liés à cette pratique.



Figure 4 : Le matériel d'injection d'héroïne

Certains usagers s'injectent aussi un mélange de cocaïne et d'héroïne, encore appelé Speed-Ball. Cela permet de potentialiser les effets des deux drogues, ainsi que d'éviter les désagréments de la phase de descente.

b) La prise

L'héroïne peut aussi être prise, c'est-à-dire « sniffée ». Cette méthode est la plus utilisée dans les milieux festifs.

Une étude sur les usages réalisée en 2004 par l'OFDT dans les différents milieux se reconnaissant dans les « musiques électroniques » confirme ce constat : près de 70 % des consommateurs d'héroïne ont recours au sniff tandis qu'à peine 6 % se l'injectent. (18)

Le produit traverse la muqueuse nasale, avant de rejoindre la circulation sanguine. Par rapport à l'injection, cette pratique a l'avantage d'être discrète et rapide. Le risque infectieux est minoré car il ne nécessite pas de matériel de préparation et d'injection. (16)

Le sniff présente cependant également des inconvénients : il y a un risque de perforation de la cloison nasale, la possibilité d'une rhinorrhée ainsi que des tics associés à ce désagrément. (16)

c) L'inhalation

Elle est aussi appelée « chasser le dragon ». Elle consiste à inhaler des vapeurs d'héroïne chauffée au-dessus d'une flamme, le plus souvent sur du papier d'argent. C'est l'héroïne brune, la moins pure, qui est la plus utilisée en inhalation. Elle peut aussi se faire à l'aide d'une pipe à eau, encore appelée « bhang ». Cette technique procure aussi aux consommateurs le « flash » tant recherché.

Cette pratique demande une préparation (papier d'aluminium, chauffage, paille ou stylo évidé) peu compatible avec la recherche de discrétion dans le cadre d'une activité collective. (16)

4) Les différents consommateurs

a) Les usagers traditionnels d'héroïne

Ce sont les usagers utilisant principalement l'héroïne par voie injectable. Ils sont à la recherche du « flash ». (13)

Certains bénéficient d'un traitement de substitution, et ils alternent avec la prise d'héroïne de façon occasionnelle. C'est une population à prédominance masculine, âgée généralement de plus de 30 ans.

Dans ces usagers traditionnels, nous pouvons aussi décrire des usagers qui sont en état de précarité sociale importante. Ce sont le plus souvent de jeunes garçons ou jeunes filles, qui ont commencé leur consommation dans le milieu festif avec le plus souvent des stimulants ou des hallucinogènes, puis qui ont évolué vers l'injection, notamment d'héroïne, pour arriver le plus rapidement à la « défonce ».

Nous retrouvons également dans ce type de consommateurs des immigrés, notamment issus d'Europe centrale et orientale, qui sont eux aussi dans un état de précarité important. (13)

Il faut noter également la pratique de mélange, permettant de potentialiser les effets de l'héroïne, avec des produits tels que l'alcool, le cannabis, ainsi que les benzodiazépines... (13)

b) Les usagers récréatifs

Depuis quelques années, l'héroïne s'est élargie à de nouveaux consommateurs, souvent plus jeunes, plus insérés socialement, et dont le rapport au produit est tout autre :

- Les usagers festifs

Ils ne consomment pas l'héroïne en tant que « premier produit ». Ils consomment d'autres drogues telles que des stimulants, et utilisent l'héroïne pour gérer « la descente » qui se produit après l'effet des stimulants. La plupart de ces consommateurs ne sont pas dépendants. Pour ces usagers, la prise d'héroïne se fait le plus souvent par sniff, ou en inhalation à chaud.

Le rapport TREND en Moselle note en 2009 une « transhumance festive » les samedis soirs avec des milliers de jeunes qui se rendent en Allemagne ainsi qu'au Luxembourg pour s'amuser. Cette année note une diminution de ces manifestations en Moselle, avec un renforcement de la surveillance par les forces de l'ordre des fêtes techno et « free parties » non déclarées. (16)

- Les usagers très insérés

C'est une nouvelle catégorie d'usagers qui fait son apparition depuis maintenant quelques années. Les consommateurs sont socialement bien insérés, d'après les analyses de l'OFDT qui note la présence de catégories socioprofessionnelles élevées. Ils ne consomment l'héroïne eux aussi que par sniff, ou en la fumant. Contrairement aux usagers festifs, ils ne la prennent pas pour réguler d'autres drogues, mais uniquement dans la recherche des effets d'euphorie et de plaisir. (16)

5) Les complications sanitaires

a) Les complications somatiques

- Les complications cardio-vasculaires

Les complications vasculaires sont souvent dues au mode d'administration de l'héroïne. En effet, l'injection provoque des inflammations des veines, encore appelées veinites. La

détérioration progressive des veines des membres supérieurs va entraîner l'utilisateur à utiliser des sites de plus en plus éloignés (jambes, pieds, genoux, nez, langue...).

Les contaminants inclus dans les préparations injectées, la souillure du matériel d'injection, le manque d'hygiène corporelle des usagers peuvent provoquer des endocardites infectieuses. Le *Staphylococcus aureus* en est responsable dans plus de 50 % des cas, puis viennent les Streptocoques dans 15 % des cas, ainsi que certains champignons (principalement *Candida*), et les germes Gram négatif (notamment *Pseudomonas aeruginosa*). (19)

- Les problèmes respiratoires

Les toxicomanes ont une incidence accrue de pneumonies, notamment chez les usagers de drogues séropositifs pour le VIH.

L'utilisateur d'héroïne par voie intraveineuse multiplie par un facteur dix le risque de pneumopathies communautaires, par rapport à une personne non toxicomane. (19)

Ce nombre plus élevé de pneumopathies peut être expliqué par différents facteurs :

- Des conditions sociales défavorisées : pauvreté, difficulté d'accès aux soins...
- Des conditions sanitaires médiocres : SDF, comorbidités...
- Les usagers de drogues sont souvent des personnes immunodéprimées.

L'œdème aigu du poumon, encore appelé « poumon narcotique aigu », se rencontre essentiellement lors de la prise massive d'héroïne. Il apparaît normalement rapidement, mais peut survenir jusqu'à 24 heures après l'injection.

- Les complications dermatologiques

L'injection d'héroïne peut entraîner des lésions locales comme des ulcérations, des abcès, des nodules aux points d'injection.

- Les complications infectieuses

Les injections, non stériles, sont à l'origine de complications infectieuses chez les usagers de drogues. L'héroïne est rarement infectée. Le liquide de dissolution (eau, salive, jus de citron...), la flore du patient, ainsi que l'aiguille (qui est utilisée plusieurs fois, voire échangée) sont à l'origine de la contamination.

En France, une politique de réduction des risques a été mise en place en 1993, afin de réduire les complications infectieuses liées à l'usage de drogues. Jusqu'à présent, les données françaises sur la prévalence du VIH et du VHC étaient issues de données déclaratives et portaient sur des échantillons non-aléatoires. En 2004, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) a initié une enquête de séroprévalence auprès d'un échantillon aléatoire d'usagers de drogues (UD), afin de décrire les profils et pratiques des UD et d'estimer la séroprévalence du VIH et du VHC (enquête Coquelicot). (20)

L'accès au matériel d'injection stérile, ainsi qu'une diminution des comportements à risque ont permis, depuis 1996, de diminuer le nombre d'usagers de drogues atteints du VIH.

D'après l'enquête Coquelicot, le nombre de nouveaux cas de SIDA est en diminution par rapport aux années précédentes, alors que les cas d'hépatites C sont eux en hausse.

En effet, les résultats montrent que six usagers de drogues sur dix sont contaminés par le VHC (60 %), alors qu'un usager sur dix est contaminé par le VIH (11 %).

En fonction de l'âge, il apparaît que plus les usagers de drogues sont âgés, plus ils sont nombreux à être contaminés par l'hépatite C. À noter que les contaminations par l'hépatite C sont déjà très fréquentes chez les jeunes de moins de 30 ans.

Pour le VIH, les personnes de moins de 30 ans ne sont quasiment pas contaminées.

L'hépatite B, quant à elle, reste présente chez les usagers de drogues. Elle est considérée comme la maladie la plus ancienne dans l'histoire des toxicomanes. L'hépatite B chronique est rare, l'hépatite aiguë est devenue exceptionnelle, du fait de la pratique extensive de la vaccination, qui tend à l'éradication de la maladie en Europe.

Un plan national de lutte contre les hépatites virales B et C a d'autre part été lancé en France par le ministère de la Santé en 2009 et prévoit des actions sur quatre années (2009-2012). Il comporte cinq grands objectifs : (21)

- La réduction de la transmission des virus de l'hépatite B et C, en renforçant les actions de prévention,
- Le renforcement des actions de dépistage,
- L'amélioration de l'accès aux soins,
- La mise en place de mesures complémentaires adaptées au niveau carcéral (en termes de dépistage notamment),
- L'amélioration des connaissances épidémiologiques.

b) Les complications psychiatriques

Ces complications peuvent être des troubles dépressifs majeurs, des troubles bipolaires, des troubles anxieux, des troubles de la personnalité, ou encore des troubles psychotiques.

Il faut noter que les drogues et les psychopathologies « influencent réciproquement leur manifestation et leur évolution en se succédant, s'intriquant et parfois se confondant ». (22)

Il est important de savoir diagnostiquer ces comorbidités, afin d'en adapter la prise en charge et la conduite thérapeutique.

c) L'overdose

L'overdose est une intoxication aiguë, due à une dose excessive d'héroïne. C'est une urgence, qui engage le pronostic vital.

Elle peut survenir lors d'associations de produits psychoactifs, en plus de la consommation d'héroïne par voie injectable, mais peut apparaître aussi lors d'une nouvelle consommation d'héroïne, après un sevrage. (17)

Les manifestations cliniques sont un coma brutal, un myosis bilatéral en tête d'épingle, une dépression respiratoire qui peut entraîner un arrêt cardiaque. Des signes moins caractéristiques peuvent apparaître : une hypotension, une hypothermie, une rhabdomyolyse, un œdème aigu du poumon, des convulsions.

Le traitement consiste à libérer les voies aériennes, puis à injecter de la naloxone (Narcan®).

La naloxone est un antagoniste pur spécifique et compétitif des opiacés, permettant d'améliorer la fonction respiratoire en quelques minutes. Elle n'a pas d'effet dépressur respiratoire, n'ayant pas d'effet agoniste. Son injection se fait en intraveineuse lente, le dosage est adapté en fonction de l'état du patient, et de sa fréquence respiratoire. (23)

Elle est habituellement injectée à raison de 0,4 mg à 2 mg, toutes les deux à trois minutes, sans dépasser 10 mg au total. L'objectif est une fréquence respiratoire supérieure à douze cycles par minute. (24)

Les décès liés aux usages de drogues sont répertoriés par trois sources d'informations en France :

- La base de données sur les causes médicales de décès tenue par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de Décès (CépiDc) intégré à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM),

- Le fichier de l'Office Central de Répression du Trafic Illicite des Stupéfiants (OCRTIS),
- Le fichier des Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances (DRAMÉS) de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

En 2008, le dispositif DRAMES a recensé 217 décès, parmi lesquels l'héroïne était présente dans 36,4 % des cas, seule ou en association avec d'autres produits (soit 79 personnes).

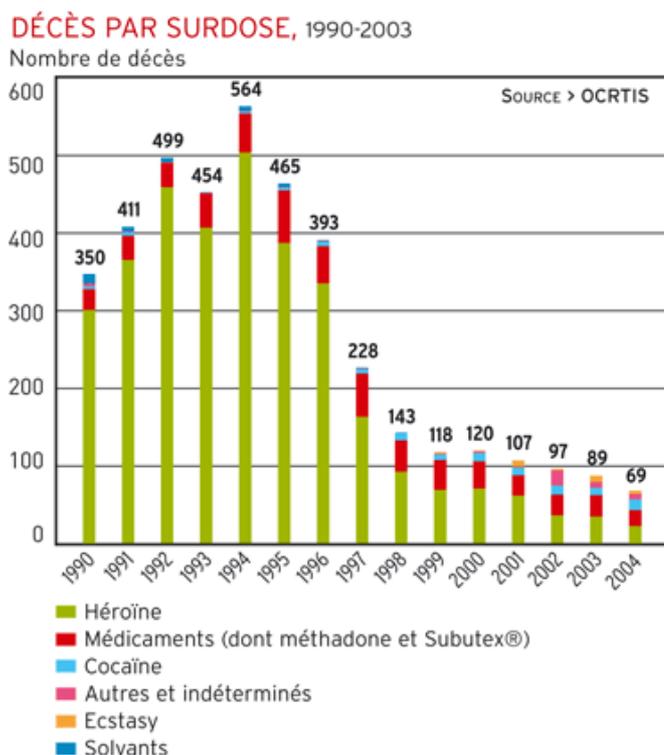


Figure 5 : Evolution du nombre de décès par surdose entre 1990 et 2004 (données fournies par l'OCRTIS) (25)

6) Les chiffres

a) Dans le Monde

En 2007, la population mondiale d'héroïnomanes est estimée entre cinq à dix millions d'usagers. (17)

En 2011, l'Office des Nations Unies Contre la Drogue et le Crime (UNODC) estime que la production mondiale d'héroïne s'élève à 396 tonnes. La quantité mondiale d'héroïne saisie est de 76 tonnes, la quantité européenne saisie est de huit tonnes. (26)

b) En France

Avec l'arrivée des traitements de substitution en 1995, l'héroïne est restée, pendant presque dix ans, peu disponible. Les trafiquants s'étaient tournés vers la revente de cocaïne, trafic jusqu'alors plus lucratif. Mais depuis l'année 2006, l'OFDT a remarqué une augmentation de sa disponibilité et de son accessibilité. (27)

Le marché européen de l'héroïne est dominé par la production afghane qui représente plus de 90 % des quantités produites. Les autres pays fournisseurs d'héroïne sont, entre autres, le Pakistan, la Turquie, la Birmanie, la Thaïlande et le Laos. La quantité destinée à la France est, en 2008, la plus haute jamais atteinte (600 kg). Les grossistes qui approvisionnent directement la France sont localisés aux Pays Bas et en Belgique. (13)

Les quantités d'héroïne saisies par les forces de l'ordre ne cessent d'augmenter : en 2008, elles s'élèvent à 1118 kg d'héroïne, dont 53 % sont destinées au marché français. (28)

La France est un pays de transit pour des substances destinées notamment aux Pays-Bas, à la Belgique, au Royaume-Uni, à l'Italie et au-delà, il est donc difficile de séparer les quantités de drogues destinées au marché intérieur de celles qui ne font que transiter.

Toujours pour l'année 2008, les interpellations pour trafic ou revente ont été au nombre de 3792 (soit une augmentation de 28 % par rapport à 2007, et de 117 % depuis 2003).

Enfin, les interpellations pour usage illicite s'élèvent à 7827, soit une hausse de 21 % par rapport à l'année 2007. La consommation d'héroïne semble stabilisée ces dernières années, voire en baisse. On a pu cependant observer une augmentation de l'expérimentation chez les plus jeunes à l'occasion des événements festifs. L'expérimentation de l'héroïne concerne 360 000 personnes en 2005. En 2008, elle est plus forte pour les garçons (1,14 %) que pour les filles (0,8 %). (29)

c) En Lorraine

En 2008 en Lorraine, le nombre d'Infractions à la Législation sur les Stupéfiants (ILS) pour usage simple d'héroïne a augmenté de 40 % par rapport à l'année précédente. Ces données sont largement dépendantes de l'évolution même de l'activité de contrôle par les services de police, mais elles sont aussi en lien avec les comportements de consommation de produits illicites en population générale. (16)

Le graphique ci-dessous représente l'évolution des nombres d'interpellations en Lorraine et en France depuis l'année 1997.

Évolution du nombre d'ILS pour usage simple d'héroïne pour 100 000 habitants de 20 à 39 ans

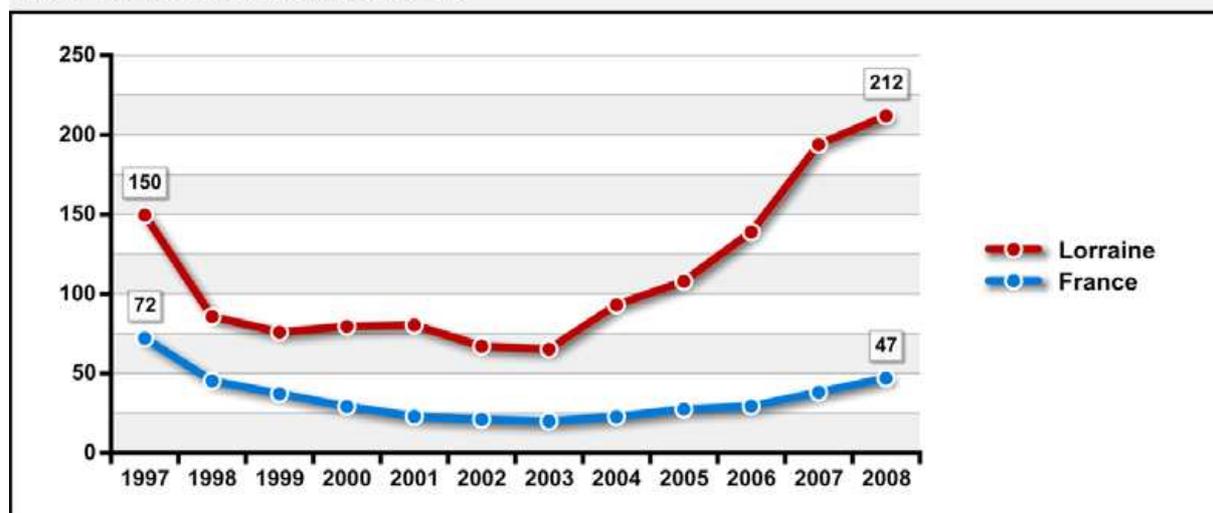


Figure 6 : Evolution du nombre d'Infractions à la Législation des Stupéfiants pour simple usage d'héroïne, entre 1997 et 2008, pour la Lorraine et la France (source OCTRIS)

Les interpellations pour usage d'héroïne ont pratiquement doublé entre 2005 et 2008 en Lorraine (soit une augmentation de 91 %). Cette progression pourrait être corrélée au renforcement des contrôles policiers, ou à l'augmentation du nombre d'utilisateurs d'héroïne.

7) L'héroïne, les moyens de lutte et la loi, aujourd'hui

a) Les moyens de lutte à l'heure actuelle

Le 26 octobre 2006 la nouvelle Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes est créée.

Ses missions sont : (cf. article R5132-103 du Code de la santé publique)

- Evaluer le risque de pharmacodépendance et d'abus des substances, plantes ou médicaments psychoaddictifs, et leurs conséquences pour la santé publique,
- Proposer au Ministre de la Santé et au Directeur Général de l'AFSSAPS les enquêtes et travaux qu'elle estime utile à l'accomplissement de ses missions,
- Donner au Ministre de la Santé et au Directeur Général de l'AFSSAPS des avis sur les mesures à prendre pour préserver la santé publique dans le domaine de la lutte contre la pharmacodépendance ou l'abus, ainsi que sur toute question qui lui est soumise par le Ministre ou le Directeur Général dans son champ de compétence.

La commission est appuyée pour ce travail par d'autres organismes :

- Un réseau territorial de treize **Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance** (CEIP). Ils recueillent les cas de pharmacodépendance et d'abus liés à la prise de substances psychoactives, évaluent leur potentiel d'abus et de dépendance, informent les professionnels de santé et participent à leur formation dans ce domaine. Ils sont chargés de la veille sanitaire en matière d'addictovigilance.
- **L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies** (OFDT). C'est un organisme public chargé du recueil, de l'analyse et de la synthèse des données relatives aux drogues illicites, à l'alcool et au tabac en France.
- La **Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Toxicomanies** (MILDT). Sa mission est de coordonner les actions de l'Etat dans la lutte contre les drogues et les toxicomanies. (30)

La MILDT et les Ministères concernés ont travaillé sur le plan gouvernemental de lutte contre les drogues et la toxicomanie 2008-2011. (31)

Ses objectifs sont les suivants :

- Prévention, communication et information : prévenir les entrées en consommation, les usages des produits illicites et les abus d'alcool.
- Application de la loi : conduire une action résolue pour diminuer l'offre de drogues illicites de manière significative, notamment par la mutualisation et le partage des moyens de lutte.
- Soins, insertion sociale, réduction des risques : intensifier et diversifier la prise en charge sanitaire et sociale des usagers de drogues, en ciblant les populations exposées et vulnérables.
- Formation, observation, recherche.
- Coopération internationale pour lutter contre l'offre et le trafic de stupéfiants.

b) La loi contre la toxicomanie

La réglementation française, selon l'article L.5132-1 du Code de santé publique classe les substances vénéneuses en quatre catégories, en fonction de leur toxicité :

- Les substances dangereuses classées selon les catégories définies à l'article L.5132-2,
- Les substances stupéfiantes,
- Les substances psychotropes,
- Les substances inscrites sur la liste I et la liste II définies à l'article L.5132-6.

L'arrêté du 22 février 1990 fixe la liste des substances classées comme stupéfiants. (32)
(Annexe n° 1)

L'héroïne est ainsi une substance classée comme stupéfiant. Son usage est interdit, même l'usage médical. En effet, sa prescription est prohibée en France, quelle que soit l'indication (douleur ou substitution). Cette réglementation est différente selon les pays. Il faut noter qu'en Suisse l'héroïne est en expérimentation dans la prise en charge des toxicomanes, et qu'en Angleterre elle est admise sous certaines conditions. (33)

Il est interdit d'en acheter, d'en consommer, d'en détenir, d'en revendre, d'en produire, d'en transporter ou de conduire après en avoir consommé. Ce sont des infractions à la loi, passibles de sanctions lourdes devant les tribunaux, quelle que soit la quantité incriminée. (Article R5132-74 du Code de la santé publique, modifié par Décret n°2011-385 du 11 avril 2011 - art. 1). (34)

Les personnes arrêtées pour trafic d'héroïne encourent des peines très sévères : jusqu'à la réclusion criminelle à perpétuité et une amende de 7,5 millions d'euros (pour ce qui concerne le trafic organisé) (34).

La loi prévoit aussi des sanctions pénales concernant le délit de conduite sous l'influence de stupéfiants ainsi que le dépistage obligatoire de l'usage de stupéfiants pratiqué sur les conducteurs impliqués dans un accident de la circulation mortel ou ayant occasionné un dommage corporel. (Cf. Code de la route, art L.235-1 et S. et R.235-1 et S.)

D'après le Code pénal (art.L.132-45) et le Code de la santé publique (art.L.3413-1 et S. et L.3423-1 et S.), le juge a la possibilité, dans le cadre d'un sursis avec mise à l'épreuve, de prononcer une injonction thérapeutique à l'encontre des personnes condamnées toxicomanes.

L'injonction thérapeutique consiste en une obligation de soins. C'est une alternative sanitaire aux poursuites pénales et aboutit à un classement de l'affaire. Elle a été citée dans la loi de 1970 comme une « cure de désintoxication ».

Elle consiste en un examen médical, ainsi qu'une évaluation socio-psychologique, et un suivi médical pendant au moins six mois (renouvelable trois fois), par un médecin relais, qui permet le lien entre l'institution judiciaire et les partenaires sanitaires. Ce suivi se fait dans une structure de soins.

Elle est le plus souvent décidée dans le cas d'usagers toxicodépendants.

La loi de prévention de la délinquance du 5 mars 2007 renforce les dispositions répressives à l'égard des usagers de drogues.

Pour « l'utilisateur simple » l'injonction thérapeutique peut être remplacée par un stage de sensibilisation aux dangers de l'usage de produits stupéfiants. (Art R. 131-46 et R. 131-47 du Code pénal). Il doit faire prendre conscience au consommateur des dommages induits par la consommation de produits stupéfiants, ainsi que des incidences sociales d'un tel comportement. C'est aussi une alternative aux poursuites pénales.

L'utilisateur simple peut être défini comme un délinquant usager occasionnel de produits stupéfiants ou consommateur régulier qui ne pose toutefois pas de problèmes de santé ou d'insertion majeure, et qui détient une très petite quantité de substances.

8) La dépendance à l'héroïne

L'héroïne reste l'archétype de la toxicomanie. Son potentiel d'abus et de dépendance est connu de tous.

La Classification Internationale des Maladies (CIM) et le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux (DSM) donnent la définition des comportements d'abus et de dépendance.

La CIM a été publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1992. Elle consiste en une liste de classifications médicales, codant les maladies, signes, symptômes, circonstances sociales et causes externes de maladies ou de blessures. (35) Actuellement, c'est la 10^{ième} révision qui est d'usage, soit la CIM-10.

Le DSM est un manuel de référence classifiant et catégorisant des critères diagnostiques et recherches statistiques de troubles mentaux spécifiques. Il a été publié par l'Association Américaine de Psychiatrie en 1980, et sa dernière révision date de 2000. (36) La dernière version publiée est la quatrième édition, DSM-IV, mais le DSM-V est en préparation, et devrait être publié en mai 2013. (37)

Les classifications internationales ont permis de distinguer trois grands types de comportements : l'usage, l'usage nocif et la dépendance.

a) Définitions

- L'usage

L'usager est défini comme un sujet utilisant une substance psychoactive à des fins récréatives, festives, avec une utilisation sans risque et non dommageable pour la personne. Cette catégorie n'apparaît pas dans les classifications internationales, car elle ne relève pas de la pathologie.

Pour ce qui est de l'héroïne, la France considère que son usage est nocif, en faisant courir un risque pour son consommateur, que cela soit par sa modalité d'obtention, de consommation, son activité pharmacologique ou la modification du fonctionnement psychique qu'elle entraîne. (38)

- L'usage nocif ou abus

C'est un état intermédiaire, avec des usages occasionnels et répétés, sans qu'il n'y ait de dépendance. Cet état est susceptible de provoquer des problèmes de santé, ou encore sociaux.

Le DSM-IV définit cet état par « abus », alors que la CIM-10 parle « d'utilisation nocive pour la santé ».

Il est caractérisé par un mode de consommation inadéquat, qui est préjudiciable pour la santé, et qui entraîne une souffrance.

Les complications peuvent être au niveau de la santé physique, de la santé psychique, de la scolarité, de la vie professionnelle, des relations familiales, sociales, financières, ou encore des relations à la loi, l'ordre ou la société. (35)

Le DSM-IV rajoute une notion de durée : l'altération dans un domaine doit porter sur une année minimum.

- L'addiction

L'addiction est une notion qui s'inscrit dans un schéma à trois volets. En premier lieu, il faut prendre en compte l'aspect biologique, car une addiction peut être liée au pouvoir de dépendance d'un produit. Le deuxième volet est l'aspect sociologique. En effet, le contexte dans lequel se trouve la personne addictive peut contribuer à sa dépendance à un produit. Puis l'aspect psychologique tient une place importante, car chaque personnalité, chaque caractère peut conduire à amorcer ou à entretenir une addiction.

- Définition selon Goodman

Goodman en 1990 décrit l'addiction comme « un processus dans lequel est réalisé un comportement qui peut avoir pour fonction de procurer du plaisir et de soulager un malaise intérieur, et qui se caractérise par l'échec répété de son contrôle et sa persistance en dépit des conséquences négatives ». (39)

Il en définit ainsi les critères d'inclusion :

- A. L'impossibilité de résister aux impulsions à réaliser ce type de comportement.
- B. La sensation croissante de tension précédant immédiatement le début du comportement.
- C. Le plaisir ou soulagement pendant sa durée.
- D. La sensation de perte de contrôle pendant le comportement.
- E. La présence d'au moins cinq des neuf critères :

- Préoccupation fréquente au sujet du comportement ou de sa préparation.
- Intensité et durée des épisodes plus importantes que souhaitées à l'origine.
- Tentatives répétées pour réduire, contrôler ou abandonner le comportement.
- Temps important consacré à préparer les épisodes, à les entreprendre ou à s'en remettre.
- Survenue fréquente des épisodes lorsque le sujet doit accomplir des obligations professionnelles, scolaires ou universitaires, familiales ou sociales.
- Activités sociales, professionnelles ou récréatives majeures sacrifiées du fait du comportement.
- Perpétuation du comportement, bien que le sujet sache qu'il cause ou aggrave un problème persistant ou récurrent d'ordre social, financier, psychologique ou psychique.
- Tolérance marquée : besoin d'augmenter l'intensité ou la fréquence pour obtenir l'effet désiré, ou diminution de l'effet procuré par un comportement de même intensité.

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

- Définition de l'OMS (CIM-10)

L'OMS ne parle pas d'addiction mais de dépendance. Elle la définit comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques survenant à la suite d'une consommation répétée d'une substance psychoactive, typiquement associés à un désir puissant de prendre la drogue, à une difficulté à contrôler la consommation, à une poursuite de la consommation malgré des conséquences nocives, à un désinvestissement progressif des autres activités et obligations au profit de la consommation de cette drogue, à une tolérance accrue, et, parfois, à un syndrome de sevrage physique.

Le syndrome de dépendance peut concerner une substance psychoactive spécifique (le tabac, l'alcool, le diazépam...), une catégorie de substances (les substances opiacées...), ou un ensemble plus vaste de substances psychoactives pharmacologiquement différentes. (35)

Au moins trois des manifestations suivantes doivent être présentes en même temps au cours de la dernière année :

1. Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive,
2. Difficultés à contrôler l'utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation au niveau de l'utilisation),
3. Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance, ou l'utilisation de la même substance (ou d'une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage,
4. Mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré,
5. Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêt au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer ou à récupérer de ses effets,
6. Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives.

- Définition selon le DSM-IV

La dépendance à une substance est définie par la présence de trois ou plus de ces critères (40) :

1. Tolérance manifestée par le besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir une intoxication ou un effet désiré, ou par une diminution des effets à dose consommée constante.
2. Symptômes de sevrage à la suite d'une période d'abstinence, évités ou améliorés par une nouvelle prise de la substance.
3. Prise de la substance en plus grande quantité ou pendant plus longtemps que prévu.
4. Un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler la consommation.
5. Beaucoup de temps passé à utiliser ou à se procurer la substance.
6. Abandonner ou réduire ses activités sociales, professionnelles ou de loisir à cause de l'usage de la substance.
7. Continuer à utiliser le produit malgré la connaissance des risques pour la santé.

b) Mode d'action des opiacés : approche neurobiologique

- Les récepteurs aux opioïdes

Notre organisme utilise naturellement des substances similaires aux opiacés comme neurotransmetteurs. Il s'agit des endorphines, des enképhalines et de la dynorphine, que l'on désigne souvent sous l'appellation d'opioïdes endogènes.

Elles modulent les réactions aux stimuli douloureux, régulent les fonctions vitales comme la faim ou la soif, interviennent dans le contrôle de l'humeur...

Elles ont été mises à jour par John Hughes en 1975, qui, en s'intéressant au mécanisme d'action de l'héroïne, découvrit les récepteurs spécifiques aux mécanismes de plaisir et de douleur, puis les neuromédiateurs naturels qui utilisent ces sites : les endorphines et les enképhalines. (41)

Les effets très puissants des opiacés comme l'héroïne ou la morphine s'expliquent par le fait que ces substances exogènes vont se fixer sur les mêmes récepteurs que nos opioïdes endogènes.

Les récepteurs des opioïdes endogènes sont différenciés en trois sous types : μ , δ , κ .

L'activation de chaque récepteur est impliquée dans différents mécanismes : (42)

- Récepteur μ : analgésie centrale, euphorie avec sédation, dépression respiratoire, myosis.

- Récepteur κ : analgésie spinale, sédation sans euphorie, myosis.

- Récepteur δ : analgésie spinale, modification du comportement, effets cardiovasculaires.

Le récepteur μ est le récepteur le mieux connu. Il se caractérise par sa très haute affinité pour la morphine.

Suivant la spécificité plus ou moins grande des molécules chimiques pour ce récepteur, on peut distinguer trois groupes de molécules opiacées : (43)

- Les agonistes purs des récepteurs μ : ils agissent de préférence sur ces récepteurs, et les activent. Ils sont séparés en agonistes purs forts (par exemple la morphine, la méthadone), ou les agonistes purs faibles (par exemple la codéine ou le dextropropoxyphène). Ils sont utilisés pour leurs propriétés antalgiques ou analgésiques, antitussives, et anti-diarrhéiques (ainsi qu'en substitution de l'héroïne pour la méthadone chez les sujets dépendants).

- Les agonistes partiels : ils ont un rôle antagoniste par blocage du récepteur, empêchant l'agoniste pur de s'y fixer, mais n'ont pas de rôle compétitif. (Exemple : la buprénorphine).

- Les antagonistes purs : ils ont une forte affinité pour les récepteurs μ et empêchent les agonistes d'exercer leurs effets pharmacologiques. (Exemple : la naloxone, la naltrexone).

L'héroïne est un agoniste μ complet, d'action rapide. Ses propriétés pharmacologiques sont identiques à celles de tous les agonistes opiacés : morphine, codéine, méthadone... (44)

- Action des opioïdes sur le système nerveux, le circuit de la récompense

Les comportements addictifs se focalisent sur trois parties distinctes du système nerveux :

- Le noyau accumbens,
- L'amygdale,
- Le cortex préfrontal.

Le noyau accumbens constitue avec l'aire tegmentale ventrale le maillon central du circuit de la récompense. C'est l'une des structures cérébrales la plus impliquée dans la dépendance aux drogues.

Il met en relation le système limbique (l'amygdale), où siègent les émotions, et les noyaux gris centraux, qui participent au raisonnement ou à planifier un mouvement.

Dans l'aire tegmentale ventrale, les endorphines agissent sur les récepteurs μ portés par les terminaisons d'interneurones gabaergiques. Ces derniers inhibent les neurones dopaminergiques du noyau accumbens.

L'augmentation des endorphines naturelles (par le sport par exemple) ou la prise d'opiacés exogènes inhibe la libération de GABA et lève l'inhibition gabaergique exercée sur les neurones dopaminergiques. En conséquence, le noyau accumbens est encore plus stimulé par la dopamine des neurones de l'aire tegmentale, ce qui produit un renforcement positif. (45)

La dopamine a un rôle central dans l'apparition du comportement addictif, c'est le neuromédiateur clé du système de récompense. Une augmentation de son taux au niveau du noyau accumbens sous l'influence de la consommation répétée de drogue entraîne des modifications à long terme de la plasticité neuronale au niveau des structures corticales et au niveau du système dopaminergique mésolimbique.

L'activation anormale et répétée du système dopaminergique entraîne l'installation de systèmes de compensation, encore appelés « mécanismes opposants », afin de réduire les effets de cette sur-stimulation. (46)

Une compulsions à consommer apparaîtrait alors. (42)

De plus, la prise chronique d'opiacés inhibe la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), inhibition qui est compensée à long terme par d'autres mécanismes de production d'AMPC. Lorsque la disponibilité de la drogue vient à manquer, cette capacité accrue de production de l'AMPC est dévoilée et produit l'hyperactivité neuronale et le sentiment de manque.

Le circuit de la récompense est constitué par l'ensemble de ces structures cérébrales. Il nous indique à chaque instant dans quel état physique et psychique se situe notre organisme. Lorsque la quantité de dopamine augmente dans ce circuit, nous ressentons du plaisir, et nous considérons que tout va bien, même si par ailleurs notre corps souffre, ce qui peut expliquer la notion de plaisir lors de la prise d'héroïne. Les drogues, par leur action biochimique, constituent un leurre pour notre conscience, et leur prise répétée modifie à long terme la façon dont notre cerveau perçoit l'origine de ces satisfactions. (42)

c) Les signes cliniques

- La progression de la dépendance à l'héroïne

L'addiction à l'héroïne évolue en trois phases distinctes : (47)

- « La lune de miel » : c'est une période qui dure généralement entre quelques semaines et plusieurs mois. Le toxicomane prend l'héroïne pour le plaisir, elle lui fait oublier les problèmes de la vie quotidienne. Il doit contrôler ses prises. Il lui faut de plus en plus de drogue pour ressentir le même plaisir, et apparaît alors la dépendance psychique. Il ne se situe pas encore dans une demande de soins.

- « La gestion du manque » : c'est à cette période qu'apparaît la dépendance physique. Le patient a besoin de l'héroïne pour supprimer son manque physique. Pour gérer ce manque peut apparaître une poly-consommation. Le patient rentre dans une optique de demande d'arrêt du manque par la substitution.

- « La galère » : le patient ressent un manque omniprésent, ne ressent plus aucun plaisir. Son esprit ne se focalise que sur le produit. La demande d'arrêt du toxicomane est très forte.

- La dépendance psychique

Elle se caractérise par une impulsion qui entraîne l'usage périodique ou continu d'une drogue dans le but de créer un plaisir ou d'annuler une tension. Elle est responsable d'une satisfaction intense lors de l'auto-administration. Cette dépendance a pour traduction principale le « craving », ou recherche compulsive de la substance, contre la raison et la volonté. (38)

- La dépendance physique

Elle correspond à une exigence de l'organisme nécessitant, pour conserver son équilibre, l'apport régulier d'une substance chimique exogène. Elle oblige le sujet à consommer la substance, pour éviter le syndrome de manque lié à la privation du produit. Elle se caractérise par l'existence d'un syndrome de sevrage (apparition de symptômes physiques en cas de manque), et par l'apparition d'une tolérance (consommation quotidienne progressivement augmentée). (38)

- La tolérance

C'est un processus d'adaptation de l'organisme à une substance, qui se traduit par l'affaiblissement progressif des effets de celle-ci et entraîne la nécessité d'augmenter la dose pour obtenir les mêmes effets. (38)

L'augmentation des doses se fait jusqu'à l'obtention d'un niveau optimal, un « plateau » propre à chacun. Cette dose maximale peut correspondre à une quantité qui tuerait un sujet n'ayant jamais eu de contact avec le produit.

Après une période d'abstinence, la tolérance disparaît rapidement. C'est l'une des causes d'overdose mortelle. (17)

- Les symptômes de sevrage

Ce sont les symptômes opposés de ceux observés en cas d'intoxication à celle-ci. Cela s'explique par les voies compensatoires développées par le cerveau, et qui soudainement se révèlent être de trop.

Il peut être dangereux d'arrêter brusquement la consommation d'héroïne si elle est consommée régulièrement. Cela doit se faire sous accompagnement médical.

Les symptômes sont variables en fonction du sujet, ils apparaissent généralement dans les douze heures après la dernière prise d'héroïne, voire dans les deux ou trois jours suivants. Ils cessent dans la majorité des cas dans les huit jours.

Ils s'apparentent à un syndrome pseudo-grippal avec des larmoiements, des rhinorrhées, des sueurs, des frissons, ainsi que des crampes musculaires et des troubles gastro-digestifs.

Le patient a les pupilles très dilatées (mydriase). Il est agité, anxieux, et souffre d'insomnie.
(48)

CHAPITRE 2 : PRISE EN CHARGE
MEDICAMENTEUSE DE LA
DEPENDANCE

1) La substitution

a) Histoire de la substitution

La substitution consiste à prescrire des médicaments à base de dérivés morphiniques pour compenser les effets du manque lors de l'arrêt de la consommation d'héroïne.

Depuis la fin des années soixante elle est pratiquée dans certains pays occidentaux, mais en France, ce n'est qu'à la fin des années quatre-vingt qu'elle a été envisagée. En effet, les intervenants en toxicomanie considèrent à l'époque que le seul objectif valable dans la prise en charge des usagers de drogues était un arrêt de la consommation. Les traitements de substitution prolongeant la dépendance, reculeraient donc cette guérison. (49)

L'épidémie de SIDA a amené à ré-envisager la prescription des traitements de substitution, dans une optique de réduction des risques.

Avant cette période, la loi de 1970 définissait la politique française en matière de lutte contre la drogue. Les ministères de la Justice et de la Santé avaient établi une liste des établissements agréés pour les cures de désintoxication. On parle alors de sevrage, et non pas de substitution.

Nous pouvons citer par exemple l'ouverture de l'hôpital Marmottan en 1971, avec l'équipe du Docteur Olievenstein. Il a été créé dans le but d'accueillir toute personne concernée par des problèmes d'usage de produits licites ou illicites ou d'autres formes de dépendance. (50)

En 1973, l'INSERM, à la demande des pouvoirs publics propose un cadre expérimental d'utilisation de la méthadone. Sur les quatre structures agréées pour mener cette expérimentation sur le territoire national, seuls deux centres parisiens le mirent effectivement en œuvre : l'hôpital Fernand Widal et l'hôpital Sainte Anne, pour 20 places chacun. (51)

En 1978, le « rapport Pelletier » est mis en place à la demande de Valéry Giscard d'Estaing afin de consolider et développer un système spécialisé de prévention et de soins. Il prévoit de mettre en œuvre les moyens matériels et financiers, pour que les modalités de traitement prévues se réalisent, tant sur le plan médical que judiciaire, ainsi que la création d'équipements nécessaires sur le plan sanitaire, éducatif et pénitentiaire. (52)

Dans les années quatre-vingt, malgré l'absence de tout cadre légal, quelques médecins généralistes, hospitaliers et pharmaciens testent des pratiques de substitution, en utilisant de la buprénorphine (Temgésic®), ainsi que des sulfates de morphine (Moscontin®, Skenan®).

Suivront ensuite le « rapport Trautmann » en 1989, ainsi que le « rapport Henrion » en 1994. Ils auront pour objet l'analyse de la loi de 1970, ainsi que sa mise en œuvre. (2)

Jusqu'en 1993, le chlorhydrate de méthadone n'est réservé qu'à trois structures spécialisées, toutes parisiennes, pouvant accueillir 52 patients. (51)

L'état change de politique en matière de prise en charge des toxicomanes avec les circulaires DGS/DH n° 14 et n° 15 du 7 mars 1994, relatives au cadre d'utilisation de la méthadone, et impose la création de réseaux dans les villes entre les hôpitaux, les centres spécialisés et les médecins généralistes : c'est le début de la création des centres Méthadone. (53)

Avec la circulaire n° 4 du 11 janvier 1995, la Direction générale de la santé généralise les programmes méthadone à l'ensemble des Centre de Soins Spécialisés aux Toxicomanes (CSST) agréés. Le chlorhydrate de méthadone reste encadré par un dispositif lourd au niveau législatif, ainsi qu'au niveau de sa prise en charge. Les patients sont soumis à des modalités de début de traitement : analyses d'urine, venues quotidiennes au centre agréé, dispensation au maximum pour sept jours. Il faut noter aussi que les centres agréés ne couvrent pas tout le territoire.

D'autre part, la buprénorphine est utilisée à titre expérimental, et apparaît comme une alternative possible au chlorhydrate de méthadone.

L'Etat demande alors au laboratoire Shering-Plough, détenteur de la buprénorphine en Europe qu'il produise une buprénorphine hautement dosée, destinée aux personnes dépendantes de l'héroïne.

La circulaire n° 29 du 31 mars 1995 autorise la mise sur le marché du Subutex® dans l'indication « des pharmacodépendances majeures aux opiacés dans le cadre d'une prise en charge médicale, sociale et psychologique ». Ce médicament a été disponible dans les pharmacies de ville dès le 12 février 1996 et, contrairement à la méthadone, il pouvait être prescrit par tout médecin sur carnet à souches à l'époque (remplacé par les ordonnances sécurisées après l'arrêté du 31 mars 1999). (54)

b) Objectifs

L'objectif général de la substitution est la diminution des dommages liés à l'utilisation des opiacés. Il ne se limite pas au sevrage physique de l'héroïne.

Il doit permettre une amélioration de l'état de santé des usagers de drogues, favoriser leur insertion sociale, les aider à réduire leur consommation d'opiacés et si possible à arrêter cette consommation. (55)

L'utilisateur de drogues doit perdre son comportement addictif, se décentrer de la recherche délétère du produit pour retrouver une meilleure qualité de vie.

A court terme, les médicaments de substitution permettent de supprimer l'état de manque, qui peut être douloureux.

De plus, la prise régulière d'un traitement engendre un suivi global de l'utilisateur. Une relation doit se nouer entre le praticien, le pharmacien et le patient. Il n'est plus seul face à son produit, ce qui peut l'aider à être réinséré socio-professionnellement et affectivement.

A long terme, les traitements de substitution doivent permettre l'accès aux soins médicaux, afin de prendre en charge les comorbidités et dommages induits par la consommation d'héroïne. (56)

L'arrêt du traitement de substitution ne doit être envisagé que lorsque le patient sera stable, afin de minimiser les risques de rechute. Il faudra prendre en compte son état de santé physique, psychique, ainsi que son insertion sociale.

c) La notion de sevrage

Il est important de différencier substitution et sevrage.

Le sevrage à l'héroïne, encore appelé désintoxication ou cure de désintoxication, est défini par un arrêt brutal de consommation d'héroïne. Il est basé sur les principes du volontariat, de la gratuité et de l'anonymat (Cf. loi du 31 décembre 1970).

Jusqu'à récemment la prescription d'un traitement de substitution était une alternative au sevrage mais depuis quelques années les médicaments de substitution aux opiacés peuvent être prescrits comme une aide au sevrage, au moins dans les premiers temps de la recherche de l'abstinence. (57)

La désintoxication peut se faire en ambulatoire, ou en milieu hospitalier spécialisé.

Le sevrage ambulatoire nécessite un suivi médical rapproché, avec des consultations tous les deux ou trois jours, voire initialement tous les jours. Il a l'avantage de faire bénéficier au patient de son confort matériel (logement, alimentation), ainsi que du soutien psychologique de son entourage. Il a l'inconvénient de ne pas « couper » le patient de la possibilité de se procurer de l'héroïne. Il n'est mis en place que pour les patients ayant des conditions de vie et d'environnement le permettant.

Le sevrage en milieu hospitalier peut être réalisé en service de médecine non spécialisé, en service psychiatrique ou en institution spécialisée. Un contrat est établi entre l'équipe et le patient, limitant les sorties, les visites, les appels téléphoniques.

Pour limiter les symptômes de sevrage, une aide chimiothérapique peut être apportée. La clonidine (Catapressan®) est utilisée pour s'opposer à l'hyperfonctionnement adrénergique, ainsi que des spasmolytiques, antinauséux, antidiarrhéiques, sédatifs et hypnotiques. (58)

d) Les médicaments utilisés

En France, à l'heure actuelle, deux molécules ont une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés : le chlorhydrate de méthadone et la Buprénorphine Haut Dosage (BHD).

Ces molécules suppriment ou préviennent les signes de manque et sont dénuées d'effets renforçateurs. Elles ont de plus une demi-vie longue, leur permettant une seule prise quotidienne. Leurs effets retardés, sans effet de pic, permettent au patient de ne pas associer le geste de la prise et la sensation.

Ces caractéristiques en font des outils pharmacologiques de substitution utilisables dans les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés illicites. (56)

- La Buprénorphine Haut Dosage (BHD)

Le Subutex® a obtenu son AMM le 31 juillet 1995, sa commercialisation s'est faite dès février 1996, par la firme Schering-Plough qui en a acquis les droits de commercialisation. En 2006 le laboratoire Arrow commercialise le premier générique, suivi par Merck en 2007. A l'heure actuelle, nous pouvons compter de nombreux laboratoires génériquant la buprénorphine haut dosage (Arrow, Biogaran, Mylan, Sandoz, Téva).

- Modalités de prescription

La durée maximale de prescription est fixée à 28 jours. Elle peut se faire par tout médecin, sur une ordonnance sécurisée. La BHD est inscrite sur la liste I, mais assimilée comme stupéfiant, c'est-à-dire qu'elle suit les règles de prescription et de délivrance des stupéfiants.

La prise en charge par l'Assurance Maladie dépend de la mention par le médecin sur l'ordonnance du nom du pharmacien qui sera en charge de la délivrance du traitement.

- Modalités de délivrance

Avant l'arrêté du 9 mars 2012, l'ordonnance de BHD ne pouvait être exécutée dans sa totalité que si elle était présentée dans les trois jours suivant sa date d'établissement ou suivant la fin de la fraction précédente. Au-delà de ce délai, elle n'était exécutée que pour la durée de traitement restant à courir. La spécialité devait être déconditionnée pour délivrer le nombre exact d'unités thérapeutiques prescrites.

Cet arrêté (59) supprime le délai de carence de 3 jours. Il n'y a donc plus d'obligation de déconditionner ces spécialités. Par conséquent, le délai maximum de présentation de l'ordonnance pour la BHD est désormais de 3 mois comme pour tout médicament relevant de la liste I des substances vénéneuses.

La délivrance est fractionnée par période de sept jours maximum sauf mention expresse du prescripteur.

Le pharmacien doit mentionner sur l'ordonnance : la date d'exécution, la quantité délivrée en unité de prise, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier et doit apposer le timbre de l'officine. Il conserve pendant trois ans la copie de l'ordonnance. (60)

- Présentation

Le Subutex® se présente comme un comprimé sublingual de couleur blanc à crème, ovale, plat et aux bords biseautés. Il existe à différents dosages : 0,4 mg, 2 mg et 8 mg. Pour les génériques les dosages diffèrent : 0,4 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg.

Le comprimé de Subutex® a un logo en forme d'épée sur une face et une gravure correspondant au dosage sur l'autre face. (04 pour le dosage à 0,4 mg, B2 pour le dosage à 2 mg et B8 pour le dosage à 8 mg). Le logo diffère pour les génériques. (61)



Figure 7 : Boîte de Subutex® 8 mg

- Composition

Chlorhydrate de buprénorphine (exprimé en base), la dose étant différente pour chaque dosage.

Excipients communs : lactose, mannitol, amidon de maïs, povidone K30, acide citrique, citrate de sodium, stéarate de magnésium.

- Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Absorption

Par voie orale, la buprénorphine subit une N-désalkylation et une glucuroconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage. L'administration du médicament par voie orale est donc inappropriée.

Par voie sublinguale, la biodisponibilité absolue de la buprénorphine est mal connue, mais a été estimée entre 15 et 30 %. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après administration sublinguale, la relation dose-concentration maximale est linéaire entre 2 et 16 mg. (62)

La courbe représentant la relation « dose-réponse » est en U inversé : l'effet maximal est obtenu pour des doses intermédiaires (effet plafond).

Distribution

L'absorption de la buprénorphine est suivie d'une phase de distribution rapide. La demi-vie est de deux à cinq heures. (62)

Métabolisme et élimination

La buprénorphine est métabolisée par 14-N-désalkylation, et glucuroconjugaison de la molécule mère et du métabolite désalkylé. Le cytochrome P de type 3A4 est responsable de la N-désalkylation de la buprénorphine.

La N-désalkylbuprénorphine est un agoniste μ de faible activité intrinsèque.

L'élimination de la buprénorphine est bi ou tri-exponentielle, avec une longue phase d'élimination terminale de 20 à 25 heures, due pour partie à une réabsorption de la buprénorphine après hydrolyse intestinale du dérivé conjugué, et pour partie au caractère hautement lipophile de la molécule.

La buprénorphine est essentiellement éliminée dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glucuroconjugués (80 %), le reste étant éliminé par les urines. (62)

- Mode d'action

La buprénorphine est un agoniste-antagoniste morphinique qui agit en se fixant au niveau des récepteurs cérébraux μ et κ . Son activité dans le traitement de substitution des opioïdes est attribuée à sa liaison lentement réversible aux récepteurs μ qui minimiserait de façon prolongée le besoin des toxicomanes en stupéfiants.

L'activité agoniste partielle de la buprénorphine lui confère un index thérapeutique élevé en limitant ses effets dépresseurs, notamment sur les fonctions cardio-respiratoires. La marge thérapeutique de la buprénorphine peut être amoindrie en cas d'association à des benzodiazépines ou dans des situations de mésusage de la buprénorphine. (61)

- Posologie et mode d'administration

Le traitement est réservé aux adultes et enfants de plus de quinze ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution.

La dose initiale est de 0,8 à 4 mg par jour en une prise. Elle doit être adaptée à chaque patient, en augmentant progressivement les doses jusqu'à obtenir la dose minimale efficace. La posologie maximale est de 16 mg par jour.

L'administration doit se faire par voie sublinguale. Le pharmacien doit prévenir les patients que cette voie constitue la seule voie efficace et bien tolérée. Le comprimé doit être maintenu sous la langue jusqu'à dissolution, qui intervient en cinq à dix minutes. (62)

- Contre-indications

- Hypersensibilité à la buprénorphine ou à tout autre constituant du produit.
- Enfants de moins de quinze ans.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Intoxication alcoolique aiguë ou *delirium tremens*.
- Association à la méthadone ou à des analgésiques morphiniques de palier III. (63)

- Interactions médicamenteuses

- o Associations contre-indiquées

Avec la méthadone : diminution de l'effet de la méthadone par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

Avec les analgésiques morphiniques de palier III : diminution de l'effet antalgique des morphiniques, par blocage compétitif des récepteurs.

- o Associations déconseillées

Avec l'alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de la buprénorphine.

Avec la naltrexone : risque d'apparition d'un syndrome de sevrage.

- Associations à prendre en compte

Avec les benzodiazépines : risque de décès par dépression respiratoire.

Autres dépresseurs du système nerveux central : majoration de la dépression du système nerveux central.

Avec les Inhibiteur de la Monoamine Oxydase (IMAO) : possible exagération des effets des opiacés.

Avec les inhibiteurs du cytochrome P450 de type 3A4 : augmentation de la concentration de buprénorphine avec le kétoconazole, et les inhibiteurs de la protéase du VIH (ritonavir, nelfinavir, indinavir).

- Effets indésirables

- Hépatites cytolytiques entraînant l'arrêt du traitement.

- En début de traitement : constipation, céphalées, insomnie, asthénie, nausées, vertiges.

- Syndrome de sevrage chez les sujets toxicomanes non sevrés, si administration moins de quatre heures après la dernière prise d'un stupéfiant opiacé.

- Grossesse et allaitement

Compte tenu des données disponibles et du bénéfice materno-foetal, la BHD peut être utilisée pendant la grossesse. Cependant, une adaptation de posologie peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité thérapeutique du traitement. L'administration est donc possible, mais que si nécessaire, tout en prenant en compte la balance bénéfice / risque. (62)

L'allaitement est déconseillé pendant le traitement par Subutex®. Il y a un passage de la buprénorphine dans le lait, ainsi qu'une réduction de la sécrétion lactée.

- Le chlorhydrate de méthadone

Le chlorhydrate de méthadone est un agoniste pur des récepteurs μ dont la pharmacologie est proche de celle de la morphine.

La méthadone sirop a obtenu son AMM le 21 mars 1995, la méthadone gélule le 20 septembre 2007.

- Modalités de prescription

L'instauration du traitement se fait sur une ordonnance sécurisée établie par un médecin exerçant dans les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou par un médecin exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

La durée maximale de prescription est fixée à quatorze jours. C'est un médicament qui est inscrit sur la liste des stupéfiants.

La gélule de méthadone est indiquée en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et au niveau des conduites addictives. En aucun cas la forme gélule n'est destinée à l'instauration d'un traitement par méthadone. (64)

Il peut y avoir un relais entre le CSAPA et le médecin de ville, lorsque le patient est stabilisé. Ce relais s'effectue à partir d'une ordonnance mentionnant : (65)

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

- Modalités de délivrance

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.

La délivrance à la pharmacie est fractionnée, par période de sept jours maximum sauf mention expresse du prescripteur.

Le pharmacien doit noter sur l'ordonnance : la date d'exécution, la dénomination du médicament délivré, la quantité délivrée en unité de prise, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, et doit apposer le timbre de l'officine.

La pharmacie conserve pendant trois ans la copie de l'ordonnance, après exécution et apposition des mentions citées ci-dessus.

Lors du premier renouvellement de prescription par le médecin traitant, le patient devra présenter au pharmacien d'officine l'ordonnance de délégation du primo-prescripteur ainsi que celle du médecin traitant.

Avant septembre 2011, pour un renouvellement de méthadone gélule à la pharmacie, le patient devait présenter l'ordonnance de renouvellement semestriel établie par un médecin exerçant dans un centre spécialisé. Depuis cette date, l'AFSSAPS a décidé d'assouplir les conditions de prescription de la méthadone gélule en supprimant cette obligation. (66)

La primo-prescription de la forme gélule nécessite elle toujours une consultation en centre spécialisé.

- Présentation

La méthadone existe en forme sirop et en forme gélule.

Le sirop existe aux dosages suivants : 5 mg/3,75 ml ; 10 mg/7,5 ml ; 20 mg/15 ml ; 40 mg/15 ml ; 60 mg/15 ml.



Figure 8 : Flacon de chlorhydrate de méthadone dosé à 60 mg/15 ml

Les gélules quant à elles existent aux dosages suivants : 1 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg et 40 mg.

- Composition

- Méthadone sirop

Chlorhydrate de méthadone à 5, 10, 20, 40 ou 60 mg par récipient.

Excipients : acide sorbique, glycérol, D-xylose, saccharose, concentré pour sirop d'orange amère, eau purifiée.

- Méthadone gélule

Chlorhydrate de méthadone à 1, 5, 10, 20 ou 40 mg par gélule.

Excipients : carmellose sodique, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, lactose monohydraté, gélatine, dioxyde de titane, colorant.

- Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

Absorption

Du fait de son caractère liposoluble, la méthadone administrée par voie orale est bien absorbée par le tube digestif. Elle subit un effet de premier passage hépatique. (67)

Distribution

La méthadone se lie à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques et tissulaires, ce qui peut expliquer ses effets cumulatifs et sa lente vitesse d'élimination (son taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 60 % à 90 %). Les concentrations tissulaires en méthadone (poumon, foie, rein) sont supérieures à la concentration plasmatique. Elle diffuse à travers le placenta et est excrétée dans le lait. Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures (en moyenne 15 heures) après une administration orale unique. (67)

Des variations de concentrations plasmatiques inter-individuelles sont observées chez les sujets toxicomanes. Pour des patients recevant 100 ou 120 mg par jour de méthadone, la demi-vie plasmatique du produit est de 13 à 47 heures (en moyenne 25 heures). Le suivi des taux plasmatiques pour la conduite du traitement est d'utilité discutée dans la littérature.

Métabolisme et élimination

La méthadone est métabolisée principalement au niveau hépatique où elle subit une N-déméthylation et une cyclisation sans conjugaison. Son principal métabolite est l'EDDP, métabolite inactif. (68)

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

L'excrétion urinaire est dose-dépendante et représente la voie principale d'élimination. Après l'administration d'une dose unique de méthadone, 20 % sont excrétés dans les urines sous forme inchangée et 13 % sous forme métabolisée. 20 à 40 % de la dose initiale sont également excrétés dans les fèces sous forme métabolisée via la bile. La méthadone peut être trouvée dans la sueur et la salive. (67)

- Mode d'action

La méthadone est un agoniste pur des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ . Elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles. (67)

- Posologie, mode d'administration

Lors de la mise en place du traitement, la première dose quotidienne est comprise entre 20 et 30 mg. Elle doit être administrée au moins dix heures après la dernière prise d'opiacés. (67)

La posologie est adaptée progressivement afin de prévenir les signes de sevrage ou un possible surdosage.

La dose d'entretien se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour, mais des doses supérieures peuvent être nécessaires chez certains patients. Le traitement est administré en une dose quotidienne.

- Passage de la forme sirop à la forme gélule

Lors du changement de galénique, la forme gélule est prescrite à la posologie d'entretien atteinte avec la forme sirop.

Le patient prendra la première gélule le lendemain de la dernière prise de sirop, à la même heure.

- Contre-indications

- Age inférieur à quinze ans.
- Insuffisance respiratoire grave.
- Hypersensibilité à la méthadone.
- Traitement concomitant par un agoniste-antagoniste morphinique ou par un antagoniste morphinique.

- Interactions médicamenteuses

- Associations contre-indiquées

Avec les agonistes-antagonistes morphiniques (nalbuphine, buprénorphine, pentazocine). Ils bloquent les récepteurs et peuvent entraîner un syndrome de sevrage.

Avec la naltrexone : risque de syndrome de sevrage.

Avec le sultopride : risque majoré de torsade de pointe.

- Associations déconseillées

Avec les anti-arythmiques de classe Ia et les médicaments bradychardisants : risque de torsades de pointe.

Avec l'alcool : augmentation de la sédation.

- Associations à prendre en compte

Avec les autres dérivés morphiniques (analgésiques ou antitussifs) : dépression respiratoire.

Avec les autres dépresseurs du système nerveux central : majoration de la dépression centrale.

Avec la fluoxétine et autres sérotoninergiques : augmentation des taux plasmatiques de méthadone.

Avec la cimétidine : potentialisation des effets de la méthadone par déplacement des sites de fixation protéique.

Avec la rifampicine, phénytoïne et autres inducteurs enzymatiques hépatiques : diminution des effets de la méthadone et risque de syndrome de sevrage.

- Effets indésirables

Les effets indésirables varient en fonction de la dépendance ou non du sujet aux opiacés.

Un effet indésirable commun est la possibilité d'allongement de l'espace QT dose dépendant, avec possibilité de torsades de pointe.

Chez le sujet pharmacodépendant aux opiacés, on peut retrouver une somnolence, de la fatigue, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, une constipation, une hypotension...

Chez le sujet non pharmacodépendant on peut apercevoir une sédation, des nausées, des vomissements, une constipation, une sécheresse buccale, une dépression respiratoire ainsi que la possibilité d'un état de choc avec arrêt cardio-respiratoire. (63)

- Grossesse et allaitement

L'utilisation de la méthadone est possible au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

La prise chronique de méthadone par la mère en fin de grossesse, quelle que soit la dose, peut être à l'origine d'un syndrome de sevrage aux opiacés chez le nouveau-né dont l'apparition peut être retardée de plusieurs heures à quelques jours. (67)

Pour l'allaitement, il faut noter que la méthadone passe dans le lait maternel. La décision d'allaitement dépend de l'évaluation du rapport bénéfice / risque pour l'enfant.

- Comparaison entre la BHD et la méthadone

Tableau 2 : Comparaison du Subutex® et de la méthadone, avantages et inconvénients (1)

	BHD	Méthadone
Mode d'action	Agoniste partiel	Agoniste
Pharmacocinétique	Peu de variations d'un sujet à l'autre	Variations interindividuelles importantes : dosage plasmatique si nécessaire
Galénique	Gamme complète de dosages Présentation adaptée	Gamme de dosages incomplète
Toxicité	Risque d'atteinte hépatique (voie IV surtout)	
Avantages	Agoniste partiel → sevrage plus court, moins de risque de surdosage	Grande maniabilité
		Demi-vie longue (13 à 47h), donc une seule administration quotidienne
		Classé sur liste des stupéfiants → meilleur contrôle de la prescription et de la délivrance
		Gélule contient carboxyméthylcellulose, qui se gélifie au contact de l'eau → limite les risques d'injection
Inconvénients	Effet plafond qui peut être un désavantage chez les dépendances très importantes	Risque potentiel d'overdose si dosage trop élevé ou personne non dépendante aux opiacés
	Possibilité d'être injectée → ne devrait pas être prescrit en première intention chez l'usager de drogue en injection intraveineuse	Métaboliseurs rapides → Administration en deux prises quotidiennes ou plus
	Gout amer, difficulté de prise sub-linguale	Sirop est sucré → problème pour patients diabétiques
		Sirop contient de l'alcool (risque avec les médicaments à effet antabuse)
		Forme difficile à transporter et à stocker pour le sirop
		Pour le patient, la forme sirop semble être trop infantilisante (69)

- Les autres opiacés alternatifs utilisés dans la substitution

Il existe d'autres dérivés opiacés utilisés dans la substitution à l'héroïne, mais qui n'ont pas d'AMM en France dans cette indication.

Le levo-alpha-acetyl-methadol, ou « LAAM », est un opiacé de synthèse dérivé de la méthadone. Cet opiacé subit une acétylation, ce qui en fait une substance moins rapidement métabolisée par l'organisme.

On le surnomme « la méthadone à longue durée d'action », car il agit plus longtemps et doit être administré moins souvent. (70)

Cette molécule a un grand intérêt aux Etats-Unis, car certains états interdisent la remise de méthadone au patient, l'obligeant à se présenter quotidiennement au centre. Le LAAM leur permet de s'y rendre seulement deux à trois fois par semaine.

Cette substance ne sera certainement jamais commercialisée en France. Elle était commercialisée dans l'Union Européenne sous le nom d'ORLAMM par le laboratoire Roxane Laboratories, mais une décision de retrait du marché a été prise en mars 2001. En effet, des cas d'insuffisance cardiaque et d'allongement de l'intervalle QT, d'apparition de torsades de pointe et d'arrêts cardiaques ont été rapportés suite à l'utilisation de cette substance. (71)

Une autre molécule utilisée dans la substitution aux opiacés est le sulfate de morphine (Skenan® en France). C'est une préparation à base de morphine à longue durée d'action. Les médecins pionniers de la substitution s'en sont servis au début de la substitution, lorsque la méthadone n'était pas disponible.

Il faut noter que tous les opiacés présents sur le marché sont susceptibles d'être utilisés dans la substitution sans avoir une AMM spécifique, que ce soit par l'établissement d'un protocole de soins entre les professionnels de santé et le patient (Cf. circulaire Girard ci-dessous), ou alors dans le cas de substitution « non formelle ».

Ainsi, les antitussifs codéinés (Néo-codion® par exemple) ont été employés comme substitution « non formelle » lorsque les traitements de substitution aux opiacés n'étaient pas encore disponibles. En effet, leur délivrance sans prescription médicale ont entraîné un accès plus facile, ce qui a pu expliquer leur utilisation comme produit de substitution aux opiacés.

L'enquête « Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse » (OPPIDUM) des CEIP a évalué l'abus et le mésusage du Néo-codion® entre 1990 et 2008 et a ainsi démontré que sur les 39 629 sujets pharmacodépendants inclus dans la base de données OPPIDUM, 657 ont déclaré consommer du Néo-codion®, soit 1,66 %. Cette consommation concerne donc une très faible proportion de sujets inclus. Il est vrai que depuis la mise sur le marché des traitements de substitution, la consommation de Néo-codion® a chuté. En effet la proportion de consommateurs de Néo-codion® a diminué de **14,8 %** (N=22 / 149 sujets inclus) en 1990 à **0,3 %** en 2008 (N=14 / 5542 sujets inclus). (72)

Pour l'année 2010, l'enquête OPPIDUM menée par le CEIP signale que d'autres spécialités que la BHD ou la méthadone sont utilisées comme traitement de substitution. En effet, 0,29 % des patients déclarent être sous protocole Skénan®, 0,14 % sous Dicodin®, 0,08 % sous Moscontin® et 0,02 % sous Temgésic®.

- La circulaire GIRARD du 27 juin 1996

Cette circulaire permet certaines exceptions concernant les médicaments utilisés en traitement de substitution aux opiacés. En effet, elle autorise des prescriptions hors cadre de sulfate de morphine (Skénan®, Moscontin®), pour certaines exceptions : en cas d'échec reconnu de traitement avec la méthadone et la BHD, pour les femmes enceintes, ou encore pour certains usagers pour lesquels le cadre de prescription de méthadone constituerait un risque avéré de rupture dans leur vie sociale ou professionnelle. Cette prescription peut être envisagée après concertation entre le médecin traitant et le médecin conseil. (73)

e) Détournement et mésusage des TSO

Depuis quelques années, l'OFDT, entre autres organismes, a noté de nombreux cas de mauvaises utilisations des médicaments de substitution.

Le mésusage est défini par un usage inapproprié par rapport aux données de référence pertinentes.

Les données de référence pertinentes sont considérées comme le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), les recommandations de Bonnes Pratiques, les conférences de consensus, les fiches de Service Médical Rendu (SMR) et d'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), les fiches de transparence, les Références Médicales Opposables... (74)

Les problèmes rapportés pour la BHD sont notamment : (75)

- Le recours à une voie d'administration autre que la voie sublinguale (sniff, injection intraveineuse...),
- Les complications générales et locorégionales dues à l'injection par voie IV ou per-nasale,
- Le risque de décès associé à la méthadone et aux poly-consommations,
- Les co-prescriptions en général, et en particulier avec les benzodiazépines,
- La poly-prescription et poly-dispensation,
- L'émergence d'une dépendance primaire à la buprénorphine, voire à la méthadone.

- L'apparition d'un marché parallèle de médicaments de substitution aux opiacés. Il explique en partie les primo-dépendances et les auto-substitutions.

L'injection de BHD reste la pratique la plus préoccupante. En effet, certains injecteurs ne peuvent renoncer à ce mode d'administration, et s'injectent tout ou partie de leur traitement. (76)

L'injection de Subutex® en intraveineuse entraîne un gonflement des mains et des avant-bras. Ce gonflement est nommé « syndrome de Popeye », et a été recensé par les équipes de l'enquête OPPIDUM. Il serait dû à l'amidon de maïs, présent dans les comprimés de Subutex®, qui provoquerait un blocage des petits réseaux veineux et entraînerait une inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique. Ces manifestations sont généralement bilatérales, puisque les injections ont lieu des deux côtés. (77)

D'après les résultats de l'enquête OPPIDUM et les données concernant les sites de la Moselle, en 2009, 10 % des sujets interrogés consomment la BHD sous protocole par voie nasale, et 12 % la consomment par voie intraveineuse.

Le marché noir concernant le Subutex® est aussi très présent au niveau de la Moselle. En 2009, le prix d'un comprimé de 8 mg de Subutex® se situe entre trois et dix euros. Une boîte de sept comprimés de 8 mg se vend entre quinze et 40 euros, avec un prix courant se situant autour de 30 euros. (16)

f) Le contrôle par l'Assurance Maladie

- La circulaire 44/2004

L'Assurance Maladie a établi en 2004 une circulaire concernant la mise en œuvre d'un plan d'action concernant les traitements de substitution des dépendances aux opiacés. (78)

Son principal objectif est de permettre la lutte contre les abus et fraudes, tout en veillant à ce que le droit à des soins utiles et de qualité soient dispensés aux personnes traitées par TSO.

La circulaire s'articule autour de deux axes :

- Le contrôle

Elle prévoit la mise en œuvre de toutes les actions permettant de réprimer les fautes, fraudes et abus constatés chez les bénéficiaires et/ou les professionnels de santé. Les patients frauduleux sont ciblés selon des indicateurs (voir tableau n°3), et sont convoqués par le contrôle médical.

S'ils refusent de se présenter, ou s'ils persistent dans ce comportement, le remboursement des médicaments de substitution est suspendu, selon l'article L.315-2 du code de la sécurité sociale.

La caisse de remboursement doit notifier à l'assuré la suspension du droit aux prestations en rapport avec le traitement de substitution. Elle informe aussi les pharmaciens visités par le patient au cours des six derniers mois, qui ne peuvent plus pratiquer d'avance de frais pour ces médicaments. Les professionnels de santé, médecins ou pharmaciens, peuvent également être contrôlés. Lorsqu'une fraude, un abus de prescription ou de délivrance sont observés, ils peuvent être poursuivis devant les instances pénales ou ordinaires.

- o La qualité de la prise en charge

Cette circulaire permet de définir un protocole thérapeutique et un cadre de prescription au sens de l'article L.324-1 du Code de la sécurité sociale, permettant de veiller à la qualité de la prise en charge. (79)

Elle détermine aussi le niveau de priorité d'intervention pour la mise en œuvre immédiate des actions, qui devait être appliqué dès l'année 2004.

Tableau 3 : Niveau de priorité d'intervention pour la mise en œuvre immédiate des actions (source : circulaire 44/2004 de l'Assurance Maladie)

Priorités d'action	Critères de sélection		Echéances des actions
	Subutex®	Méthadone	
Niveau 1 : consommation très atypique	PJM > 32 Quel que soit le nombre de prescripteurs	PJM > 300 Quel que soit le nombre de prescripteurs	Actions à mettre en œuvre immédiatement. Pour tous les bénéficiaires, les actions doivent avoir été mises en œuvre au plus tard le 31 octobre 2004
Niveau 2 : consommation atypique	16 < PJM ≤ 32 NP > 3	100 < PJM ≤ 300 NP > 3	Actions à mettre en œuvre au plus tard le 31 décembre 2004
Niveau 3 : Situation intermédiaire	16 < PJM ≤ 32 NP ≤ 3	100 < PJM ≤ 300 NP ≤ 3	Actions à initier après les niveaux 1 et 2
Niveau 4 : Consommation apparemment sans anomalie	PJM ≤ 16 Quel que soit le nombre de prescripteurs	PJM ≤ 100 Quel que soit le nombre de prescripteurs	Procédure simplifiée d'examen de la situation en fin de programme

PJM : posologie journalière moyenne en mg/jour
NP : nombre de médecin prescripteurs

- L'arrêté du 1^{ier} avril 2008

Cet arrêté a été publié par le Directeur général de la santé et le Directeur de la sécurité sociale. Il permet la mise en œuvre effective de l'article L 162-4-2 du code de la sécurité sociale. (80) Cet article renforce l'encadrement de la prescription et de la délivrance de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'usage détourné ou d'usage abusif, notamment par de nouvelles conditions pour la prise en charge par l'Assurance Maladie.

Les molécules concernées sont la BHD, le flunitrazépam, la méthadone et le méthylphénidate. (81)

Dans le cas d'un mésusage ou d'un usage abusif constaté par les services du contrôle médical de l'Assurance Maladie, la prise en charge sera subordonnée à l'établissement d'un protocole de soins entre le médecin traitant et le médecin conseil de la caisse d'Assurance Maladie. Ce protocole devra être signé par le patient (Annexe n° 2).

Il est à noter aussi que l'arrêté prévoit l'établissement d'un tel protocole pour tout traitement par méthadone gélule, dès son initiation.

Depuis cet arrêté, le prescripteur doit mentionner sur l'ordonnance le nom de la pharmacie choisie par le patient pour assurer la délivrance.

2) Mise en place d'un protocole de substitution

Avant de débuter une substitution, il est important de rappeler les critères d'indication d'un traitement de substitution par des agonistes opiacés :

- Dépendance majeure et indubitable aux opiacés,
- Demande explicite d'aide par le moyen de la substitution, ou à tout le moins, accord du patient,
- Consentement au cadre thérapeutique,
- Etat de santé compatible avec le traitement.

Un traitement par méthadone ne peut être débuté qu'en Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou en établissement de soins, publics et privés, à l'exception des services d'accueil et de traitement des urgences.

Lorsque le médecin prescripteur initial l'envisage, après information et en accord avec la personne traitée, la méthadone peut être prescrite en relais par tout médecin et délivrée en officine en ville. (55)

La buprénorphine peut être prescrite et délivrée d'emblée en ville.

L'AFSSAPS, en octobre 2011, a publié une mise au point concernant l'initiation et le suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par BHD (Annexe n° 3).

Elle reprend les items ci-dessous : (82)

- La BHD doit être prescrite dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique,
- Elle ne doit pas être utilisée dans le traitement des dépendances à des produits non opiacés,
- La posologie maximale recommandée est de 16 mg par jour,
- La voie sublinguale est la seule voie efficace et bien tolérée,
- La prise doit être quotidienne en une seule fois et à heure fixe,
- Une recherche urinaire de produits opiacés peut être réalisée en accord avec le patient,
- La posologie de stabilisation doit supprimer le syndrome de sevrage et réduire le craving : elle est de 8 à 12 mg pour jour, et obtenue en une à deux semaines,
- En cas de difficulté, le médecin doit solliciter l'avis d'un addictologue,
- Le premier mois, la prescription doit se faire pour une semaine maximum.

De même, en septembre 2011, les laboratoires Bouchara-Recordati, en accord avec l'AFSSAPS, ont publié une lettre d'information aux médecins prescripteurs, pharmaciens et aux services d'urgence, concernant des modifications de l'information des spécialités Méthadone AP-HP. (83)

Ce courrier rappelle qu'il est nécessaire d'indiquer aux patients que l'absorption de méthadone peut être mortelle pour les enfants et les personnes peu ou non dépendantes aux opiacés. Il rappelle la contre-indication de la prescription de naltrexone (notamment Revia®) chez les patients sous méthadone. De plus, il indique que la prescription initiale de méthadone gélule reste réservée aux centres spécialisés, mais qu'il n'y a plus d'obligation de renouvellement semestriel dans ces mêmes centres (Annexe n° 4).

a) L'accueil du patient

La première rencontre avec un médecin, que cela soit en CSAPA ou en médecine de ville, doit amener l'utilisateur de drogue à affirmer sa dépendance à l'héroïne, et à établir son niveau de consommation (quantité, fréquence, heure de la dernière prise, symptômes d'imprégnation ou de sevrage).

Lors du bilan initial, le médecin doit recueillir l'ensemble des comportements susceptibles de donner lieu à une dépendance, tels que les voies d'administration des différentes substances, ainsi que les comorbidités somatiques et psychiatriques pouvant être associées à ce comportement addictif.

La prise en charge se doit d'être globale. En effet, le médecin doit aussi examiner la situation sociale du patient : son mode de logement, sa couverture médicale, son environnement familial, amical et professionnel.

La motivation du patient doit aussi être un aspect prédominant lors de cet accueil.

D'après les recommandations de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), ancienne HAS, le médecin prescripteur doit détailler au patient les différents cadres de prise en charge, que ce soit en CSAPA ou en médecine de ville, ainsi que les dispositifs médico-sociaux et les réseaux existants. Il doit aussi lui décrire les médicaments de substitution disponibles, ainsi que leurs modalités de prescription et d'utilisation.

Pour la méthadone, la réglementation impose une analyse d'urines avant le début du traitement et la préconise pour le suivi. Les analyses urinaires de suivi permettent de vérifier la réalité de la prise de méthadone, ainsi que l'absence de consommation récente d'opiacés.

Le cadre réglementaire gagnerait à être homogénéisé pour les deux molécules : analyse d'urines recommandée, voire indispensable, à l'initialisation du traitement pour vérifier la présence d'opiacés, et contrôles ultérieurs si besoin en accord avec le patient. (56)

b) L'induction et la dose de sécurité

Un délai doit être respecté entre la dernière prise d'héroïne et la première administration du produit de substitution : quatre heures pour le Subutex®, dix heures pour la méthadone.

Lors de la phase d'induction, il est recommandé de ne pas dépasser un dosage maximal de sécurité pour la méthadone : 30 à 40 mg. Il faudra revoir le patient 12 à 24 heures plus tard pour ajuster le dosage, en augmentant progressivement la dose de 5 à 10 mg, afin d'obtenir la dose de stabilisation. (56)

La dose minimale efficace peut être atteinte pour la BHD en un à deux jours, et pour la méthadone en une semaine.

En début de traitement il est recommandé au médecin prescripteur de revoir en consultation la personne dépendante plusieurs fois par semaine.

L'adaptation des doses se fait en fonction de l'état clinique du patient. Est-il tenté par la consommation d'opiacés ou d'autres substances ? Est-il tendu ? Cela pourrait être un signe de sous-dosage. Est-il somnolent ? Cela pourrait là alors être un signe de surdosage.

Il est important aussi d'estimer l'observance du traitement, de faire le point avec le patient sur ses attentes, ses besoins, et les difficultés rencontrées. Le médecin doit rechercher l'association avec d'autres substances psychoactives.

c) La phase de maintenance

Lorsque le patient est stabilisé, la période de délivrance recommandée est de sept jours. Une dérogation est possible pour une délivrance jusqu'à quatorze jours pour la méthadone et 28 jours pour la BHD, « pour des raisons particulières tenant à la situation du patient » avec mention expresse du prescripteur.

Pour la BHD, la posologie d'entretien se situe entre huit et seize milligrammes par jour, posologie maximale de l'AMM. (63) Selon l'ANAES et la Conférence du Consensus de 2004, un patient n'étant pas stabilisé à seize milligrammes reflète souvent une mauvaise utilisation ou une comorbidité psychiatrique, et peut justifier un passage à un traitement par la méthadone, plutôt qu'une augmentation de posologie hors AMM.

En ce qui concerne la méthadone, la posologie d'entretien se situe entre 60 et 100 mg par jour, mais des posologies supérieures peuvent s'avérer nécessaire. (63)

Lors de la phase de stabilisation le patient doit être suivi régulièrement, avec une réévaluation régulière de sa prise en charge. Le médecin doit être vigilant quant à une mauvaise utilisation de la substitution, ou une éventuelle reprise de consommation.

Certains patients voudront prématurément diminuer leur dosage, afin d'arrêter progressivement la substitution. Il n'existe pas de protocole validé pour l'arrêt d'un traitement de substitution. Pour un sevrage brutal de BHD ou méthadone, un syndrome de manque plus ou moins sévère apparaît. Il doit être pris en charge par un traitement symptomatique. Lorsque le sevrage est progressif, avec une décroissance posologique très adaptée, le syndrome de sevrage sera moins important. (38)

d) La méthadonémie

La méthadonémie permet d'évaluer le métabolisme de la méthadone, afin de déterminer si un patient est un métaboliseur rapide ou non.

Idéalement, pour tous les patients sous substitution ayant une dose de méthadone supérieure à 100 mg par jour, il faudrait réaliser une méthadonémie résiduelle. En effet, il existe de grandes variabilités interindividuelles dans le métabolisme de la méthadone. De plus, un grand nombre de médicaments utilisés par les usagers de drogues modifie le métabolisme de la méthadone (psychotropes, médicaments anti VIH, antituberculeux...)

La méthadonémie résiduelle se fait 24 heures après la prise de méthadone. Elle donne une valeur indicative de la concentration sérique de méthadone, permettant d'évaluer son métabolisme. (84)

La littérature internationale fait état de patients nécessitant des méthadonémies supérieures à 1000 ng par ml pour que le traitement soit efficace (disparition du craving, confort du patient).

Dans plusieurs situations la méthadonémie devrait être réalisée. Nous pouvons citer par exemple la grossesse, qui entraîne des modifications physiologiques responsables de perturbations du métabolisme. L'introduction d'un nouveau médicament, susceptible de modifier le métabolisme de la méthadone est aussi une indication de la méthadonémie.

Il n'existe pas de procédure analogue pour le dosage plasmatique de la BHD.

e) L'expérience d'une prise en charge au CSAPA les Wads à Metz

Pour une approche plus réaliste de la prise en charge des toxicomanes à l'héroïne nous nous sommes rendus au CSAPA « Les Wads », au 26 rue du Wad Billy à Metz.

Les Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie s'inscrivent dans le cadre des orientations du plan gouvernemental de lutte contre les drogues, le tabac et l'alcool 2004-2008 ainsi que dans le cadre du plan pour la prise en charge et la prévention des addictions 2007-2011.

Ils ont été créés dans le but d'obtenir un dispositif de prise en charge unique pour l'ensemble des addictions en réunissant les deux dispositifs existants : les Centres de Cure Ambulatoire en Alcoologie (CCAA) et les Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes (CSST).

« Les Wads » à Metz déploient leurs activités sur deux secteurs : 26 rue du Wad Billy pour l'accueil et le soin, et place Jean Paul II pour l'unité de substitution.

Le Service Accueil et Soins regroupe les actions liées à la démarche de soins. L'accueilli est suivi par un référent, qui l'accompagnera tout au long de sa démarche, au niveau administratif, organisationnel. Le premier contact avec le patient en demande de soins s'effectue dans ce service. Le référent va établir avec le patient une description de sa consommation. Quel est le premier produit qui a entraîné une dépendance ? A quel âge a-t-il commencé à consommer ? Que consomme-t-il à l'heure actuelle ? Cette description comporte aussi son état socio-économique, ses relations familiales, afin de permettre la meilleure prise

en charge. Le patient en demande de soins doit obligatoirement avoir un médecin traitant s'il veut entrer dans une démarche de soins, afin de faciliter la prise en charge à l'extérieur. Le dossier du patient est présenté en réunion pluridisciplinaire par le référent, pour définir le type de suivi et de traitement de substitution qui seront proposés au patient.

Si le patient est substitué par BHD, le référent prend contact avec le médecin traitant du patient, afin de réorienter le patient vers celui-ci pour la prescription. Le Service Accueil et Soins reste tout de même disponible pour le patient et le médecin, afin de permettre le meilleur suivi.

Si le patient est substitué par méthadone, un médecin du centre sera le prescripteur. Le patient doit effectuer un test urinaire afin d'affirmer sa dépendance aux opiacés. Si la dépendance est avérée, le patient sera orienté vers l'Unité de Substitution où le médecin lui prescrira de la méthadone. Il faut noter que le Service Accueil et Soins ne prescrit pas de méthadone.

Ce service regroupe également d'autres activités : permanence à la Maison d'Arrêt de Metz, thérapie familiale, permanence alcoologique ou encore accompagnement vers les soins dentaires.

L'unité de substitution, quant à elle, s'occupe de la délivrance de méthadone aux patients. Elle a été volontairement éloignée du service Accueil et Soins, afin de bien dissocier ces services. Lors de l'initiation du traitement, la dernière prise d'héroïne doit avoir eu lieu au maximum le soir avant la première prise de méthadone. Le patient se présente le matin à l'Unité de Substitution. Il se voit remettre 20 mg de méthadone qu'il doit prendre immédiatement, 10 mg à prendre en fin de matinée ainsi que 10 mg à emporter chez lui. Il revient tous les matins afin de recevoir sa dose de méthadone. Chaque jour le traitement est réévalué par les infirmières et les médecins en fonction des signes de sous-dosage ou de surdosage que présente le patient. La délivrance est quotidienne en début de traitement, et le vendredi le patient reçoit les doses pour le samedi et le dimanche, l'Unité de Substitution étant fermée. Lorsque le patient est stabilisé, les délivrances s'espacent progressivement, afin de faciliter une reprise normale d'activité socio-professionnelle. Puis un relais vers un médecin traitant en ville est envisagé.

Le CSAPA « Les Wads » possède un autre service appelé « En Amont ». Son principal objectif est la prévention des addictions et des conduites à risques. Ce service travaille en partenariat avec l'Education Nationale, avec des associations, des professionnels du secteur sanitaire et social et de la Justice, sur des questions d'usages, d'usages nocifs, de dépendances et de conduites à risques.

Ce dispositif participe au réseau Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND), il est l'un des neuf sites d'observation des phénomènes émergents liés aux drogues mis en place par l'OFDT. Il contribue de même au « Système d'Identification National des Toxiques et Substances » (SINTES), qui consiste en un recueil d'échantillon de produits afin d'avoir une connaissance plus fine des substances réellement consommées par les usagers.

3) Les données nationales, régionales et départementales actuelles concernant les traitements de substitution

En 2009, environ **130 000 personnes** ont bénéficié en France du remboursement d'un traitement de substitution aux opiacés. Il s'agit de la BHD pour 80 % d'entre eux. (82)

a) Données nationales

- Le système SIAMOIS

Depuis 1996, l'Institut national de veille sanitaire (InVS) a mis en place un système d'information, appelé Système d'Information sur l'Accès au Matériel Officinal d'Injection et à la Substitution (SIAMOIS). Il permet de suivre la vente de seringues et de produits de substitution sur l'ensemble des pharmacies françaises. Ces données sont recueillies et transmises à l'InVS mensuellement par le Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques (GERS) depuis janvier 1996.

Les objectifs de ce système sont nombreux : (85)

- Disposer d'indicateurs de ventes pharmaceutiques rendant compte de la mise en œuvre des mesures de réduction des risques, du niveau local au niveau national,
- Comparer ces indicateurs et les confronter à des indicateurs de risques liés à l'usage de drogue pour suivre l'évolution de l'impact de ces mesures,
- Evaluer le nombre théorique d'usagers sous substitution,
- Mettre ces informations à disposition des acteurs locaux engagés dans la prise en charge de l'usage de drogue pour programmer et évaluer leurs actions.

Le nombre de patients traités par médicaments de substitution n'est pas connu avec précision.

L'OFDT de son côté estime que le nombre de consommateurs de BHD serait, pour l'année 2009, de **99 830 personnes**, et qu'il y aurait **37 711 patients** recevant de la méthadone pour cette même année.

Ces chiffres sont calculés à partir des chiffres de ventes fournis par la base de données SIAMOIS, en se basant sur l'hypothèse d'une posologie moyenne prescrite sur une année de 8 mg par jour pour la BHD et de 60 mg pour la méthadone.

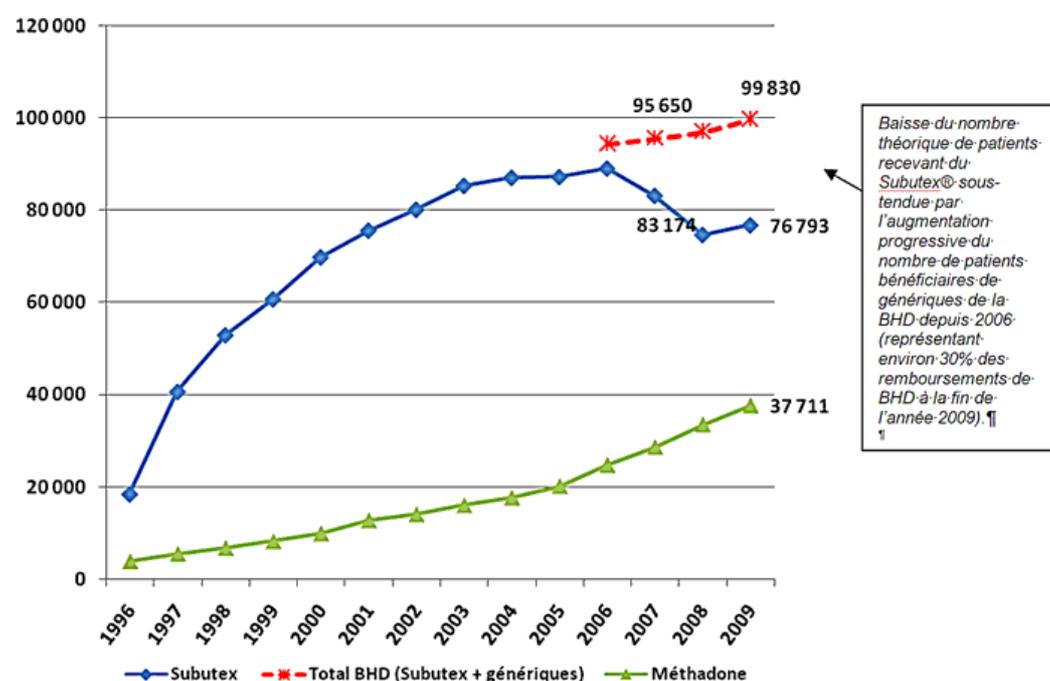


Figure 9 : Données SIAMOIS fournies par le GERS, permettant de fournir une estimation du nombre de patients recevant un traitement de substitution aux opiacés en France en 2008 (OFDT) (86)

Ce graphique démontre que dès sa mise sur le marché en 1996, le Subutex® se place quantitativement comme le premier médicament de traitement de substitution aux opiacés prescrit. Ce chiffre ne cesse de croître jusqu'en 2005, puis en 2006 nous pouvons remarquer une légère baisse, liée à l'introduction la même année des génériques du Subutex®.

Pour ce qui est de la méthadone, le nombre de patients augmente progressivement, mais reste tout de même bien inférieur à celui des patients sous Subutex®.

- Les données de l'OFDT

L'OFDT, dans son étude sur les traitements de substitution aux opiacés parue en décembre 2010 publie les données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007. (76)

La population étudiée dans cette analyse concerne les bénéficiaires affiliés au régime général de l'Assurance Maladie de France métropolitaine et des Départements d'Outre-Mer en 2006 et 2007. Les sujets inclus sont ceux ayant reçu au moins un remboursement de BHD et/ou de méthadone aux mois de janvier 2007 ou 2008. L'enquête compte 5051 patients pour la première année et 4939 pour la seconde.

L'objectif est d'analyser de manière rétrospective pour ces patients leurs modalités de consommation de BHD ou de méthadone sur l'année 2006 et 2007.

Parmi les sujets inclus dans l'enquête en 2006, 3884 patients ont reçu de la BHD, soit **76,89 %**. La BHD représente donc une grande majorité des prescriptions de médicaments de substitution.

Toujours pour l'année 2006, ils sont 852 patients à être traités par de la méthadone, soit **16,87 %**.

Les sujets inclus dans l'enquête sont essentiellement de sexe masculin, puisque sur les deux années les trois quarts des sujets recevant au moins une délivrance de BHD ou de méthadone sont des hommes.

L'âge moyen est de **34,5 ans** en 2006 et de **35 ans** en 2007 pour les sujets ayant reçu de la BHD. Ce chiffre est similaire pour la méthadone (respectivement 35,1 ans et 34,7 ans).

Les sujets jeunes, c'est-à-dire les patients de moins de 30 ans représentent au niveau national un peu plus d'un quart de l'échantillon (27,6 % en 2007). Ils se concentrent dans le Nord et l'Est de la France (**14,4 %** de ceux sous BHD se trouvent en Lorraine).

Les patients ont vu deux médecins en moyenne, et seulement un quart d'entre eux en ont vu au moins trois au cours de l'année (aussi bien pour la BHD que pour la méthadone). Le nombre maximal de médecins consultés par un patient est de **33** praticiens pour un patient sous BHD.

Les patients s'étant adressés à trois pharmacies ou plus au cours de l'année représentent 20 % des patients. Les plus concernés sont ceux ayant reçu de la BHD (**22,6 %**), ceux ayant reçu de la méthadone étant moins nombreux à fréquenter plusieurs pharmacies (**8,3 %**). Le nombre maximal de pharmacies consultées au cours de l'année est de **42** pharmacies chez un sujet sous BHD.

La posologie moyenne des patients sous BHD est de **9,5 mg** par jour toutes régions confondues en 2006. En 2007 elle est de **8,9 mg** par jour.

La dose quotidienne moyenne nationale de méthadone est de **48,8 mg** par jour pour l'année 2006 et **49,5 mg** par jour pour 2007. Ces doses sont inférieures au dosage minimal recommandé par l'AMM.

Six pour cent seulement des sujets ont une dose quotidienne moyenne supérieure à 100 mg par jour.

Les prescriptions associées ont été étudiées, tout en prenant en compte le fait qu'il ne s'agisse pas dans tous les cas d'une prescription simultanée. Les médicaments étudiés sont les psychotropes (anxiolytiques, hypnotiques, neuroleptiques), ainsi que les analgésiques (sulfates de morphine tels que Skénan®, Moscontin®), ou encore les psychostimulants tels que le Concerta®, la Ritaline®...

La moitié des sujets ayant reçu de la BHD ou de la méthadone ont bénéficié d'au moins une prescription de molécule anxiolytique, et un peu moins d'un tiers ont bénéficié d'une prescription d'hypnotique.

Un quart des patients inclus sous BHD ont reçu des antidépresseurs, et 30 % de ceux consommant de la méthadone.

Les neuroleptiques sont moins prescrits, en effet moins de 15 % des patients en ont reçu, que ce soit des patients sous BHD ou sous méthadone.

Les analgésiques, hors sulfate de morphine, sont prescrits au moins une fois chez environ 30 % des sujets sous BHD ou méthadone. Les sulfates de morphine sont quant à eux très peu prescrits (1,2 % des cas en 2006 chez les patients sous BHD, soit 48 patients). Chez les patients sous méthadone ils sont prescrits dans 3 % des cas en 2006, soit 26 patients.

La prescription de psychostimulants est quasiment inexistante, que ce soit pour les patients sous BHD ou sous méthadone (3 patients en 2006 et 4 en 2007).

Les tableaux ci-dessous présentent la prévalence d'usage de médicaments psychotropes au sein des patients sous BHD (N = 3711 patients) et sous méthadone (N = 896) en 2007.

Tableau 4 : Prévalence d'usage de médicaments psychotropes non opiacés au sein des patients recevant de la BHD en 2007

Benzodiazépines		Prévalence d'usage
Anxiolytiques	Tranxène®	3,9 %
	Lexomil®	14,9 %
	Valium® 10 mg	6,3 %
	Séresta®	8,3 %
	Rivotril®	4,8 %
	Rohypnol®	3,7 %
Hypnotiques	Imovane®	11,1 %
	Stilnox®	13,5 %
Prescription d'au moins une de ces benzodiazépines anxiolytiques		40 %
Neuroleptiques	Tercian®	8,2 %

Source : données CNAMTS 2006-2007, estimation OFDT

Un peu moins de la moitié des patients sous BHD (soit **40 %**) ont recours en 2007 à des benzodiazépines anxiolytiques. Nous retrouvons une consommation de Lexomil® pour **15 %** d'entre eux, et de Séresta® pour **8,3 %** des sujets.

Les benzodiazépines hypnotiques sont aussi consommées par ces patients. En effet, **11 %** des sujets ont eu recours à de l'Imovane®, et **13 %** à du Stilnox®.

Le Tercian®, quant à lui est retrouvé chez **8 %** des individus.

Tableau 5 : Prévalence d'usage de médicaments psychotropes non opiacés parmi les patients recevant de la méthadone en 2007

Benzodiazépines		Prévalence d'usage
Anxiolytiques	Tranxène®	3,2 %
	Lexomil®	14,9 %
	Valium® 10 mg	8,5 %
	Séresta®	8,3 %
	Rivotril®	4,7 %
Hypnotiques	Rohypnol®	3 %
	Imovane®	12 %
	Stilnox®	13,4 %
Prescription d'au moins une de ces benzodiazépines anxiolytiques		44 %
Neuroleptiques	Tercian®	7 %

Source : données CNAMTS 2006-2007, estimation OFDT

Les niveaux de consommations associées à la méthadone sont comparables à ceux observés précédemment pour la BHD. Nous pouvons remarquer que le Valium® est plus fréquemment prescrit chez les patients sous méthadone que chez ceux sous BHD (**8,5 %** versus 6,3 %).

- Les données du réseau d'addictovigilance

- Données de l'enquête « Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse » (OPPIDUM)

L'enquête OPPIDUM est une étude sur la pharmacodépendance, à l'initiative des CEIP, qui assurent en France l'addictovigilance. Opérationnelle depuis 1995, elle se répète chaque année au mois d'octobre et s'appuie sur un réseau de structures spécialisées dans la prise en charge des addictions. Elle permet de recueillir, grâce aux professionnels de terrain, des informations sur les modalités de consommation de l'ensemble des substances psychoactives prises la semaine précédant l'enquête par les patients présentant un abus, une pharmacodépendance, ou sous traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

Un questionnaire anonyme est rempli pour chaque patient, et renseigne sur des données socio-économiques, ainsi que sur les produits consommés (Annexe n° 5). L'objectif de cette étude est de repérer l'utilisation de nouveaux produits psychoactifs ou de nouvelles voies d'administration. Elle permet également de suivre l'évolution des consommations des substances psychoactives et de leurs modalités.

Les centres d'enquêtes sont des centres de soins spécialisés dans la prise en charge des sujets pharmacodépendants (CSAPA, CAARUD, services hospitaliers, etc.), y compris en milieu carcéral.

A partir des données de l'enquête OPPIDUM n ° 22 de l'année 2010, nous allons pouvoir définir la tendance pharmaco-épidémiologique des patients fréquentant les centres d'enquêtes français.

En 2010, le nombre de patients interrogés par les centres d'enquête recrutés par les 13 CEIP sur le territoire national est de **5155 personnes**. Concernant le nombre de patients inclus dans l'étude, elle se place à la 2^{ième} place des enquêtes OPPIDUM. En effet en 2008 le nombre de patients interrogés était de 5542.

Les patients ayant participé à l'enquête sont essentiellement de sexe masculin, ils représentent **78 %** des sondés.

Les classes d'âge

Dans cette enquête, les patients ont été classés par âge, afin d'établir un âge moyen des sujets. Pour l'année 2010, au niveau national, l'âge moyen est de **33,6 ans**.

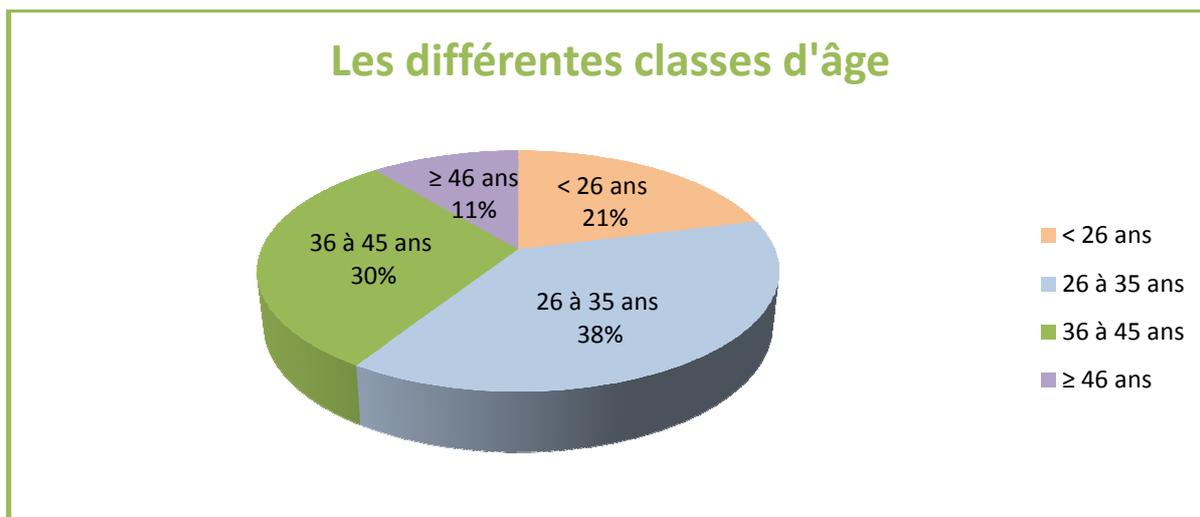


Figure 10 : Répartition des classes d'âge des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2010

La tranche d'âge majoritaire est celle des **26 à 35 ans**. Elle représente 38 % des sondés. Les patients fréquentant les centres d'études sont donc des adultes jeunes. Notons que **11** % des sondés ont plus de 46 ans.

Les caractéristiques socio-économiques

Cette enquête nous permet de dégager des tendances et les caractéristiques socio-économiques des patients interrogés.

En 2010, **59 %** des sondés déclarent être sans activité professionnelle. De plus, ils sont **17 %** à ne pas avoir de logement stable.

Le graphique ci-dessous représente les ressources économiques des patients interrogés :

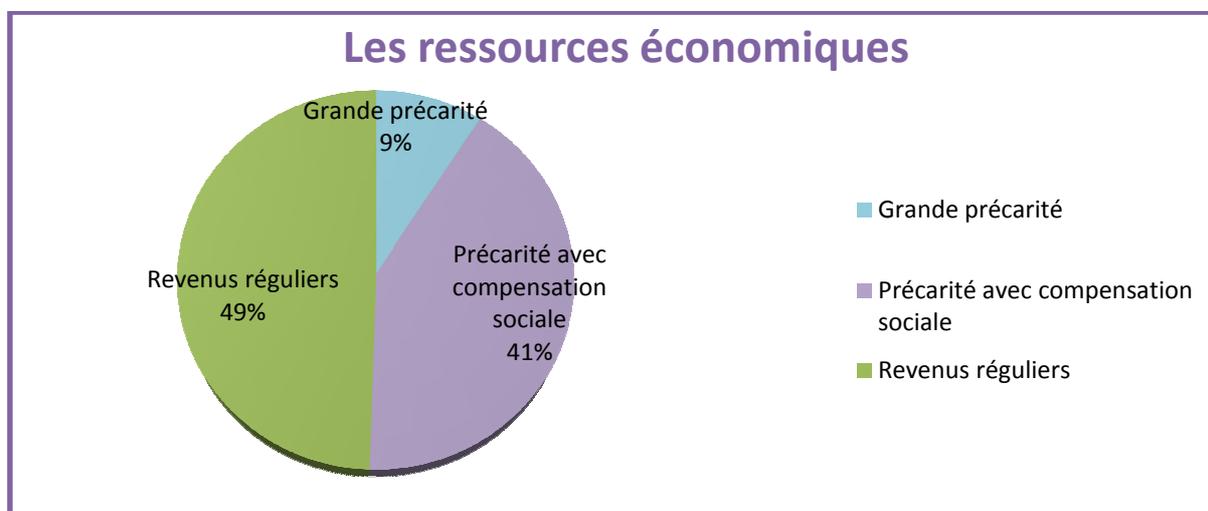


Figure 11 : Ressources économiques des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM 2010

Ce graphique démontre la disparité des patients entrant dans l'étude. En effet, **49 %** des sondés déclarent avoir des revenus réguliers, **41 %** quant à eux sont en situation de précarité avec des compensations, et **9 %** en situation de grande précarité.

Le premier produit ayant entraîné une dépendance

Pour l'année 2010, la BHD ne représente qu'une très faible part concernant le premier produit ayant entraîné une dépendance. En effet, seulement **2 %** la déclarent comme telle.

Pour ce qui est de l'héroïne, la tendance s'inverse : **67 %** des sondés la déclarent comme le premier produit ayant entraîné une dépendance.

Les traitements de substitution aux opiacés

Parmi les 5155 patients interrogés au niveau national, 3982 se déclarent être sous protocole de substitution, soit **77 %** des sondés.

Le graphique ci-dessous permet de différencier les différents protocoles.

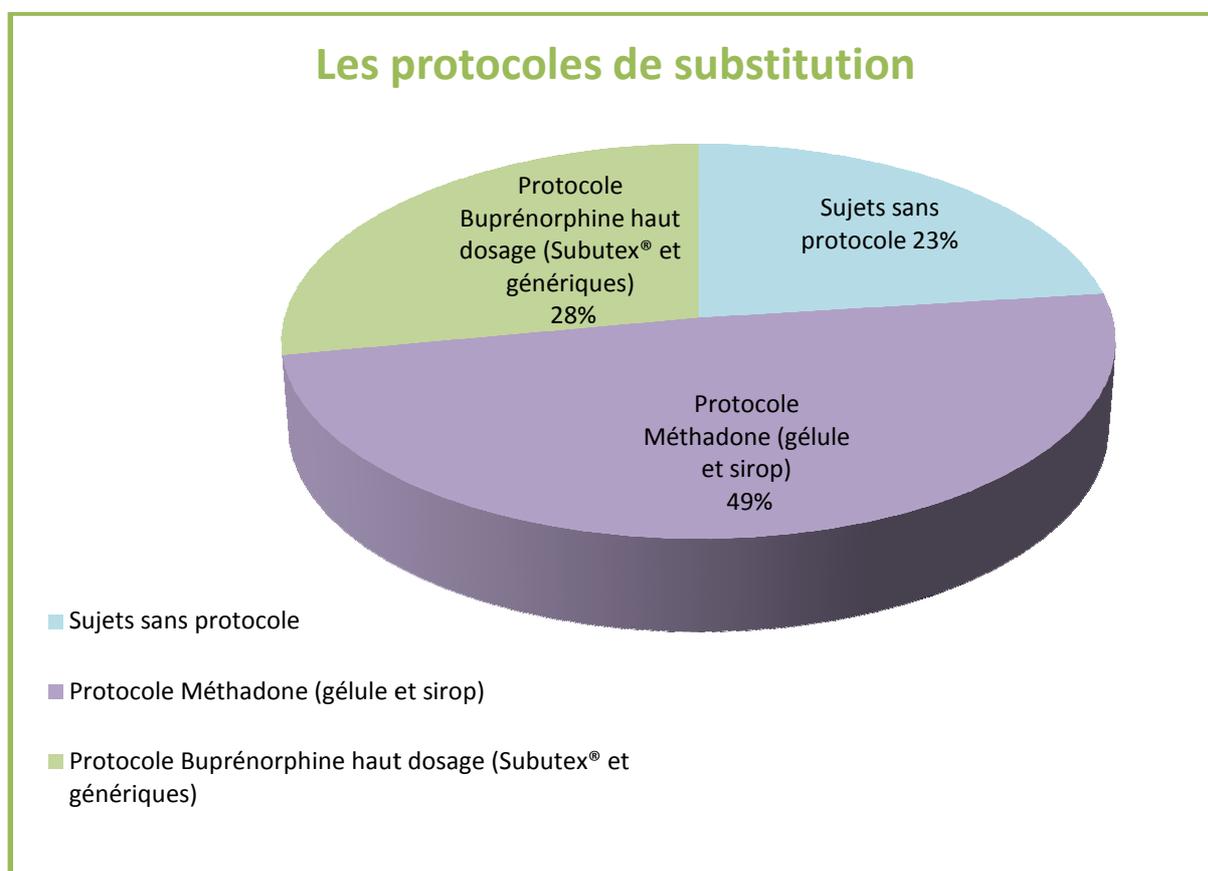


Figure 12 : Les différents protocoles de substitution des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM 2010

Les patients sous protocole méthadone sont majoritaires au sein de cette enquête, ils représentent **49 %** des sondés, alors que le protocole BHD ne concerne que **28 %** des interrogés.

Cette enquête nous permet de plus de quantifier les patients bénéficiant d'un traitement de substitution sans pour autant avoir un protocole. Pour ce qui est de la BHD, aussi bien Subutex® que génériques, ils sont 88 sujets, soit **2 %**, a en disposer sans protocole.

Pour la méthadone, il y a 81 patients qui en consomment hors protocole, soit **2 %**.

Les différents médicaments de substitution utilisés par les patients sont regroupés dans le graphique ci-dessous :

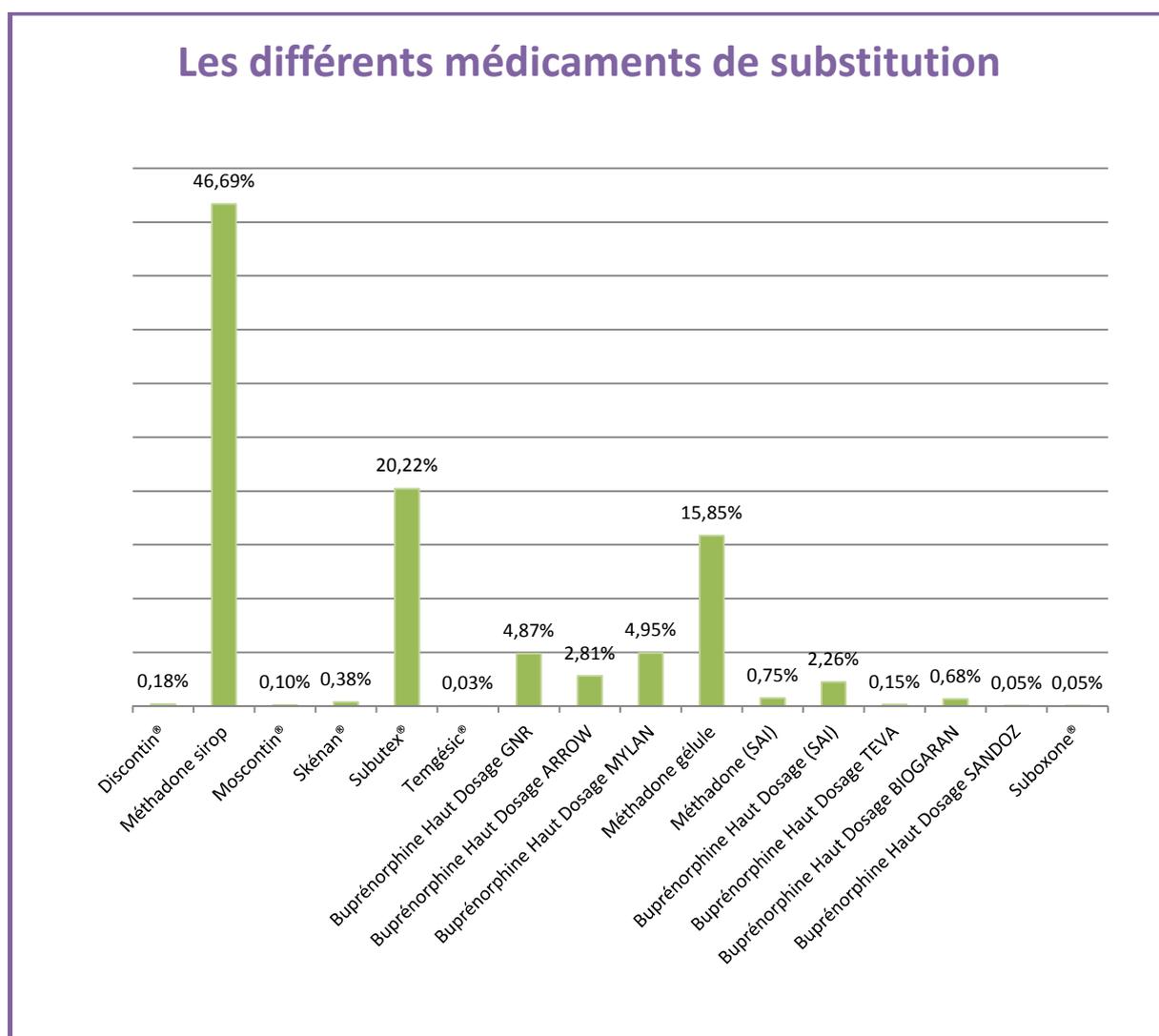


Figure 13 : Les différents médicaments de substitution des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM 2010

Remarques : BHD GNR = Génériques sans indication de marque
SAI = Sans Autre Indication

La méthadone sirop est le médicament de substitution aux opiacés le plus présent au niveau de cette enquête. En effet, elle représente **46,69 %** des parts de l'ensemble des médicaments utilisés comme traitement de substitution aux opiacés. Le Subutex®, princeps de la BHD, arrive en deuxième place, avec **20,22 %** des parts. Puis vient la méthadone gélule avec **15,85 %** des parts.

- Subutex® et génériques

La dose moyenne journalière de BHD pour tous les sujets sous protocole est de **8,5 mg**.

Les voies d'administration sont nombreuses. La voie majoritaire est la voie orale, qui représente **92 %** des méthodes de prise. Puis en seconde place vient la voie nasale, avec **10 %** des méthodes de prises. Ensuite viennent la voie intraveineuse, pour **9 %** des sondés, et l'inhalation dans **0,8 %** des cas.

Le médicament est obtenu de façon illégale dans **10 %** des cas.

- Méthadone

La dose moyenne journalière de méthadone sirop pour les patients sous protocole est de **61,7 mg**. Celle de méthadone gélule est de **58,8 mg**.

Dans cette enquête, les voies d'administration citées par les patients sont au nombre de deux. Nous pouvons remarquer que **99,9 %** des patients, que ce soit sous méthadone gélule ou sirop, déclarent la consommer par voie orale. Deux sujets disent consommer de la méthadone sirop en l'inhalant, et un sujet de la méthadone gélule en l'inhalant.

Pour les sujets sous protocole, **5 %** déclarent obtenir la méthadone sirop de manière illégale, et **1 %** de la méthadone gélule de manière illégale.

La consommation de benzodiazépines et apparentés sous protocole de substitution

Les patients sous protocole de substitution ont des consommations associées de psychotropes, en particulier de benzodiazépines. En effet, **23 %** des patients sous protocole BHD déclarent en consommer, et ils sont **21 %** sous protocole méthadone à en consommer également.

La consommation d'héroïne sous protocole de substitution

La consommation d'héroïne sous protocole de substitution n'est pas un phénomène isolé. En effet, **21 %** des patients sous protocole méthadone sirop admettent en consommer, **10 %** sous protocole méthadone gélule, et **9 %** sous protocole BHD.

- Enquête « Observation des Pharmacodépendances en Médecine Ambulatoire » (OPEMA)

Les CEIP réalisent chaque année une enquête nationale OPEMA, qui a pour but l'observation des pharmacodépendances, et qui est menée auprès de médecins généralistes volontaires français. Ses objectifs sont d'améliorer la connaissance des sujets inclus (caractéristiques socioéconomiques, état de santé), et d'évaluer leur consommation de substances psychoactives.

Pour l'année 2010, 112 médecins généralistes ont participé, incluant **1385 sujets**.

Leur moyenne d'âge est de **38,2 ans**. Les sujets sont pour la majorité de sexe masculin, avec **69,5 %** d'hommes.

La situation sociodémographique des sujets est stable, en effet **86,5 %** disposent d'un logement, et seulement **2 %** vivent en squat ou sans domicile fixe. Les patients disposant d'une activité rémunérée continue ou ponctuelle représentent **52 %** des sujets inclus et **25 %** sont au chômage.

Les patients interrogés indiquent à **82 %** être consommateurs de médicaments de substitution aux opiacés.

La répartition des médicaments est résumée dans le graphique ci-dessous :

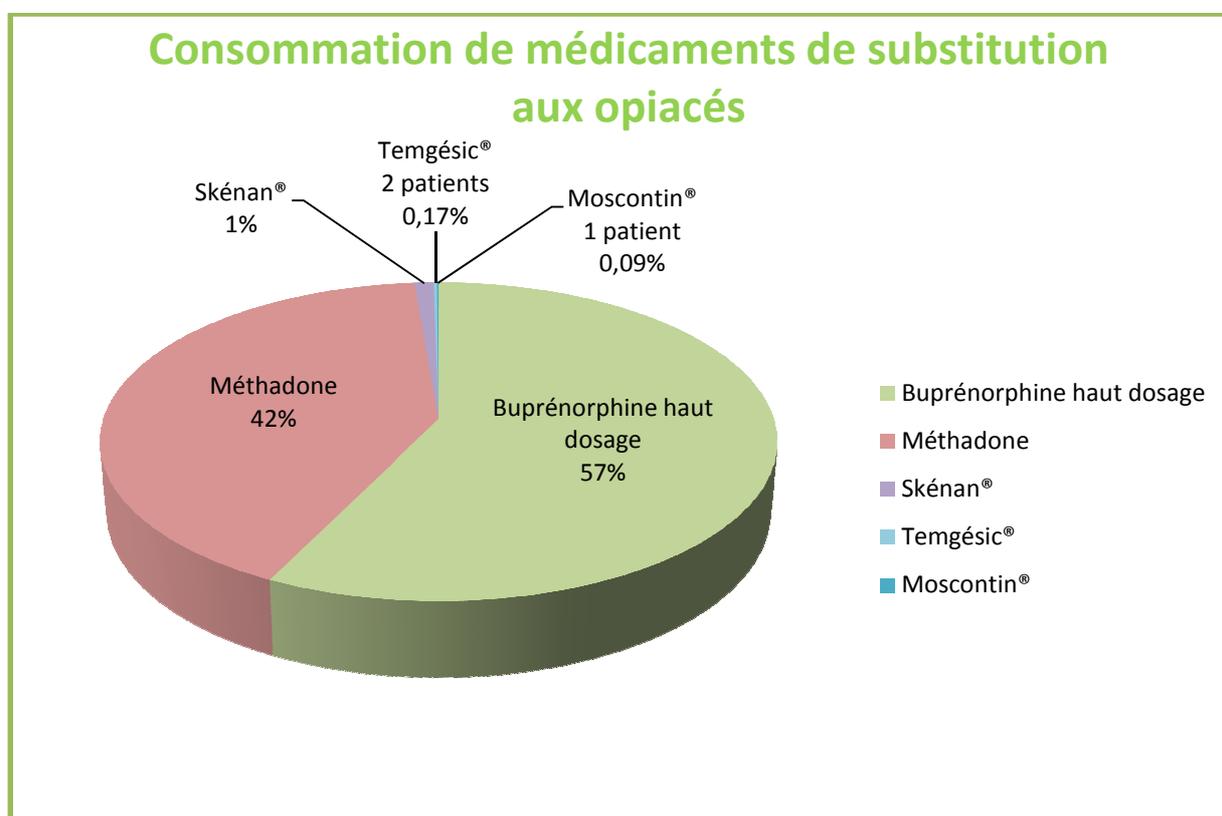


Figure 14 : Répartition des médicaments de substitution aux opiacés des sujets inclus dans l'enquête OPEMA en 2010

Sur ce graphique nous pouvons remarquer que la méthadone (**42 %**) et la BHD (**57 %**) se partagent la quasi-totalité des médicaments de substitution aux opiacés des patients inclus dans l'enquête OPEMA en 2010.

La posologie journalière de BHD est de **8,8 mg**. La voie d'administration rapportée le plus fréquemment est la voie sublinguale, dans **96 %** des cas, puis vient l'injection, représentant **8 %** des cas, ainsi que la voie nasale dans **7 %** des cas. La BHD est inhalée dans 4 cas, soit **0,61 %** des cas.

Elle est obtenue de manière illégale par **4 %** des sujets.

Quant aux patients sous méthadone, **64 %** sont sous méthadone sirop, et **36 %** sous méthadone gélule. La dose moyenne quotidienne est de **61,7 mg**. La voie d'administration est la voie orale, sauf pour un patient qui inhale la méthadone gélule.

b) Données régionales : cas particulier de la Moselle

Pour faire un état des lieux des traitements de substitution en Moselle, nous nous sommes basés sur plusieurs dispositifs mis en place, comme les dispositifs SIAMOIS et OPPIDUM, cités précédemment, ainsi que le dispositif Tendances Récentes et Nouvelles Drogues (TREND).

Ce dernier a été mis en place en 1999 par l'OFDT. Son but est de colliger des informations de terrain pour faire un état des lieux des nouvelles tendances de consommation de produits psychoactifs, concernant le cannabis, la cocaïne, l'héroïne, l'ecstasy, les champignons hallucinogènes, mais aussi des nouveaux produits tels que la méphédronne ou la méthylone...

En 2008, ce dispositif national était composé de neuf sites d'observation en France métropolitaine, dont un site à Metz.

- Le système SIAMOIS

- Le Subutex®

D'après la MILDT, en 2008, la région Lorraine se classe en deuxième position pour le volume des ventes de boîtes de Subutex® pour 100 habitants, avec **265 milliers** de boîtes vendues. (87)

La Moselle est en tête du classement français concernant la vente de boîtes de Subutex® pour 100 habitants âgés de 20 à 39 ans en 2008, avec **153 152 boîtes** de Subutex® vendues.

Tableau 6 : Vente de Subutex® en pharmacie de ville (équivalents boîtes de 7 comprimés dosés à 8 mg) (2008)

	Meurthe et Moselle	Meuse	Moselle	Vosges	Lorraine	France
Nombre de milliers de boîtes vendues	61	18	153	33	265	3854
Nombre de boîtes vendues pour 100 habitants de 20 à 39 ans	30,5	38,3	55,7	37,4	43,4	23,1
Rang / France métro.	22	8	1	9	2	-

Sources : InVS, SIAMOIS, OFDT

Remarque : le Subutex® est vendu sous différents conditionnements. Pour éviter de fournir des chiffres pour chacun des conditionnements, l'ensemble des quantités vendues est exprimé en nombre de boîtes "théoriques" de sept comprimés dosés à 8 mg. Il ne s'agit pas du nombre de personnes à qui ces traitements ont été prescrits.

- La méthadone

D'après les mêmes données SIAMOIS de 2008, nous pouvons constater que la vente de méthadone est plus importante en Meurthe et Moselle qu'en Moselle. (87)

Il faut remarquer que les quantités de méthadone vendues ne concernent que les pharmacies de ville. En effet les patients de CSAPA qui relèvent d'un service hospitalier se fournissent auprès des pharmacies à usage intérieur dont les ventes ne sont pas comprises dans ces statistiques.

Tableau 7 : Vente de méthadone en pharmacie de ville (équivalents flacons de 60 mg) (2008)

	Meurthe et Moselle	Meuse	Moselle	Vosges	Lorraine	France
Nombre de milliers de flacons vendus	266	43	189	92	590	7547
Nombre de flacons vendus pour 100 habitants de 20 à 39 ans	132,6	91,5	68,9	103,3	96,5	45,2
Rang / France métro.	6	13	22	11	3	-

Sources : InVS, SIAMOIS, OFDT (ILIAD) Exploitation : ORSAS-Lorraine

Remarque : La Méthadone® est aussi vendue sous différents conditionnements. L'ensemble des quantités vendues est ici exprimé en nombre de flacons "théoriques" de 60 mg. Il ne s'agit pas du nombre de personnes à qui ces traitements ont été prescrits. Les quantités fournies par les pharmacies centrales des hôpitaux ne sont pas comprises.

La Lorraine est la **troisième région** concernant la vente de flacons de méthadone pour 100 habitants de 20 à 39 ans. (87)

La Moselle quant à elle se place en **22^{ième} position** pour la vente de flacons de méthadone, avec 189 milliers de flacons vendus.

- Les données de l'OFDT

En 2009, d'après les données fournies par l'OFDT dans sa base de données « Indicateurs Locaux pour l'Information sur les Addictions » (ILIAD), le taux de croissance des ventes de Subutex® par rapport à l'année 2008 est de **8,9 %**. (88)

Dans son étude sur les données de remboursement de l'Assurance Maladie concernant un échantillon représentatif de patient en 2006 et 2007 (76), l'OFDT publie des chiffres concernant la Lorraine :

En 2006, la Lorraine est la **2^{ième} région** de France à prescrire le plus grand nombre de traitement de substitution par BHD. Pour la méthadone elle est la **4^{ième} région** en prescrivant le plus. Le classement est identique pour les données concernant l'année 2007.

Cette étude nous permet aussi de connaître la dose quotidienne maximale de BHD rencontrée en Lorraine qui est de **49,1 mg** par jour pour l'année 2006 et **87,6 mg** par jour pour l'année 2007.

Certains comportements des patients sous traitement de substitution aux opiacés permettent d'établir des indicateurs de détournement : une dose quotidienne moyenne supérieure à 32 mg par jour de BHD, un nomadisme médical (consultation de cinq prescripteurs ou plus), ou un nomadisme officinal (délivrance dans cinq pharmacies ou plus). Ces indicateurs définissent un seuil à partir duquel il existe une forte présomption de détournement de la BHD. L'OFDT applique un pourcentage indicateur de détournement aux régions françaises, qui correspond à la somme des doses potentiellement détournées rapportée à la somme des doses reçues sur l'ensemble des patients pour une même région. La Lorraine aurait **5 %** des quantités de BHD prescrites détournées selon ce calcul.

- Données TREND 2009

Cet observatoire reprend les données présentées précédemment dans les tableaux de l'OFDT, l'InVS et le système SIAMOIS, concernant la vente de Subutex® et de méthadone en pharmacie de ville.

- Les données du réseau d'addictovigilance

- Données OPPIDUM (2010)

L'enquête OPPIDUM permet de connaître les caractéristiques des usagers de drogues ayant recours aux services spécialisés.

Les services interrogés dans le département de la Moselle sont les Centres Baudelaire de Metz et Thionville, le Centre Hospitalier Spécialisé de Sarreguemines, le Centre Médical Spécialisé de l'Enfant et l'Adolescent (CMSEA) de Foville, le CMSEA-réseau d'accueil en famille de Metz, l'espace Ressources EMERGENCE de Thionville et le Service de soins pour toxicomanes de Jury-les-Metz.

En 2010, la Moselle compte **226 sujets** inclus dans l'enquête parmi les 1016 sujets inclus par le CEIP de Nancy.

Nous pouvons remarquer que l'enquête comporte un maximum de patients de sexe masculin (**72 %**). La répartition homme-femme mosellane est donc quasiment identique à celle nationale.

Les classes d'âge

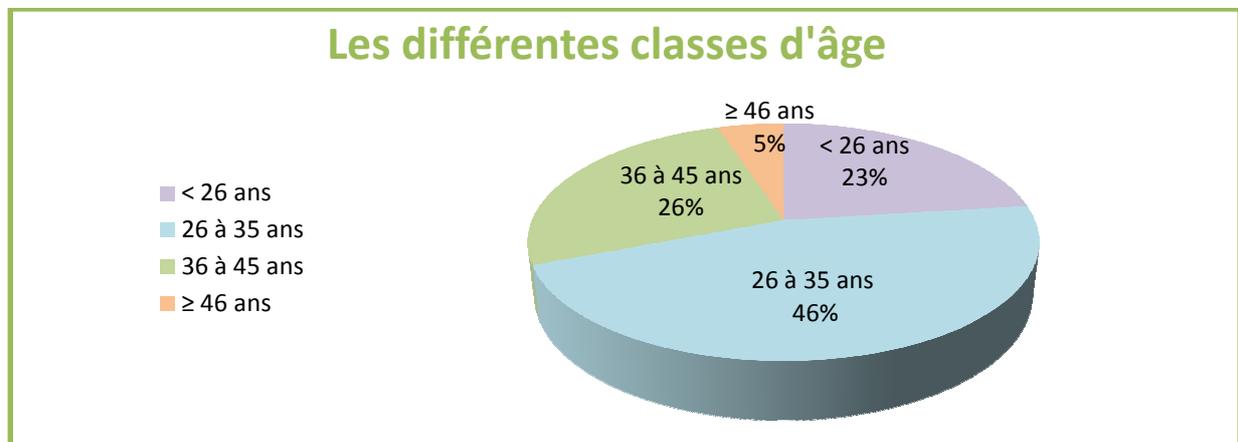


Figure 15 : Répartition des classes d'âge des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2010 en Moselle

Sur le graphique ci-dessus nous pouvons constater que la tranche d'âge la plus prépondérante est celle des sujets âgés de 26 à 35 ans (**46 %**).

L'âge moyen est de **32,1 ans**.

Ces chiffres sont semblables à ceux nationaux, la Moselle ne se démarque pas à ce niveau des autres centres français.

Les caractéristiques socio-économiques

Parmi les sujets interrogés, 151 patients, soit **67 %** se déclarent être sans activité professionnelle. Cela démontre une certaine précarité des personnes fréquentant les centres.

Seulement 34 patients indiquent être sans logement stable, soit **16 %**.

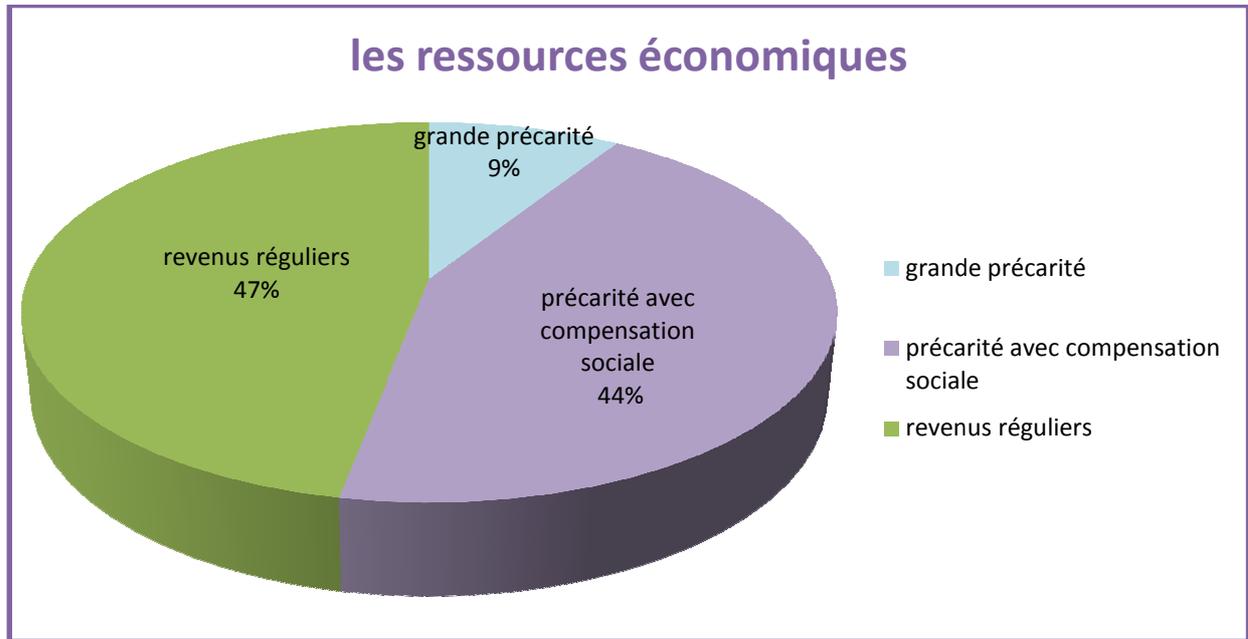


Figure 16 : Ressources économiques des sujets inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2010 en Moselle

La répartition des ressources économiques est semblable, que ce soit au niveau national ou au niveau mosellan.

Le premier produit ayant entraîné une dépendance

Parmi les 226 sujets interrogés, cinq déclarent la BHD comme étant le premier produit ayant entraîné une dépendance, soit **2 %**.

L'héroïne quant à elle, représente au niveau de cette enquête le premier produit ayant entraîné une dépendance. En effet, 163 patients la déclarent comme telle, soit **74 %**. Au niveau national, l'héroïne représentait 67 % des produits ayant entraîné la première dépendance.

Les traitements de substitution aux opiacés

L'enquête permet de déterminer le nombre de patients sous protocole de substitution. Il apparaît, en 2010, que sur les 226 patients interrogés en Moselle, 193 bénéficient d'un protocole de substitution, soit **85 %**.

Le graphique ci-dessous différencie les patients sous protocole, qu'ils soient sous BHD, sous méthadone, ou sous un autre protocole.

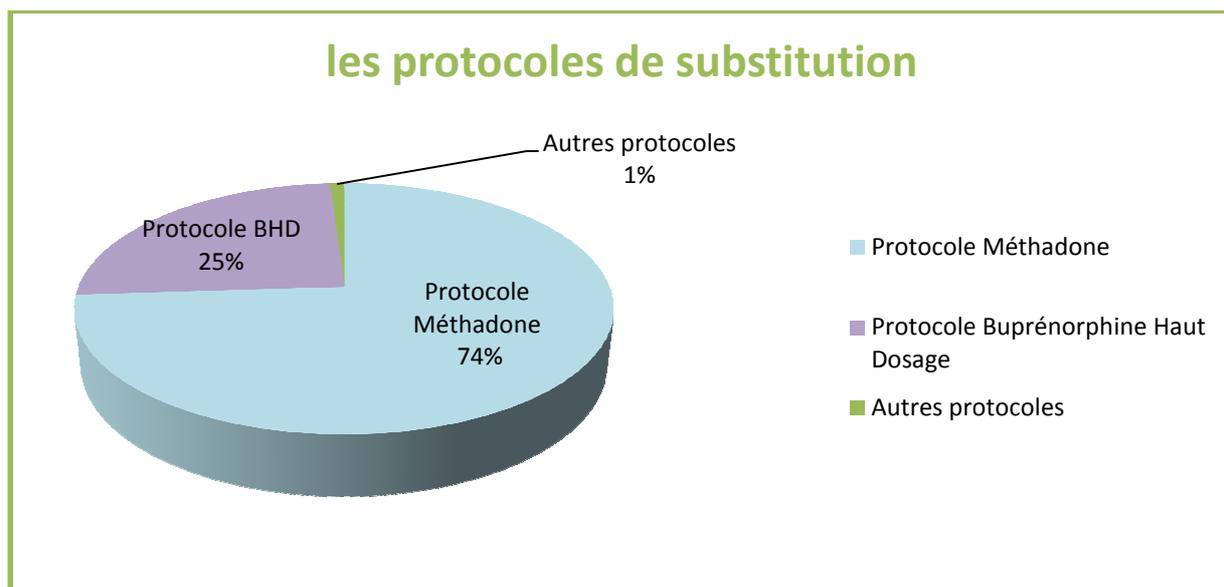


Figure 17 : Les différents protocoles de substitution des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM en Moselle en 2010

Ce graphique met en avant la forte proportion de patients sous protocole méthadone (**74 %**). Ce chiffre diffère de celui national. En effet, dans l'enquête nationale, le protocole méthadone concerne 49 % des interrogés. Les autres protocoles concernent les patients traités par du Skénan®.

L'enquête OPPIDUM permet d'identifier d'autre part les sujets bénéficiant d'un traitement de substitution hors cadre d'un protocole. Pour la Moselle, en 2010, il apparaît que seulement quatre sujets, soit **2 %** des sujets inclus en Moselle, consomment de la BHD hors protocole, et sept sujets, soit **3 %** de la méthadone hors protocole.

Le graphique ci-dessous classe les différents médicaments de substitution consommés par les patients :

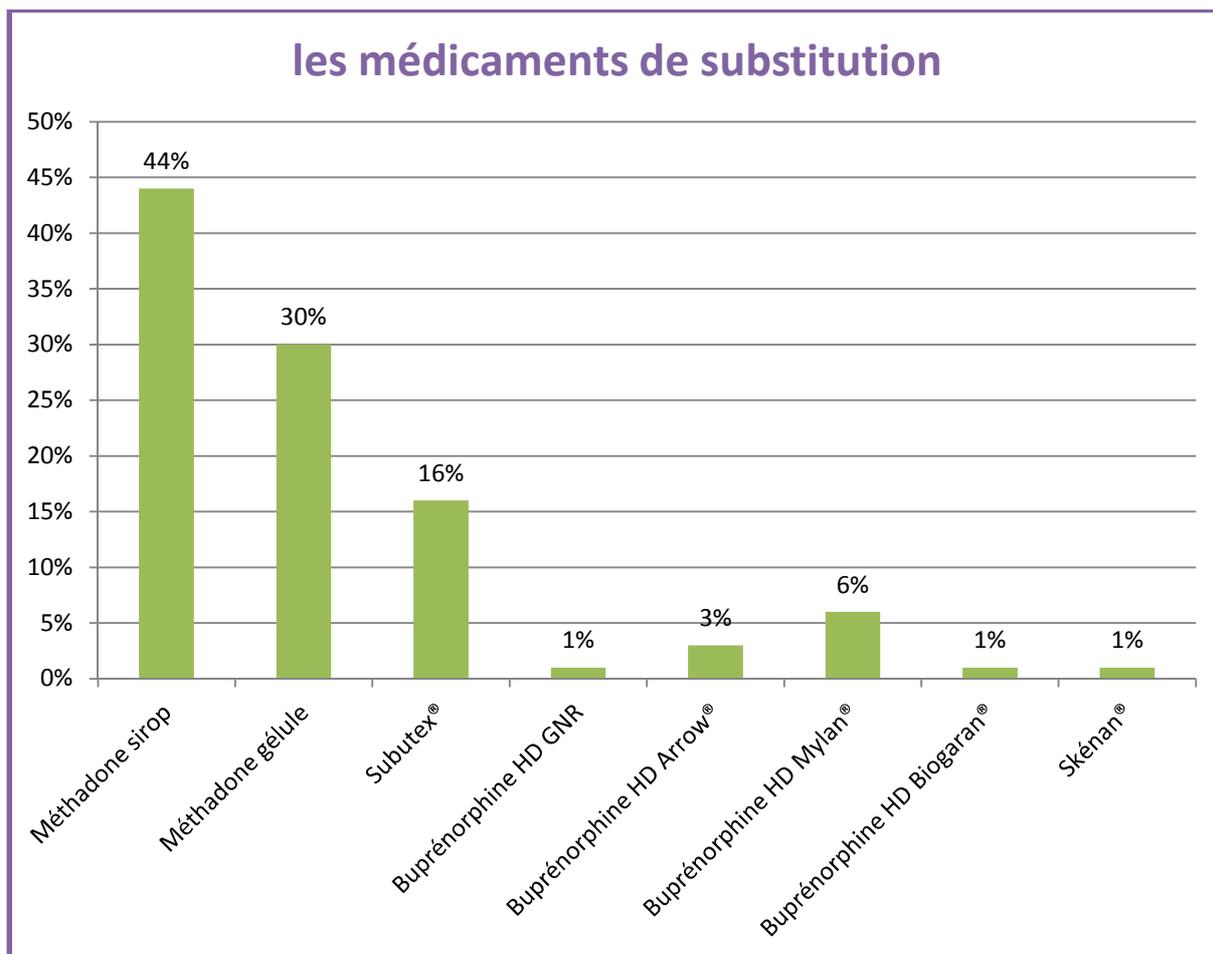


Figure 18 : Les différents médicaments de substitution des patients inclus dans l'enquête OPPIDUM en 2010 en Moselle

Remarque : BHD GNR correspond aux génériques sans indication de marque.

La méthadone sirop arrive en première place, avec **44 %** des parts de l'ensemble des spécialités utilisées comme traitement de substitution. Puis vient la méthadone gélule, avec **30 %** des parts. Le Subutex® se trouve à la troisième place, avec **16 %** des parts.

Ces chiffres diffèrent de ceux nationaux. En effet, la méthadone gélule en Moselle représente une proportion plus importante parmi les médicaments de substitution aux opiacés par rapport à son utilisation au niveau national (30 % en Moselle versus 15,85 % en France).

Les modalités de prise de la BHD et de la méthadone

Concernant le Subutex® et ses génériques, la dose moyenne journalière de BHD des patients sous protocole s'élève à **8,4 mg**. (moyenne établie sur les 49 patients sous protocole BHD). Cette dose correspond aux doses de stabilisation préconisée par l'AFSSAPS dans sa mise au point d'octobre 2011 sur les traitements de substitution (*Initiation et suivi du traitement*

substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage (82)), qui doivent être comprises entre 8 mg et 12 mg.

Les méthodes de prises diffèrent selon les sujets. En effet, 44 patients la prennent par voie orale (**92 %**), six par voie nasale (**13 %**), et trois par voie intraveineuse (**3 %**), mais aucun ne la fume.

D'après leurs déclarations, **100 %** des sujets indiquent qu'ils ont obtenu la BHD de façon légale.

Pour la méthadone, la dose moyenne journalière des patients sous protocole est de **74,4 mg**, (moyenne établie sur les 143 patients étant sous protocole méthadone). La dose d'entretien définie par l'AMM de la méthadone se situe entre 60 mg et 100 mg. Nos patients se situent donc dans cet intervalle.

La voie orale ici est la seule utilisée (**100 %**).

Ici aussi la totalité des patients affirme qu'ils ont obtenu la méthadone de façon légale.

La consommation de benzodiazépines et apparentés sous protocole de substitution

Parmi les sujets interrogés, et étant sous protocole de substitution, 60 personnes, soit **31 %**, reconnaissent être consommateurs de benzodiazépines et apparentés.

En effet, quinze personnes sous protocole BHD affirment consommer des benzodiazépines, ainsi que 45 personnes sous protocole méthadone.

La consommation d'héroïne sous protocole de substitution

L'enquête OPPIDUM indique que certains patients continuent à consommer des drogues illicites, telles que de l'héroïne.

En effet, parmi les patients inclus dans l'enquête, seize sous protocole de substitution par BHD admettent consommer de l'héroïne ou des speedball (mélange de cocaïne et d'héroïne), soit **33 %**.

Pour ce qui est de la Méthadone, 17 patients reconnaissent en consommer, soit **12 %**.

- Enquête OPEMA

Cette enquête ne présente pas les résultats par région, il ne nous est donc pas possible d'en extraire des données pour la région Lorraine et qui plus est pour le département de la Moselle.

CHAPITRE 3 : LES MÉDICAMENTS DE
SUBSTITUTION AUX OPIACÉS EN
MOSELLE : DONNÉES DU RÉGIME
GÉNÉRAL DE L'ASSURANCE
MALADIE EN 2010 ET 2011

1) Introduction

De nombreuses publications décrivent la substitution aux opiacés en France, notamment celles de l'OFDT (76) ou encore de l'Assurance Maladie (89), dans de nombreuses régions dont la Lorraine (90), ainsi que dans certains départements.

Malgré le fait que la Moselle soit en tête du classement français concernant la vente de boîtes de Subutex® avec 153 152 boîtes de Subutex® vendues en 2008 (Cf. chapitre 2 3)b)), nous n'avons pas retrouvé de données détaillées correspondantes au profil des patients mosellans sous traitement de substitution autre que les données du CEIP.

Nous avons complété ces données non exhaustives par des résultats obtenus auprès de l'Assurance Maladie.

2) Méthodologie

Grâce à une convention (Voir annexe n° 6) passée avec la Direction du Service Médical d'Alsace-Moselle, nous avons eu accès aux données de remboursement du régime général d'Assurance Maladie, concernant les traitements de substitution aux opiacés pour le département de la Moselle pour le 1^{ier} semestre 2010 et le 1^{ier} semestre 2011.

Les données sont issues de la base de données SIAM-ERASME (Système Informationnel de l'Assurance Maladie - Extraction, Recherche, Analyse, Suivi-Médico Economique), alimentée notamment par les pharmacies d'officine délivrant des produits pharmaceutiques, fournissant ainsi pour chaque traitement de substitution :

- La spécialité délivrée, le dosage et la quantité grâce au code CIP (Club Inter Pharmaceutique),
- L'identification du prescripteur par son numéro professionnel,
- L'identification du bénéficiaire par le Numéro d'Immatriculation inter Régime (NIR),
- La date de prescription,
- La date de délivrance.

Les données issues du système SIAM-ERASME ne concernent que les patients relevant du régime général des travailleurs salariés, hors sections mutualistes. Les données relatives aux affiliés du régime agricole et du régime de professions indépendantes n'y sont pas incluses. Il est généralement admis que le régime général correspond à 70 % de la population française (76). D'autre part, les informations relatives aux délivrances de méthadone en services spécialisés ne sont pas comptabilisées, car non délivrées par une pharmacie d'officine.

Les identifications des assurés bénéficiaires, des médecins prescripteurs, des pharmacies d'officine ont été recodées afin de les rendre anonymes, tout en permettant une agrégation et une analyse. Il a été conservé le code postal de l'assuré bénéficiaire.

Des requêtes de consommation médicale et de comportement de consommateurs, déclarées à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) ont ensuite été effectuées, et leurs résultats analysés, correspondants au 1^{ier} semestre 2010 et au 1^{ier} semestre 2011.

Les variables suivantes ont été retenues :

- La notion de traitement de substitution : buprénorphine haut dosage ou méthadone,
- L'âge, le sexe et le code postal du domicile de l'assuré bénéficiaire,
- Le nombre de médecins différents ayant prescrit un traitement de substitution,
- Le nombre de pharmacies différentes ayant délivré un traitement de substitution,
- Les prescriptions associées de psychotropes,
- La dose moyenne journalière de traitement de substitution (elle a été calculée en tenant compte de la quantité totale délivrée, hors la dernière prescription, rapportée à la différence en jours entre la première délivrance et la dernière délivrance, pour la période analysée).

Les prescriptions uniques sur la période d'analyse ont été éliminées, pour ne retenir ainsi que les traitements considérés comme continus.

3) Résultats

a) Dénombrement des patients sous traitement de substitution aux opiacés

Compte tenu de la méthodologie ci-dessus, il a été dénombré **3723 patients** sous traitement de substitution au premier semestre 2010 et **3893** au premier semestre 2011, relevant du régime général hors sections mutualistes, pour la Moselle.

Pour les deux périodes analysées, les patients ont majoritairement des prescriptions de BHD (respectivement **77,25 %** au premier semestre 2010 et **74,62 %** au premier semestre 2011).

Tableau 8 : Dénombrement et évolution des patients sous médicaments de substitution aux opiacés, selon le médicament et la période

	1 ^{er} semestre 2010	1 ^{er} semestre 2011
BHD	2876 (77,25 %)	2905 (74,62 %)
Méthadone sirop	605 (16,25 %)	591 (15,18 %)
Méthadone gélule	242 (6,50 %)	397 (10,20 %)
Total	3723	3893

(Source : Données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM-ERASME)

Nous avons calculé la prévalence des traitements par médicaments de substitution aux opiacés pour la Moselle et ses arrondissements par rapport à la population du régime général (voir annexe n° 7).

Ainsi la prévalence des traitements de substitution aux opiacés pour la Moselle est de **3,19/1000 habitants** pour la BHD, et de **1,08/1000 habitants** pour la méthadone toutes formes confondues, pour le 1^{er} semestre 2011.

La Moselle, en tant que département, comporte neuf arrondissements. Nous avons réparti selon ces arrondissements les patients sous médicaments de substitution compte tenu de leur domicile déclaré à la Caisse Primaire d'Assurance Maladie.

Tableau 9 : Répartition par arrondissement des patients du Régime Général de Moselle sous médicaments de substitution aux opiacés au 1^{er} semestre 2010 et au 1^{er} semestre 2011

Arrondissement	BHD				Méthadone sirop				Méthadone gélule			
	2010		2011		2010		2011		2010		2011	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Boulay-Moselle	170	5,91	168	5,78	18	2,98	21	3,55	4	1,65	13	3,27
Château-Salins	77	2,68	76	2,62	16	2,64	20	3,38	2	0,83	5	1,26
Forbach	664	23,09	671	23,10	85	14,05	74	12,52	42	17,36	60	15,11
Metz-Campagne	416	14,46	416	14,32	60	9,92	57	9,64	39	16,12	76	19,14
Sarrebourog	208	7,23	224	7,71	73	12,07	88	14,89	18	7,44	28	7,05
Sarreguemines	260	9,04	272	9,36	5	0,83	7	1,18	1	0,41	1	0,25
Thionville-Est	217	7,55	215	7,40	87	14,38	80	13,54	30	12,40	52	13,10
Thionville-Ouest	257	8,94	267	9,19	149	24,63	150	25,38	38	15,70	67	16,88
Metz-Ville	476	16,55	498	17,14	68	11,24	62	10,49	54	22,31	79	19,90
Autre département	126	4,38	95	3,27	43	7,11	32	5,41	14	5,79	16	4,03
Manquant	5	0,17	3	0,10	1	0,17	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Total	2 876	100	2 905	100	605	100	591	100	242	100	397	100

(Source : Données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM-ERASME)

En ce qui concerne la BHD, les arrondissements de Forbach, Metz-Ville puis Metz-Campagne sont prédominants en terme de patients bénéficiant de ce traitement.

Nous notons également une augmentation de la proportion de patients sous BHD entre les deux périodes d'analyses pour l'arrondissement de Metz-Ville.

Pour le traitement par méthadone sirop, l'arrondissement de Thionville-Ouest est largement en tête en ce qui concerne la proportion de patients traités.

Nous remarquons une augmentation importante des traitements par méthadone gélule entre le 1^{ier} semestre 2010 et le 1^{ier} semestre 2011, pour pratiquement tous les arrondissements. L'arrondissement de Metz-Ville arrive cependant en tête.

Compte tenu du caractère variable de chaque arrondissement, notamment de par sa nature rurale ou urbaine, de par sa structure d'âge..., nous avons réparti les prescriptions des différents médicaments de substitution sur chaque arrondissement avec une standardisation sur l'âge et le sexe, en calculant un taux pour 1000 habitants.

Les cartes de Moselle des pages suivantes représentent donc la répartition standardisée de ces traitements pour le 1^{ier} semestre 2011.

- BHD

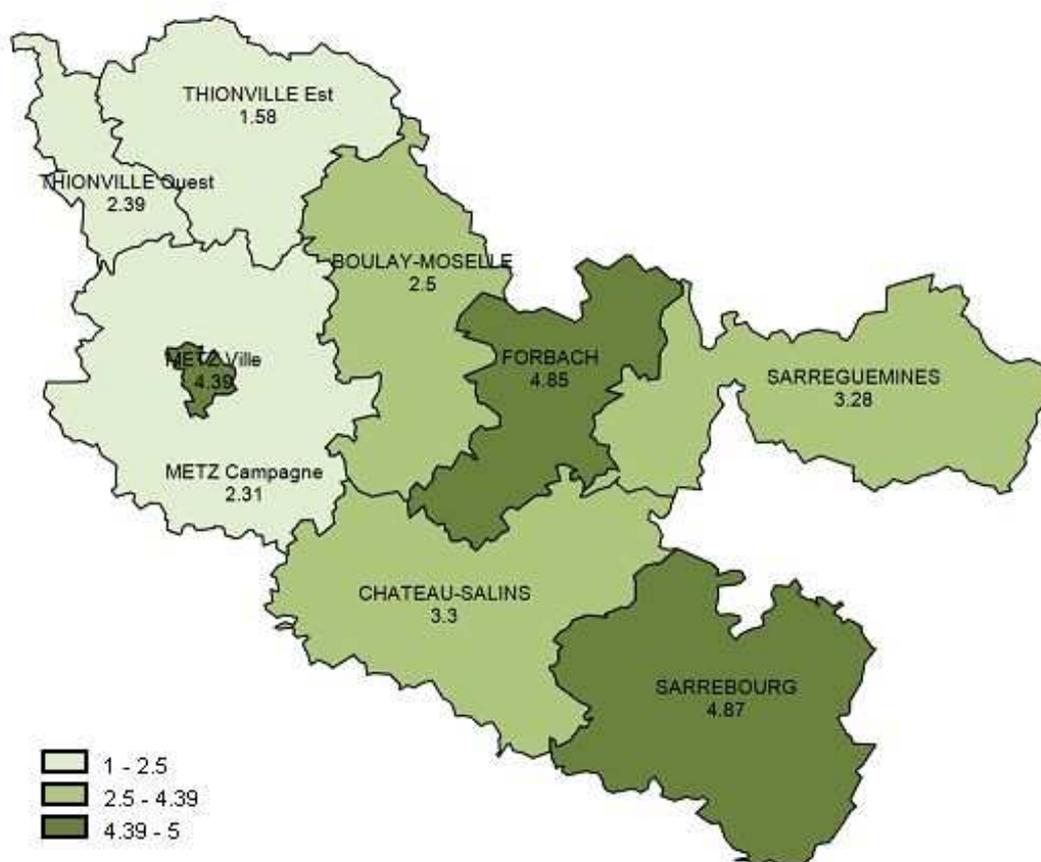


Figure 19 : Taux standardisé des prescriptions de BHD par arrondissement selon l'âge et le sexe pour les bénéficiaires de la Moselle du Régime Général sur la population du département de la Moselle pour 1000 habitants, au 1^{ier} semestre 2011.

(Source : Données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM-ERASME)

Au 1^{ier} semestre 2011, le taux pour 1000 habitants de patients sous BHD est le plus important dans les arrondissements de Sarrebourg, Forbach et Metz-Ville, alors qu'il est le plus faible dans l'arrondissement de Thionville-Est.

- Méthadone sirop

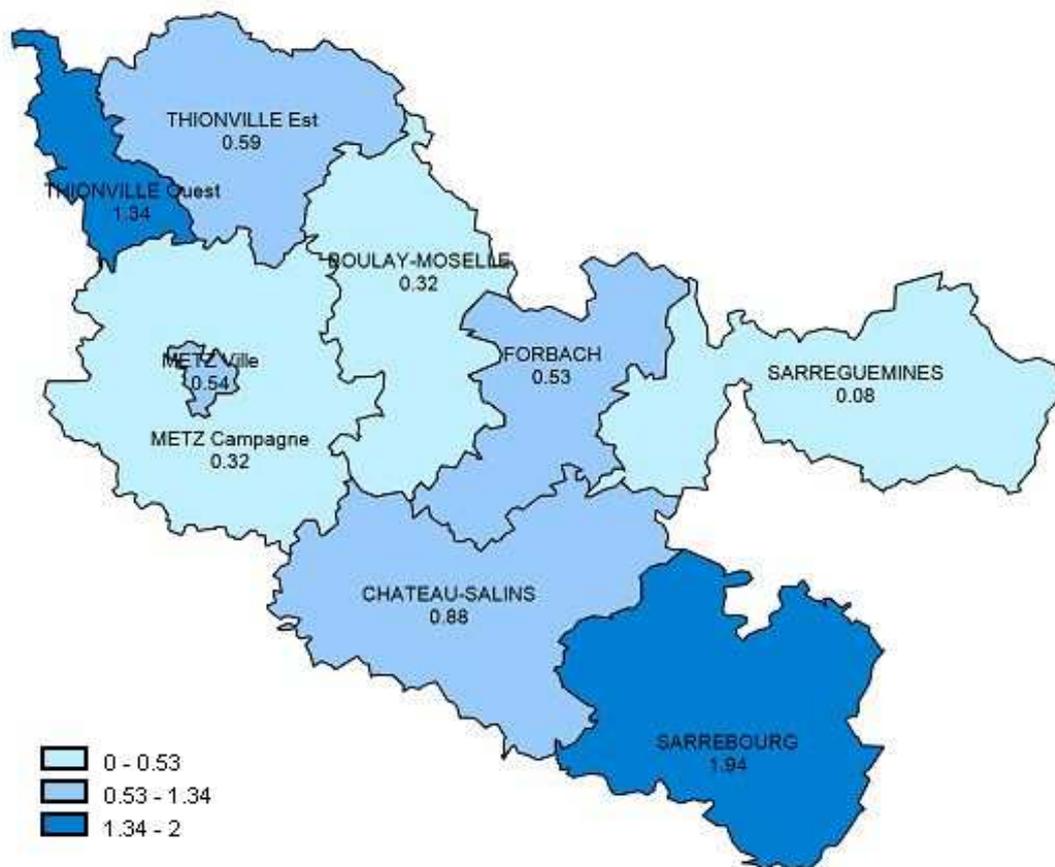


Figure 20 : Taux standardisé des prescriptions de méthadone sirop par arrondissement selon l'âge et le sexe pour les bénéficiaires de la Moselle du Régime Général sur la population du département de la Moselle pour 1000 habitants, au 1^{er} semestre 2011.

(Source : Données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM-ERASME)

Au 1^{er} semestre 2011, le taux pour 1000 habitants de patients sous méthadone sirop est le plus important dans les arrondissements de Sarrebourg et de Thionville - Ouest, alors qu'il est le plus faible dans l'arrondissement de Sarreguemines.

- Méthadone gélule

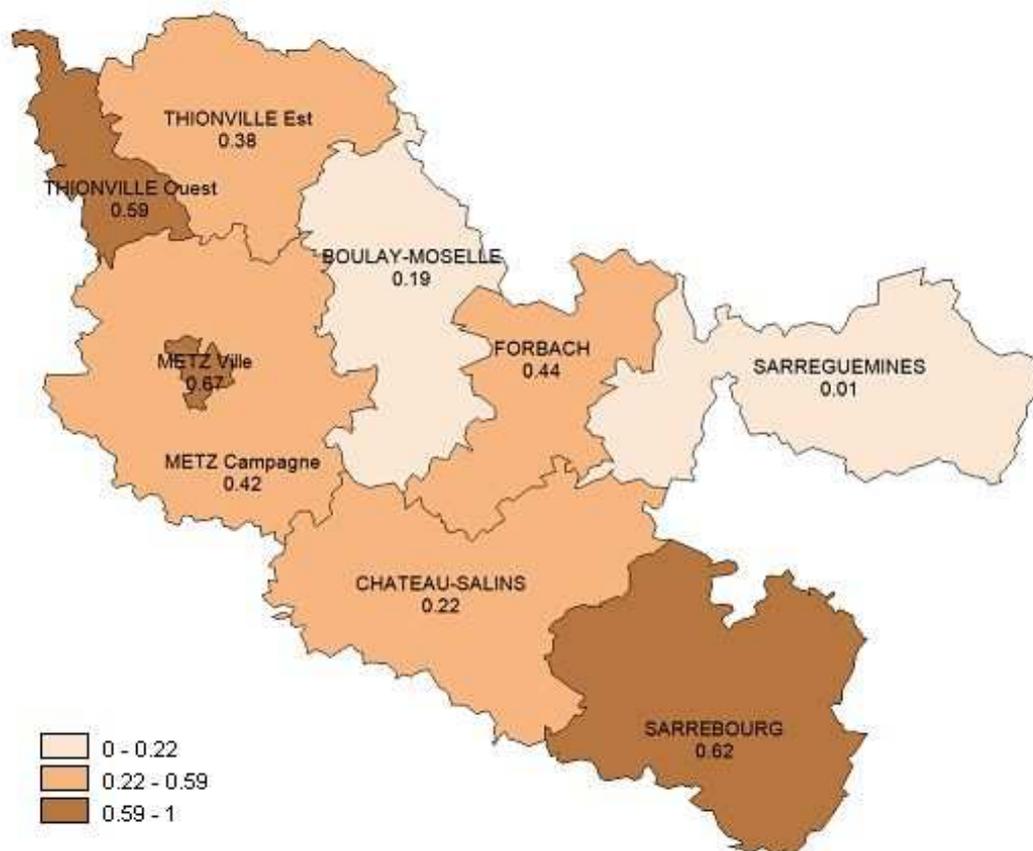


Figure 21 : Taux standardisé des prescriptions de méthadone gélule par arrondissement selon l'âge et le sexe pour les bénéficiaires de la Moselle du Régime Général sur la population du département de la Moselle pour 1000 habitants, au 1^{er} semestre 2011.

(Source : Données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM-ERASME)

Au 1^{er} semestre 2011, les arrondissements de Metz-Ville, Sarrebourg et Thionville-Ouest possèdent le taux pour 1000 habitants le plus important concernant les patients sous méthadone gélule. L'arrondissement de Sarreguemines possède le taux le plus faible.

b) Caractéristiques démographiques des patients

Nous avons ensuite étudié la distribution par sexe et classe d'âge des patients sous médicaments de substitution aux opiacés, ne prenant en compte que la période du 1^{ier} semestre 2011, période la plus récente.

Tableau 10 : Prescriptions de médicaments de substitution aux opiacés selon l'âge et le sexe pour les bénéficiaires de la Moselle du Régime Général au 1^{ier} semestre 2011

Age	Sexe	Nb de patients ayant eu une prescription de BHD	Nb de patients ayant eu une prescription de Méthadone sirop	Nb de patients ayant eu une prescription de Méthadone gélule
< 30 ans	H	436	100	52
	F	151	42	32
30 – 39 ans	H	1 032	211	138
	F	251	51	43
40 ans et plus	H	844	156	116
	F	191	31	16
Total classe d'âge	H	2 312	467	306
	F	593	124	91

(Source : Données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM-ERASME)

La classe d'âge 30-39 ans est prédominante, avec un sex-ratio homme/femme de 3,81, pour l'ensemble des traitements de substitution.

c) Le recours aux traitements de substitution

Il nous a paru intéressant de connaître le nombre de médecins ayant prescrit au moins une fois un médicament de substitution à un patient sous traitement de substitution pendant le 1^{ier} semestre 2011.

Tableau 11 : Répartition des patients du Régime Général de Moselle ayant eu une prescription de médicament de substitution au 1^{ier} semestre 2011 selon le nombre de médecins vus.

Nb de médecins ayant prescrit	BHD n = 2 905	Méthadone sirop n = 591	Méthadone gélule n = 397
1	1 860 (64,03 %)	397 (67,17 %)	277 (69,77 %)
2	694 (23,89 %)	147 (24,87 %)	89 (22,42 %)
3 à 5	321 (11,05 %)	46 (7,78 %)	30 (7,56 %)
6 à 10	27 (0,93 %)	1 (0,17 %)	1 (0,25 %)
> 10	3 (0,10 %)	0	0

(Source : Données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM-ERASME)

Près de **88 %** des patients n'ont eu recours qu'à un ou deux médecins prescripteurs différents sur la période du 1^{ier} semestre 2011, en ce qui concerne la BHD, et près de **93 %** pour la méthadone toutes formes confondues.

Nous avons également recherché le nombre de pharmacies ayant délivré au moins une fois un traitement de substitution à un patient sous traitement de substitution aux opiacés, pendant le 1^{ier} semestre 2011.

Tableau 12 : Répartition des patients du Régime Général de Moselle ayant eu des prescriptions de médicaments de substitution au 1^{ier} semestre 2011 selon le nombre de pharmacies ayant délivré le traitement

Nb de pharmacies ayant délivré	BHD n = 2 905	Méthadone sirop n = 591	Méthadone gélule n = 397
1	2 109 (72,60 %)	518 (87,65 %)	358 (90,18 %)
2	501 (17,25 %)	62 (10,50 %)	35 (8,82 %)
3 à 5	248 (8,54 %)	11 (1,86 %)	4 (1,00 %)
6 à 10	29 (1 %)	0	0
> 10	18 (0,62 %)	0	0

(Source : données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM – Erasme)

Près de **90 %** des patients sous BHD n'ont eu recours qu'à une ou deux pharmacies pour la délivrance, et plus de **98 %** des patients sous méthadone toutes formes confondues pour le 1^{ier} semestre 2011.

d) La dose moyenne journalière

La dose moyenne journalière est un élément clé des données sur la substitution. Pour chacun des trois médicaments utilisés (BHD, méthadone sirop et méthadone gélule), nous avons réparti la dose moyenne journalière par intervalles de dose, en faisant une comparaison entre le 1^{ier} semestre 2010 et le 1^{ier} semestre 2011.

- BHD

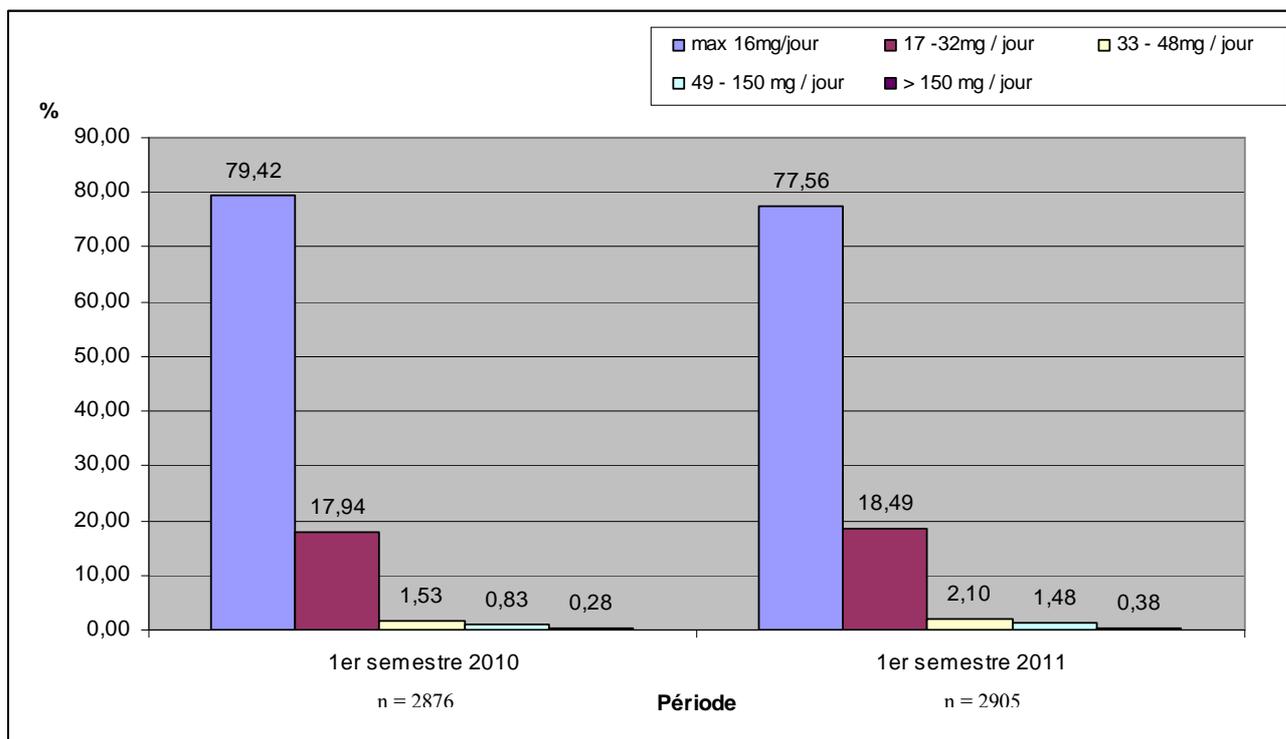


Figure 22 : Evolution de la répartition des bénéficiaires du Régime Général de Moselle recevant de la BHD selon la dose quotidienne moyenne délivrée au 1^{ier} semestre 2010 et au 1^{ier} semestre 2011

(Source : données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM – Erasme)

Pour les deux périodes d'étude, concernant la BHD, près de **80 %** des patients ont une dose moyenne journalière ne dépassant pas seize milligrammes par jour, posologie maximale inscrite dans l'autorisation de mise sur le marché.

Nous constatons toutefois que ce taux diminue entre le 1^{ier} semestre 2010 et le 1^{ier} semestre 2011.

- Méthadone sirop

Pour les deux périodes d'étude, plus de **80 %** des patients sous méthadone sirop ont une dose moyenne journalière inférieure à 100 mg. Ce taux augmente légèrement entre le 1^{ier} semestre 2010 et le 1^{ier} semestre 2011. Nous n'avons retrouvé aucun patient avec une dose moyenne journalière supérieure à 300 mg par jour.

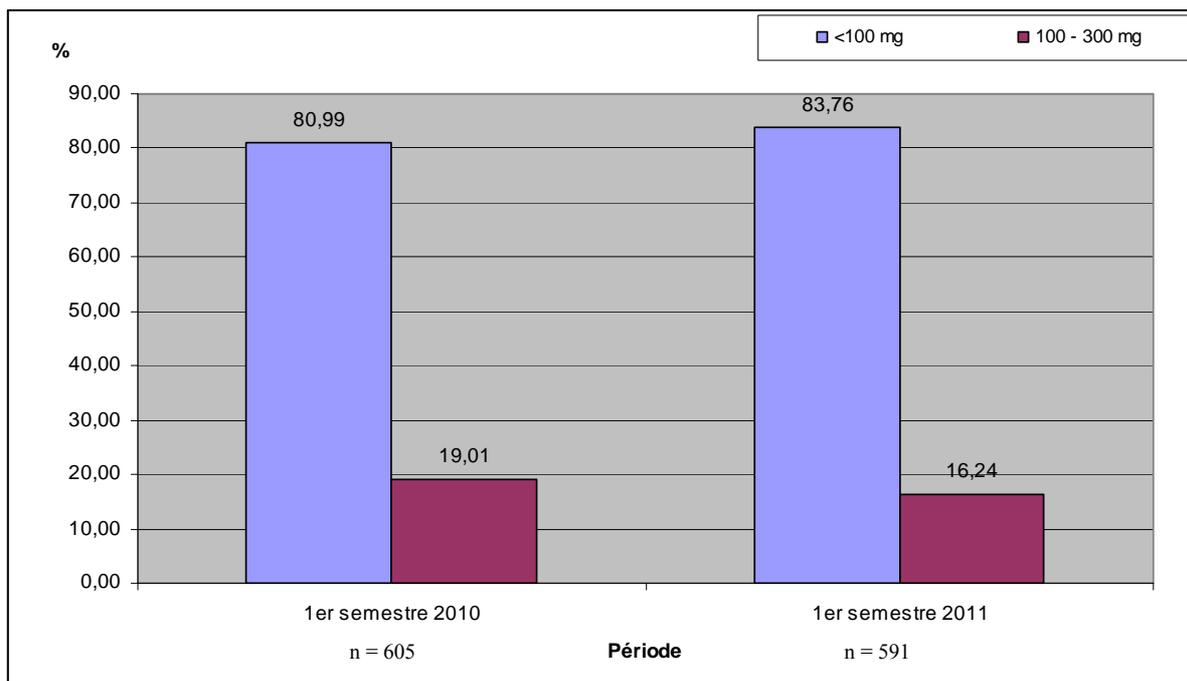


Figure 23 : Evolution de la répartition des bénéficiaires du Régime Général de Moselle recevant de la méthadone sirop selon la dose quotidienne moyenne délivrée au 1^{ier} semestre 2010 et au 1^{ier} semestre 2011

(Source : données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM – Erasme)

- Méthadone gélule

Pour les deux périodes d'étude, en ce qui concerne la méthadone gélule, environ **88 %** des patients ont une dose moyenne journalière inférieure à 100 mg. Ce pourcentage paraît stable entre les années 2010 et 2011. Aucun patient ne présente une dose moyenne journalière supérieure à 300 mg par jour.

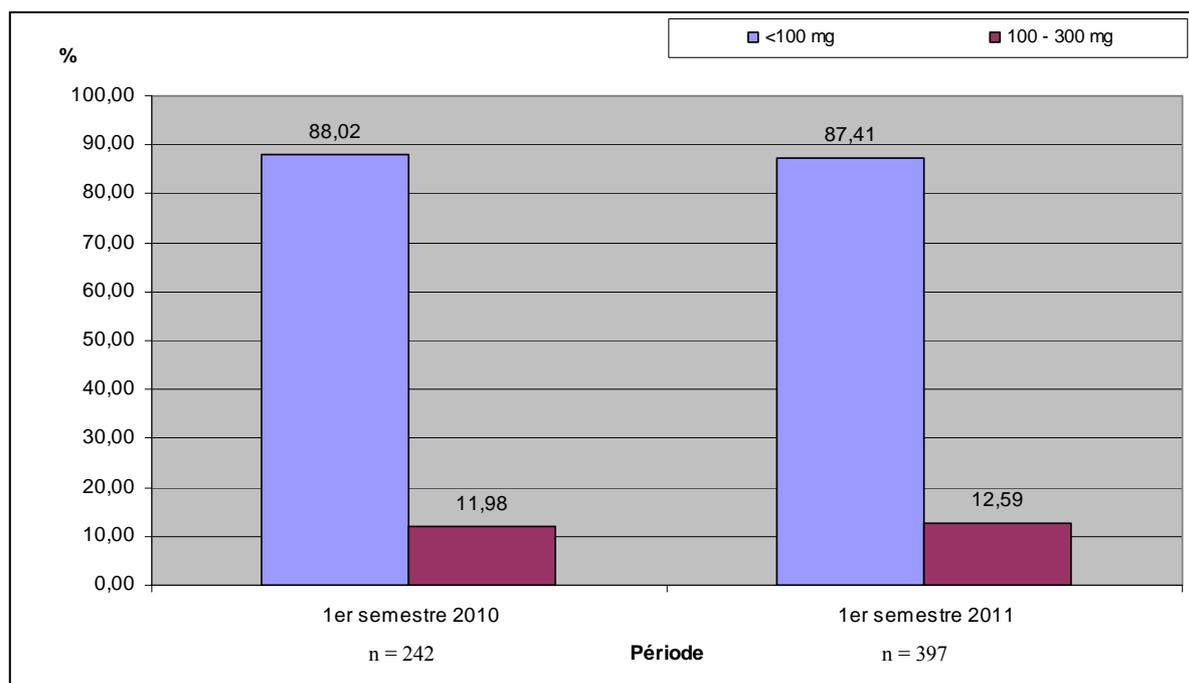


Figure 24 : Evolution de la répartition des bénéficiaires du Régime Général de Moselle recevant de la méthadone gélule selon la dose quotidienne moyenne délivrée au 1^{er} semestre 2010 et au 1^{er} semestre 2011

(Source : données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM – Erasme)

e) Le comportement de détournement

Si la très grande majorité des patients sous traitement de substitution a une dose moyenne journalière en phase avec les diverses recommandations médicales, il n'en reste pas moins qu'il existe un comportement hors norme pour certains patients pouvant être suspectés de détournement d'usage.

En ce qui concerne la BHD, nous avons repris les critères de détournement usuels (76), soit une dose moyenne journalière supérieure à **32 mg**, ainsi que la prescription pour un patient donné par au moins **cinq prescripteurs** différents. En effet, les patients peuvent être

contraints par un déplacement géographique temporaire, ou par l'absence de leur prescripteur habituel de consulter deux voire trois prescripteurs différents au cours du semestre.

Pour la méthadone, compte tenu des critères usuels de détournements (76), soit une dose moyenne journalière supérieure à 300 mg par jour, aucun comportement de ce type n'est rencontré.

Tableau 13 : Caractéristiques des patients du Régime Général de Moselle recevant de la BHD ayant un comportement de détournement au 1^{ier} semestre 2010 et au 1^{ier} semestre 2011

	Nb de patients recevant de la BHD au 1 ^{er} semestre 2010		Nb de patients recevant de la BHD au 1 ^{er} semestre 2011	
	N = 2 876	%	N = 2 905	%
Ayant une dose quotidienne > 32 mg	76	2,64	115	3,96
Ayant au moins 5 prescripteurs Quelle que soit la dose quotidienne moyenne	47	1,63	66	2,27

(Source : données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM – Erasme)

Respectivement **76 patients** au 1^{er} semestre 2010 et **115 patients** au 1^{er} semestre 2011 ont eu une dose moyenne journalière supérieure à 32 mg.

De même, **47 patients** au 1^{er} semestre 2010 et **66 patients** au 1^{er} semestre 2011 ont eu leurs prescriptions par au moins cinq médecins différents, quelle que soit la posologie moyenne journalière.

Ces données brutes nous démontrent une augmentation notable des patients pouvant avoir un comportement de détournement entre les deux semestres étudiés.

Nous avons ensuite réparti les patients ayant un comportement de détournement en fonction de l'arrondissement de leur domicile, pour le 1^{ier} semestre 2010, concernant la BHD.

Tableau 14 : Répartition par arrondissement des patients du Régime Général de Moselle recevant de la BHD ayant un comportement de détournement au 1^{ier} semestre 2011

Arrondissement	Nb de patients recevant de la BHD avec une dose quotidienne > 32mg au 1 ^{ier} semestre 2011		Nb de patients recevant de la BHD par au moins 5 prescripteurs quelle que soit le dosage au 1 ^{ier} semestre 2011	
	n	%	n	%
Boulay-Moselle	6	5,22	2	3,03
Château-Salins	0	0,00	0	0,00
Forbach	29	25,22	16	24,24
Metz-Campagne	9	7,83	6	9,09
Sarrebouurg	1	0,87	4	6,06
Sarreguemines	9	7,83	5	7,58
Thionville-Est	4	3,47	3	4,54
Thionville-Ouest	4	3,47	7	10,61
Metz-Ville	44	38,26	16	24,24
Autre département	9	7,83	7	10,61
Total	115	100	66	100

(Source : données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM – Erasme)

Les deux arrondissements de Metz-Ville et de Forbach apparaissent comme les arrondissements regroupant le plus grand nombre de patients ayant potentiellement un comportement de détournement, avec notamment et respectivement 44 patients et 29 patients ayant une posologie journalière moyenne supérieure à 32 mg pour le 1^{ier} semestre 2011.

f) Les associations avec des psychotropes

Une des caractéristiques des patients sous traitement de substitution aux opiacés est la consommation concomitante de médicaments psychotropes.

Nous avons donc recherché l'existence, pendant la période d'analyse du 1^{ier} semestre 2011 d'au moins une prescription associée de certains psychotropes.

La molécule retenue dans le classement est le premier psychotrope ayant été remboursé pendant la période d'étude (du 1^{ier} janvier 2011 au 30 juin 2011). Cela n'exclut pas la prise d'autres molécules psychotropes, mais dans notre enquête nous ne nous sommes intéressés qu'à la première association rencontrée.

Les molécules étudiées sont les suivantes :

-Anxiolytiques : Oxazépam (Séresta®), Diazépam (Valium®), Bromazépam (Lexomil®), Lorazépam (Temesta®), Clonazépam (Rivotril®), Clorazépate dipotassique (Tranxène®) Flunitrazépam (Rohypnol®),

-Hypnotiques : Zopiclone (Imovane®) et Zolpidem (Stilnox®),

-Autres molécules psychotropes : Méprobamate (Equanil®),

-Autres : Codéine, Codéine en association, Dextropropoxyphène en association, Dihydrocodéine (Dicodin®), Fentanyl, Méthadone, Morphine, Paracétamol en association avec les psychotiques, Tramadol, Trihexyphenidyl (Artane®).

Tableau 15 : Répartition des patients du Régime Général sous médicaments de substitution aux opiacés recevant un traitement psychotrope au 1^{er} semestre 2011

Traitement psychotrope associé		BHD		Méthadone	
		n	%	n	%
Anxiolytiques	Séresta®	228	7,85	66	6,68
	Valium®	361	12,43	112	11,34
	Lexomil®	438	15,08	107	10,83
	Temesta®	61	2,10	20	2,02
	Tranxène®	149	5,13	47	4,76
	Rivotril®	68	2,34	15	1,52
	Rohypnol®	40	1,37	8	0,81
Total anxiolytiques		1345	46,3	375	37,96
Hypnotiques	Imovane®	325	11,19	117	11,84
	Stilnox®	354	12,18	116	11,74
Total hypnotiques		679	23,37	233	23,58
Méprobamate		130	4,48	35	3,54
Autres		749	25,78	345	34,92
Sans traitement associé		2	0,07	0	0
total		2905	100	988	100

(Source : données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM – Erasme)

Près de **47 %** des patients sous BHD ont eu lors du 1^{er} semestre 2011 au moins une prescription d'une molécule anxiolytique, et près de **38 %** de ceux sous méthadone toutes formes confondues.

Nous rappelons que ces chiffres ne prennent en compte que la première prescription associée rencontrée lors de la requête, ne nous permettant pas de savoir si la prescription est continue sur toute la période d'étude. De plus, le patient peut avoir eu d'autres prescriptions de psychotropes durant cette période.

Le Valium®, le Lexomil® et les hypnotiques se démarquent des autres molécules. Ces spécialités ont été remboursées pour au moins 10 % des patients.

Nous notons que, lors du 1^{er} semestre 2011, seulement 2 patients sous BHD ne présentent pas d'association avec un médicament psychotrope. Concernant les patients sous méthadone, ils ont tous eu une association psychotrope avec leur traitement de substitution au moins une fois sur la période d'étude.

Nous pouvons noter également qu'il y a 149 patients (soit 5,13 %) présentant une association entre la BHD et le Tranxène®, et 47 patients (soit 4,76 %) présentant une telle association avec la méthadone.

De même, nous retrouvons 40 patients (soit 1,37 %) sous BHD et Rohypnol®, et 8 patients (soit 0,81 %) sous méthadone et Rohypnol®.

4) Discussion

a) Biais de l'enquête

De nombreux biais pourraient être discutés :

Tout d'abord, les résultats ne concernent que les assurés bénéficiaires du régime général de l'Assurance Maladie, hors sections mutualistes (mutuelles des fonctionnaires, des étudiants... gérant leur propre régime de sécurité sociale).

Rien ne permet d'affirmer que le comportement de substitution des autres assurés soit différent de ceux étudiés.

De plus, les médicaments délivrés lors d'une hospitalisation ne sont pas inclus dans cette étude, ni la méthadone prescrite en centres de soins spécialisés.

Par ailleurs nous avons pris en compte le remboursement des médicaments de substitution et non leur consommation même. Ainsi les médicaments peuvent être utilisés comme traitement de substitution mais également détournés de leur usage (comme stupéfiant, injecté...) et surtout revendu, sans rapport avec l'importance de la posologie moyenne journalière.

Enfin la domiciliation des patients, obtenue par le code postal, est déclarative et propice au changement d'adresse aisé, d'où une variabilité rapide de ce critère.

b) Bilan de l'enquête

Nous avons choisi de comparer les données obtenues grâce à l'Assurance Maladie d'Alsace-Moselle à celles retrouvées dans les études publiées récemment concernant les traitements de substitution aux opiacés.

Nous nous baserons donc essentiellement sur les chiffres publiés dans la revue de l'Assurance Maladie en 2003 : « *Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'Assurance Maladie* », (89), ainsi que dans l'étude publiée par l'OFDT en 2010 intitulée « *Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés, analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et 2007* » (76).

Nous comparerons également nos chiffres aux résultats de l'enquête OPPIDUM n°22 de l'année 2010 concernant les patients mosellans citée dans le chapitre 2.

- Prévalence des traitements de substitution

Dans notre étude, la prévalence retrouvée pour la Moselle de **3,19/1000 habitants** pour le traitement par BHD au 1^{ier} semestre 2011 est très proche de celle mentionnée dans l'étude de 2000 où la prévalence en Lorraine était de **2,91/1000 habitants** (89).

Pour la méthadone, la prévalence retrouvée lors de notre enquête, de **1,08/1000 habitants**, paraît nettement supérieure à celle de l'enquête de 2000 (**0,13/1000 habitants**) (89).

La BHD représente le traitement de substitution le plus prescrit en Moselle, avec **77,25 %** des prescriptions de médicaments de substitution au 1^{ier} semestre 2010 et **74,62 %** au 1^{ier} semestre 2011. Cette répartition est semblable à celle retrouvée en 2006 dans l'enquête de l'OFDT où les patients recevant de la BHD représentaient **76,89 %** des patients sous traitement de substitution. (76)

- Age des patients substitués et sex-ratio

Pour la BHD, la classe d'âge prépondérante dans notre étude est celle des **30-39 ans**, elle représente 44,16 % des patients. Ce classement se retrouve dans l'étude de 2000, où cette classe d'âge représentait 50,4 %. L'âge moyen en 2011 des patients sous BHD est de **36,6 ans**, versus 31,8 ans en 2000 au niveau national (89). L'âge moyen des patients de l'enquête OPPIDUM 2010 en Moselle est également très similaire, il est de 32,1 ans.

En ce qui concerne la méthadone toutes formes confondues, nous retrouvons aussi majoritairement des patients âgés de 30 à 39 ans en 2011 (soit **44,96 %**). Ce chiffre est légèrement plus faible à celui trouvé en 2000, qui était de 57,4 % (89). L'âge moyen des patients sous méthadone sirop en 2011 est de **35,9 ans**, et il est de **36,4 ans** pour ceux sous méthadone gélule. Ce chiffre est sensiblement le même que celui trouvé en 2006 dans l'enquête nationale effectuée par l'OFDT (76), et que celui des patients de l'enquête OPPIDUM 2010 en Moselle.

Nous pouvons donc conclure que l'âge moyen des patients qui bénéficient d'un traitement de substitution aux opiacés est sensiblement le même entre les années 2000, 2006 et 2011. Cet âge moyen supérieur à 30 ans témoigne d'une prescription chez des patients qui ont vraisemblablement un passé de plusieurs années de dépendance, mais l'âge d'initiation des traitements reste inconnu.

Dans notre étude, le sex-ratio homme/femme pour le 1^{er} semestre 2011 est de **3,81** pour l'ensemble des traitements de substitution, soit **79,2 %** de sujets de sexe masculin. Nous pouvons donc constater que la majorité des traitements de substitution est consommée par des hommes. Ce chiffre est similaire aux autres études en France. En effet, en 2000 dans l'enquête nationale, le sex-ratio pour la BHD était de **3,45** (89), et dans l'enquête OPPIDUM 2010, **72 %** des sujets sont de sexe masculin.

- Doses moyennes journalières

Nous avons choisi dans notre enquête de comparer les doses moyennes en les répartissant par classe. Pour la BHD en 2011, plus des trois quarts des patients bénéficient d'une dose moyenne journalière inférieure à 16 mg, soit **77,56 %** des patients. En 2000, au niveau national, ce chiffre était de **89,5 %** des patients (89).

Inversement, le pourcentage de patients ayant une dose journalière supérieure à 32 mg est différent entre les années 2000, 2006 et 2011 : il était de **1,8 %** en 2000 (89), **2,4 %** en 2006 (76) et il est de **3,96 %** en 2011.

Apparemment nous pouvons constater une augmentation des patients ayant des doses supérieures à 32 mg, en tout cas les chiffres de la Moselle semblent supérieurs à ceux nationaux, sous réserve qu'au niveau national il n'y ait pas eu une augmentation générale en 2011.

En 2011, en ce qui concerne la méthadone, il y a **16,24 %** des patients sous méthadone sirop et **12,59%** des patients sous méthadone gélule qui reçoivent plus de 100 mg par jour. Ce chiffre est supérieur à celui observé au niveau national par l'OFDT en 2006, qui dénombrait que **6%** (76) des patients avait une dose supérieure à 100 mg par jour, sous réserve qu'au niveau national ce chiffre n'ait pas non plus augmenté. Toutefois, nous ne dénombrons aucun patient recevant plus de 300 mg par jour de méthadone.

- Détournement des traitements de substitution

Le comportement de détournement a été étudié pour les patients recevant de la BHD. Concernant la méthadone, le cadre de prescription plus restrictif réduit l'usage détourné par nomadisme médical, et n'a donc pas été appréhendé dans notre enquête.

Pour la BHD, 115 patients sur les 2905 de notre étude reçoivent de la BHD à des doses journalières supérieures à 32 mg, soit **3,96 %**. En 2006, dans l'enquête de l'OFDT, **2 %** (76) des patients sur l'ensemble du territoire étaient dans ce cas.

Dans notre analyse nous avons **64,03 %** des patients sous BHD qui n'ont consulté qu'un seul prescripteur. Ce chiffre est quelque peu inférieur à celui de l'Assurance Maladie en 2000 qui dénombrait que **70 %** (89) des patients sous BHD n'avaient qu'un prescripteur.

Inversement, **12,8 %** des patients mosellans ont consulté en 2011 plus de trois prescripteurs, contre **9,4 %** (89) des patients français en 2000.

Nous pouvons donc constater qu'en Moselle le nombre de patients qui consultent plus de trois prescripteurs est loin d'être négligeable.

Là encore le département de la Moselle semble se démarquer des données nationales avec une proportion notable de patients pratiquant le nomadisme médical ou bénéficiant de fortes doses.

- Médicaments de substitution aux opiacés et associations médicamenteuses

Enfin, nous nous sommes intéressés aux associations médicamenteuses. Elles sont très fréquemment rencontrées dans notre enquête, et plus principalement avec les benzodiazépines. En effet, la première prescription de psychotrope rencontrée est une benzodiazépine pour **46,3 %** des patients sous BHD, et pour **37,96 %** des patients sous méthadone. Cette association avec les benzodiazépines peut poser problème, car elle expose les patients à un risque de décès par dépression respiratoire. Ces chiffres sont supérieurs à ceux de l'enquête OPPIDUM, où en 2010, en Moselle, **31 %** des patients reconnaissent être consommateurs de benzodiazépines en apparentés. Il faut tout de même souligner que les données OPPIDUM sont des données déclaratives.

Selon l'enquête de l'OFDT en 2006 et 2007 (76), environ la moitié des sujets ayant reçu de la BHD ou de la méthadone ont bénéficié d'au moins une prescription de benzodiazépines.

En conclusion, la Moselle ne se distingue pas des données connues pour la France entière concernant l'âge des patients sous TSO, ni la prévalence et le sex-ratio, qui sont sensiblement égaux à ceux publiés. Cependant, les doses recommandées dans l'AMM ne sont pas toujours respectées pour certains patients (soit 3,96 % des patients sous BHD, 16,24 % des patients sous méthadone sirop et 12,59 % sous méthadone gélule). Cette étude nous montre aussi l'existence d'un nomadisme médical (12,8 % des patients sous BHD ont consulté plus de trois prescripteurs), ainsi que la présence d'associations médicamenteuses avec des psychotropes pour la très grande majorité des patients.

L'âge moyen supérieur à 30 ans témoigne d'une prise en charge par substitution de patients ayant déjà plusieurs années de dépendance, et non d'une prise en charge trop hâtive de patients peu dépendants.

Il aurait été intéressant, pour pouvoir compléter cette étude et pouvoir assurer un suivi des patients, de savoir depuis quelle durée les patients bénéficiaient de leur traitement de substitution aux opiacés. En effet, la bibliographie sur les traitements de substitution manque de données sur le suivi prospectif à long terme des patients et donc sur l'évaluation des bénéfices de cette prise en charge au long court.

Les CEIP, ayant comme mission de contribuer à l'information sur le risque d'abus et de pharmacodépendance, étudient l'impact des traitements de substitution et montrent leurs bénéfices socio-économiques et sanitaires. Ainsi, pour permettre un suivi plus juste des patients sous traitements de substitution il serait intéressant de combiner les données de suivi médical aux données de remboursements de l'Assurance Maladie.

CONCLUSION :

« Que l'Humanité en général ne puisse jamais se passer de paradis artificiels, cela me semble peu probable. La plupart des hommes mènent une vie si douloureuse dans le cas le plus défavorable, si monotone, pauvre et bornée dans le meilleur, que le besoin de s'évader, le désir de se transcender eux-mêmes, ne fût-ce que pour quelques instants, est et a toujours été, l'un des principaux appétits de l'âme ».

Aldous HUXLEY, Les portes de la perception.

En France, en 2010, l'OFDT estime le nombre d'expérimentateurs d'héroïne à 500 000 personnes (91). Ce nombre ne cesse d'augmenter, et il semble difficile de contrôler la consommation d'héroïne, voire de prévoir les nouveaux cas de dépendance.

La prise en charge des toxicomanes apparaît donc comme une nécessité, elle s'inscrit ici dans une politique de santé publique.

La mise sur le marché à partir des années 1995 de la buprénorphine haut dosage et de la méthadone a permis la prise en charge d'un grand nombre de patients dépendant à l'héroïne. En effet, en 2010, le nombre de patients bénéficiant de prescription de traitements de substitution aux opiacés s'élevait à 145 000 personnes. Il s'agit de la BHD pour 75 % d'entre elles. (91)

Cette prise en charge de la toxicomanie a favorisé l'accès aux soins des patients, tout en réduisant la mortalité, la morbidité et les dommages sociaux.

Mais cette substitution a toutefois ses limites. En effet, le mésusage des médicaments semble toujours présent, que ce soit le marché parallèle mis en place, l'injection et le sniff de buprénorphine ou encore les décès par surdose de méthadone ou par potentialisation d'effets dépressifs de la buprénorphine associée à d'autres psychotropes.

Le cadre de prescription et de délivrance plus contraignant pour la méthadone et le Subutex® ont permis de sécuriser sa dispensation.

L'Assurance Maladie, par sa surveillance des patients sous médicaments de substitution et son protocole de soins apporte un bénéfice à cette prise en charge, en réduisant le risque de mésusage.

Le pharmacien d'officine, par son contact direct avec les patients sous traitements de substitution tient un rôle fondamental dans la prise en charge de la toxicomanie. Il se doit de rappeler aux patients les points essentiels du bon usage de ces spécialités, pour optimiser leur efficacité, afin d'augmenter la compliance et l'observance. Pour la buprénorphine, la voie sublinguale constitue la seule voie efficace et bien tolérée, car si elle est ingérée elle subit une dégradation au niveau du foie qui la rend inefficace. Elle doit être prise une fois par jour. Pour la méthadone, la prise est aussi unique et journalière, et les risques de toxicité doivent être connus.

Dans l'arsenal thérapeutique de la substitution aux opiacés, le laboratoire Reckitt Benckiser Pharmaceuticals commercialise depuis janvier 2012 la Suboxone®, association entre la buprénorphine et la naloxone, antagoniste opiacé. Ce médicament a pour objectif de diminuer le mésusage par injection de buprénorphine. En effet, prise en sublingual, la naloxone ne joue pas son rôle d'antagoniste car est inactive. Mais en cas d'injection, l'action de la buprénorphine est maintenue à l'identique mais la naloxone supprime tout effet euphorisant.

Bien évidemment le suivi des traitements de substitution aux opiacés doit se poursuivre, auquel va s'ajouter le suivi des prescriptions de Suboxone® et l'étude de son profil de sécurité dans des conditions réelles d'utilisation.

BIBLIOGRAPHIE

1. **MOLLIE P.** *Les traitements de substitution dans les toxicomanies aux opiacés : prise en charge à l'officine.* Thèse de Pharmacie, Lyon : s.n., 2001.
2. **BUDENAERTS J.** *Drogues : Substitution et Polytoxicomanie.* s.l. : l'Harmattan, 2001.
3. **ASUD.** Histoire de l'héroïne. <http://www.asud.org/produits/article-123-heroine-histoire.html>. [En ligne] [Citation : 15 décembre 2011.]
4. **KEMPFER J.** Les origines de l'opium en Chine. <http://www.asud.org/produits/article-111-opium-origine-en-Chine.html>. [En ligne] [Citation : 13 décembre 2011.]
5. **BEROUD G.** Les guerres de l'opium dans la Chine du XIX^{ème} siècle. *Psychotrope.* 1991, Vol. VI, 3, pages 59-72.
6. **Autorités fédérales de la Confédération suisse.** Convention internationale de l'opium. http://www.admin.ch/ch/fr/rs/0_812_121_2/index. [En ligne] 1912. [Citation : 15 décembre 2011.]
7. **Société des Nations.** Convention de Genève. http://bdoc.ofdt.fr/pmb/opac_css/doc_num.php?explnum_id=5382. [En ligne] 1925. [Citation : 16 décembre 2011.]
8. **Les Nations Unies.** United Nations Conference for the adoption of a single convention on narcotic drug. treaties.un.org/doc/Treaties/1964/12/19641213%2002-14%20AM/Ch_VI_15.pdf. [En ligne] 1961. [Citation : 20 décembre 2011.]
9. **OICS.** Liste des stupéfiants placés sous contrôle international. incb.org/pdf/f/list/jaune.pdf. [En ligne] décembre 2004. [Citation : 04 avril 2012.]
10. **OICS.** Liste des substances psychotropes placées sous contrôle international (Liste verte). incb.org/pdf/f/list/verte.pdf. [En ligne] août 2003. [Citation : 04 avril 2012.]
11. **CNRTL.** Définition de l'héroïne. <http://www.cnrtl.fr/definition/heroine>. [En ligne] [Citation : 13 décembre 2011.]
12. **RICHARD D., SENON J.L., HAUTEFEUILLE M., FACY F.** L'héroïne. http://www.cirddalsace.fr/docs/revue_toxibase/pdf/dossier_heroine.pdf. [En ligne] 1998. [Citation : 04 janvier 2012.]
13. **OFDT.** *Drogues et usages de drogues en France, état des lieux et tendances récentes 2007 2009.*
14. **OFDT.** *Composition de l'héroïne et connaissance des usagers, résultats de l'enquête SINTES, mars 2007 à juin 2008.*

15. **OFDT**. Héroïne, teneurs et adultérants, évolutions récentes, note d'informations SINTES. <http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/donneesnat/notes.html>. [En ligne] 2011. [Citation : 12 janvier 2012.]
16. **OFDT**. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2009 : Tendances récentes sur le site de Metz. <http://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/pari09.pdf>. [En ligne] décembre 2010. [Citation : 14 janvier 2012.]
17. **RICHARD D., SENON J.L., VALLEUR M.** *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. s.l. : LAROUSSE, 2009.
18. **OFDT**. Consommation d'héroïne et autres opiacés : synthèse. http://www.ofdt.fr/ofdtdev/live/produits/opiaces/conso.html#aff_rech. [En ligne] [Citation : 28 décembre 2011.]
19. **WACK A.** *Complications infectieuses du mésusage de la Buprénorphine haut dosage. A propos de 22 cas*. Thèse de Médecine, Nancy : s.n., 2006. pages 44 à 55.
20. **European Monitoring Centre For Drugs and Drug Addiction, OFDT**. Rapport national de l'OEDT. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efnxofrb.pdf>. [En ligne] 2010. [Citation : 14 janvier 2012.]
21. **Direction générale de la Santé**. Plan national de lutte contre les Hépatites B et C 2009-2012. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatites.pdf. [En ligne] [Citation : 11 janvier 2012.]
22. **FARGES F.** *Approche communautaire des toxicomanes*. Paris : Presse Universitaire de France, 1998.
23. **Thériaque**. Monographie de la Naloxone. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=6451&info=POSO>. [En ligne] [Citation : 12 janvier 2012.]
24. **Prescrire**. Opioïdes et naloxone. *La revue prescrire*. 2010, Vol. tome 30, N°319 page 362.
25. **INPES, MILDT**. Drogues et dépendances : héroïne, les chiffres d'une réalité française. http://www.drogues-dependance.fr/heroine-chiffres_d_une_realite_2.html. [En ligne] [Citation : 02 mars 2012.]
26. **OEDT**. Rapport annuel 2011 : état du phénomène de la drogue en Europe. <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/AR2011oedt.pdf>. [En ligne] [Citation : 04 mars 2012.]
27. **GIRARD G., BOSCHER G., CHALUMEAU M.** *Les pratiques d'injection en milieu festifs, état des lieux en 2008 2009*.
28. **OFDT**. Les saisies des principaux produits stupéfiants depuis 1996. http://www.ofdt.fr/BDD_len/seristat/00029.xhtml. [En ligne] [Citation : 2 janvier 2012.]

29. **Ministère de l'intérieur.** La consommation de drogues en France.
http://www.interieur.gouv.fr/sections/a_votre_service/drogue/drogue-en-france/consommation-drogues-france/view. [En ligne] [Citation : 30 décembre 2011.]
30. **MILDT.** Présentation de la MILDT. <http://www.drogues.gouv.fr/site-professionnel/la-mildt/presentation/>. [En ligne] [Citation : 22 décembre 2011.]
31. **MILDT, OFDT, ministère des Affaires étrangères et européennes.** Plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies.
http://www.interieur.gouv.fr/sections/a_la_une/toute_l_actualite/securite-interieure/campagne-voyageurs-drogue/downloadFile/attachedFile_2/080709_PLAN_20082011.pdf?nocache=12495511. [En ligne] 2011. [Citation : 15 février 2012.]
32. **LEGIFRANCE.** Liste des produits classés comme stupéfiants.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000533085&dateTexte=>. [En ligne] [Citation : 27 décembre 2011.]
33. **Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie.** Héroïne et autres dépresseurs.
<http://www.caat.online.fr/drogues/heroine.htm>. [En ligne] [Citation : 04 février 2012.]
34. **Ministère de l'intérieur.** Drogue : que dit la loi ?
http://www.interieur.gouv.fr/sections/a_votre_service/drogue/loi-drogue/drogue-que-dit-loi/view. [En ligne] [Citation : 28 décembre 2011.]
35. **Organisation Mondiale de la santé.** *CIM-10. Classification internationale des maladies.* s.l. : MASSON, 1994.
36. **LEMPERIERE T., FELINE A., ADES J., HARDY P., ROUILLON F.** *Psychiatrie de l'adulte.* Paris : MASSON, 2006.
37. **Association Américaine de Psychiatrie.** DSM-V: L'avenir du diagnostic psychiatrique.
<http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>. [En ligne] [Citation : 02 avril 2012.]
38. **ANGEL P., RICHARD D., VALLEUR M., CHAGNARD E.** *Abrégés toxicomanie.* Paris : Masson, 2005.
39. **GOODMAN A.** Addiction, Definition and Implications. *British Journal of Addictions.* 1990, Vol. 85, pages 1403-1408.
40. **Association Américaine de Psychiatrie.** *DSM-IV-TR Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux.* s.l. : Masson, 2003.
41. **HUGHES J.** Isolation of an endogenous compound from the brain with properties similar to morphine. *Brain Research.* Elsevier, 1975, Vol. 88, pages 295-308.
42. **REYNAUD M.** *Traité d'addictologie.* s.l. : Flammarion, 2006.

43. **LANDRY Y., GIES J.** *Pharmacologie, des cibles vers l'indication thérapeutique*. Paris : Dunod, 2003.
44. **TOUBIANA E.** *Addictologie clinique*. Paris : Presse universitaire de France, 2011.
45. **LEJOYEUX M.** *Addictologie*. s.l. : Masson, 2009.
46. **KOOB G., LE MOAL M.** Drug addiction, dysregulation of reward and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001, Vol. 24, pages 97-129.
47. **MILDT.** définition de l'héroïnomanie. <http://www.drogues.gouv.fr/nc/haut-de-page/lexique/mot/heroinomanie/lettre/h/>. [En ligne] [Citation : 05 janvier 2012.]
48. **Drogue info service.** l'héroïne. <http://www.drogues-info-service.fr/?Heroine>. [En ligne] [Citation : 12 janvier 2012.]
49. **CHOSSEGROS P.** Prise en charge de la toxicomanie en France. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. 2007, Vol. 31, 8-9, pages 44-50.
50. **Hôpital Marmottan.** Présentation de l'hôpital Marmottan. <http://www.hopital-marmottan.fr/spip/spip.php?rubrique2>. [En ligne] [Citation : 13 janvier 2012.]
51. **AUGIER CARMON MJ., BLOCH LAINE JF., LOWENSTEIN W., MOREL A.** L'accès à la méthadone en France, bilan et recommandations. http://www.oppelia.fr/IMG/pdf/article_trait_42.pdf. [En ligne] 2001. [Citation : 25 janvier 2012.]
52. **Conseils Aide et Action contre la Toxicomanie.** La mise en application de la loi. http://www.caat.online.fr/dossiers/app_loi.htm. [En ligne] [Citation : 10 janvier 2012.]
53. **DE GALARD D.** les traitements de substitution. *Actualité et dossier en santé publique*. 1996, 16, pages 2-4.
54. **COURTY P.** Prescrire la substitution aux opiacés : de l'illégalité à la banalité. *L'information psychiatrique*. 2005, Vol. 81, 5, pages 409-415.
55. **AFSSAPS ANAES.** Recommandations pour la pratique clinique, réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/opiacés_recos.pdf. [En ligne] juin 2004. [Citation : 16 février 2012.]
56. **FFA, ANAES.** Conférence de consensus : Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés : place des traitements de substitution. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_272358/strategies-therapeutiques-pour-les-personnes-dependantes-des-opiacés-place-des-traitements-de-substitution. [En ligne] 2004.
57. **MILDT.** Définition de l'addiction. <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre-laddiction/presentation/definitions/>. [En ligne] [Citation : 13 janvier 2012.]

58. **ANAES.** Modalités de sevrage chez les toxicomanes dépendants des opiacés. <http://www.centres-pharmacodependance.net>. [En ligne] 1998. [Citation : 12 janvier 2012.]
59. **LEGIFRANCE.** Arrêté du 9 mars 2012. http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120320&numTexte=24&pageDebut=05050&pageFin=05050. [En ligne] [Citation : 04 avril 2012.]
60. **Ordre National des Pharmaciens.** le Subutex®. [http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/\(type\)/name/\(value\)/subutex/\(cip\)/3400933944421#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/Medicaments/SUBUTEX-0.4-B-7/(type)/name/(value)/subutex/(cip)/3400933944421#nav-buttons). [En ligne] [Citation : 31 janvier 2012.]
61. **AFSSAPS.** Résumé des caractéristiques du produit SUBUTEX®. <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63025935&typedoc=R&ref=R0174598.htm>. [En ligne] [Citation : 31 janvier 2012.]
62. **Thériaque.** Monographie du Subutex®. <http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=9039&info=CLASS>. [En ligne] [Citation : 31 janvier 2012.]
63. **VITAL DURAND D., LE JEUNNE C. DOROSZ.** s.l. : Maloine, 2010.
64. **Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI.** Plan de gestion des risques des spécialités pharmaceutiques Méthadone AP-HP Gélule. http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/1659c78c990453ba9fb649fb557cc7c8.pdf. [En ligne] avril 2008. [Citation : 05 mars 2012.]
65. **Ordre National des pharmaciens.** La méthadone. [http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-10-B-1/\(type\)/letter/\(value\)/M/\(cip\)/3400933894351](http://www.meddispar.fr/Medicaments/METHADONE-AP-HP-10-B-1/(type)/letter/(value)/M/(cip)/3400933894351). [En ligne] [Citation : 31 janvier 2012.]
66. **AFSSAPS.** Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes : Compte-rendu de la 94^{ième} réunion du 20 octobre 2011. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b4fb8c8d6377e4566b97602169a1295e.pdf. [En ligne] [Citation : 04 avril 2012.]
67. **AFSSAPS.** Résumé des caractéristiques du produit METHADONE. <http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61144346&typedoc=R&ref=R0193309.htm>. [En ligne] 17 aout 2011. [Citation : 04 avril 2012.]
68. **DEVEAUX M.** Traitement de substitution par la méthadone : relations entre la posologie et les concentrations plasmatiques de méthadone et d'EDDP dosées par CLHP/SM. *Annales de toxicologie*. 2003, Vol. 4, 4, pages 292-298.
69. **POIRSON M.** Méthadone gélule et méthadone sirop, quelques paradoxes dans le soin, entretiens avec 10 usagers et 5 soignants. *LE FLYER*. 2011, 43, pages 15-21.

70. **JACQUES JP., FIGIEL C.** *Drogues et substitution, traitements et prise en charge du sujet*. Bruxelles : de boeck, 2006.
71. **FDA.** Orlaam.
<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm153332.htm>. [En ligne] [Citation : 1 février 2012.]
72. **CEIP.** Evaluation de l'abus et du mésusage de camphosulfonate de codéine (Néo-codion), données issues du programme de surveillance OPPIDUM de 1990 à 2008.
http://www.observation-pharmacodependance.org/IMG/pdf/Evaluation_de_l_abus_et_du_mesusage_de_camphosulfate_de_codeine_Neocodion_R_donnees_issues_du_program. [En ligne] [Citation : 04 avril 2012.]
73. **GIRARD JF.** Note d'information DGS/685 du 27 juin 1996 relative au traitement de substitution pour les toxicomanes. http://pmb.ofdt.fr/pmb_documents/LEGI/884.pdf. [En ligne] [Citation : 04 avril 2012.]
74. **Département Hospitalo-universitaire de Pharmacologie de Bordeaux.** Lexique de pharmacovigilance. <http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/lexique.htm#16>. [En ligne] [Citation : 1 février 2012.]
75. **AFSSAPS.** plan de gestion de risque des spécialités pharmaceutiques contenant de la buprénorphine.
http://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/d864100f2fdea42aaed290e2b128056b.pdf. [En ligne] 2007. [Citation : 07 avril 2012.]
76. **OFDT.** *Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés : analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et 2007.* 2010.
77. **OFDT.** Buprénorphine haut dosage (SUBUTEX®), synthèse générale sur les phénomènes émergents en 2001. <http://www.ofdt.fr/ofdt/fr/trend/bupr01.pdf>. [En ligne] 2001. [Citation : 26 mars 2012.]
78. **L'assurance maladie des salariés.** Circulaire CIR-44/2004.
<http://www.mediam.ext.cnamts.fr/ameli/cons/CIRCC/2004/CIR-44-2004.PDF>. [En ligne] 2004. [Citation : 24 février 2012.]
79. **LEGIFRANCE.** Article L324-1 du code de la Sécurité Sociale.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006742524&cidTexte=LEGITEXT000006073189>. [En ligne] [Citation : 04 avril 2012.]
80. **LEGIFRANCE.** Article L162-4-2 du code de la Sécurité Sociale.
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006741337&cidTexte=LEGITEXT000006073189&dateTexte=20080411>. [En ligne] [Citation : 04 avril 2012.]

81. **LEGIFRANCE**. Arrêté du 1er avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif, pris en application de l'article L. 162-4-2 du code de la sécurité sociale .
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000018598614>. [En ligne] [Citation : 9 février 2012.]
82. **AFSSAPS**. Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage (BHD) - Mise au point.
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Initiation-et-suivi-du-traitement-substitutif-de-la-pharmacodependance-majeure-aux-opiaces-par-buprenorphine-haut-dosage-BHD-Mise-au-point>. [En ligne] Octobre 2011. [Citation : 9 mars 2012.]
83. **Laboratoires BOUCHARA-RECORDATI**. Lettre d'information aux médecins prescripteurs, pharmaciens, et aux services d'urgence, concernant des modifications de l'information des spécialités méthadone AP-HP. <http://www.afssaps.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-depe>. [En ligne] [Citation : 9 mars 2012.]
84. **GERBAU C.** La pratique des méthadonémies. *Le flyer*. 2002, 8, pages 4-5.
85. **OFDT**. Système d'information sur l'accessibilité au matériel officinal d'injection stérile et à la substitution (SIAMOIS). http://www.ofdt.fr/BDD_len/Bd_stats/9_Doc.xhtml. [En ligne] [Citation : 13 février 2012.]
86. **OFDT**. Estimation du nombre de personnes recevant un traitement de substitution (Subutex® 8 mg, Méthadone 60 mg) depuis 1995.
http://www.ofdt.fr/BDD_len/seristat/00028.xhtml. [En ligne] [Citation : 03 mars 2012.]
87. **MILDT**. Diagnostic de la consommation de drogues illicites, d'abus d'alcool et des actions de prise en charge et de prévention en Lorraine.
<http://www.orsas.fr/publications/diagnosticmildt/files/diag2010mildt.pdf>. [En ligne] page 10-13. [Citation : 25 avril 2012.]
88. **OFDT**. Données ILIAD pour la Moselle en 2009.
http://www.ofdt.fr/BDD_len/iliad/2009_57.xhtml. [En ligne] [Citation : 25 avril 2012.]
89. **CLAROUX-BELLOCQ D., DE BAILLIENCOURT S., SAINT JEAN F., CHINAUD F., VALLIER N., WEILL A., FENDER P., ALLEMAND H. et le groupe Médipath**. Les traitements de substitution aux opiacés en France métropolitaine, en 2000 : les données du régime général de l'Assurance Maladie. *Revue Médicale de l'Assurance Maladie*. 2003, Vol. 34, 2, pages 93-102.
90. **ROUSSELLE C.** *Gestion à l'officine de la buprénorphine en tant que médicament de substitution aux opiacés. Bénéfices apportés, limites et évolution de la législation*. Thèse de Pharmacie, Nancy : s.n., 2009.

91. **OFDT.** *Drogues, chiffres clés.* 2012.

ANNEXES :

Annexe n° 1 : Liste des substances classées comme stupéfiants

ARRETE
Arrêté du 22 février 1990 fixant la liste des substances classées comme stupéfiants

NOR: SPSM9000498A

Le ministre de la solidarité, de la santé et de la protection sociale,

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L.626, L.627, R.5149 et suivants,

Article 1

Sont classées comme stupéfiants les substances et préparations mentionnées dans les annexes au présent arrêté.

Article 2

Le directeur de la pharmacie et du médicament est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au Journal officiel de la République française.

Annexes

Article Annexe I

- Modifié par Arrêté du 28 février 2008 - art. 1, v. init. (en dernier lieu)

Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;

- leurs isomères, sauf exception expresse, dans tous les cas où ils peuvent exister, conformément à la formule chimique correspondante desdites substances ;

- les esters et éthers desdites substances ou isomères à moins qu'ils ne soient inscrits à une autre annexe, dans tous les cas où ils peuvent exister ;

- les sels desdites substances, de leurs isomères, de leurs esters et éthers dans tous les cas où ils peuvent exister ;

- les préparations renfermant les produits ci-dessus mentionnés à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous ;
Acétorphine

Acétylalphaméthylfentanyl

Acétylméthadol

Alfentanil

Allylprodine

Alphacétylméthadol

Alphaméprodine

Alphaméthadol

Alphaméthylfentanyl

Alphaprodine

Aniléridine

Benzéthidine

Benzylmorphine

Béta-hydroxyfentanyl

Béta-hydroxy-méthyl-3-fentanyl

Bétacétylméthadol

Bétaméprodine

Bétaméthadol

Bétaprodine

Bezitramide

Butyrate de dioxaphétyl

Cannabis et résine de cannabis
 Cétobémidone
 Clonitazène
 Coca, feuille de
 Cocaïne
 Codoxime
 Concentré de paille de pavot ou matière obtenue lorsque la paille de pavot a subi un traitement en vue de la concentration de ses alcaloïdes (capsules, tiges)
 Désomorphine
 Dextromoramide
 Diampromide
 Diéthylthiambutène
 Difénoxine
 Dihydroétorphine (13)
 Dihydromorphine
 Diménoxadol
 Dimépheptanol
 Diméthylthiambutène
 Diphénoxylate, à l'exception des préparations orales en renfermant par dose unitaire, une quantité maximale de 2,5 mg calculés en base en association avec une quantité d'au moins 0,025 mg de sulfate d'atropine
 Dipipanone
 Drotébanol
 Ecgonine, ses esters et ses dérivés transformables en ecgonine et cocaïne
 Ethylméthylthiambutène
 Etonitazène
 Etorphine
 Etoxéridine
 Fentanyl
 Furéthidine
 Héroïne
 Hydrocodone
 Hydromorphinol
 Hydromorphone
 Hydroxypéthidine
 Isométhadone
 Lévométhorphan, à l'exception de son isomère dextrogyre ou dextrométhorphan
 Lévomoramide
 Lévophénacélmorphane
 Lévorphanol, à l'exception de son isomère dextrogyre ou dextrophan
 Métazocine
 Méthadone et son intermédiaire ou cyano-4 diméthylamino-2 diphényl-4,4 butane
 Méthyl-désorphine
 Méthyl-dihydromorphine
 Méthyl-3-thiofentanyl
 Méthyl-3-fentanyl
 Métopon
 Moramide (intermédiaire du) ou acide méthyl-2 morpholino-3 diphényl-1,1 propane carboxylique
 Morphéridine
 Morphine (y compris les préparations d'opium en renfermant plus de 20 p. 100 exprimé en base anhydre et les dérivés morphiniques à azote pentavalent tel méthobromure, N-oxymorphine, N-oxycodéine), à l'exception des éthers nommément mentionnés à l'annexe II et des préparations relevant d'un autre classement
 MPPP ou propionate de méthyl-1 phényl-4 pipéridinyle-4

Myrophine
Nicomorphine
Noracyméthadol
Norlévorphanol
Norméthadone
Normorphine
Norpipanone
Opium (y compris les préparations d'opium et de papaver somniferum renfermant jusqu'à 20 p. 100 de morphine calculée en base anhydre, à l'exception des préparations relevant d'un autre classement)
Oripavine
Oxycodone
Oxymorphone
Para-fluorofentanyl
PEPAP ou acétate de phénéthyl-1 phényl-4 pipéridinyle-4
Péthidine et ses intermédiaires A (cyano-4 méthyl-1 phényl-4 pipéridine) B (ester éthylique de l'acide phényl-4 pipéridine carboxylique-4) et C (acide méthyl-1 phényl-4 pipéridine carboxylique-4)
Phénadoxone
Phénampromide
Phénazocine
Phénomorphane
Phénopéridine
Piminodine
Piritramide
Proheptazine
Propéridine
Racéméthorphane
Racémorphane
Rémifentanyl, ses isomères, ses esters, éthers et sels dans tous les cas où ils peuvent exister
Sufentanyl
Thébacone
Thébaïne
Thiofentanyl
Tilidine
Trimépéridine

Article Annexe II

Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;
- leurs isomères, sauf exception expresse, dans tous les cas où ils peuvent exister, conformément à la formule chimique correspondante desdites substances ;
- les sels desdites substances et de leurs isomères dans tous les cas où ils peuvent exister ;
- leurs préparations nommément désignées ci-dessous ;

Acétyldihydrocodéine

Codéine

Dextropropoxyphène et ses préparations injectables

Dihydrocodéine

Ethylmorphine

Nicodine

Nicodicodine

Norcodéine

Pholcodine

Article Annexe III

· Modifié par Arrêté du 14 février 2012 - art. 1

Cette annexe comprend :

- les substances ci-après désignées ;

- leurs stéréo-isomères, dans tous les cas où ils peuvent exister conformément à la désignation chimique spécifiée,

pour les substances précédées d'un astérisque ;

- leurs sels dans tous les cas où ils peuvent exister ;

- les préparations de ces substances, à l'exception de celle nommément désignées ci-dessous ;

2-CB ou 4-bromo-2,5 diméthoxyphénéthylamine

4-MTA ou ν -méthyl-4-méthylthiophénéthylamine

Amphétamine, à l'exception de la préparation présentée en comprimés et renfermant par comprimé : sulfate d'amphétamine

0,005 g, phénobarbital 0,100 g

Amineptine

Benzphétamine, à l'exception de ses préparations autres qu'injectables

*Brolamfétamine

*Cathinone

*DET ou N,N-diéthyltryptamine

Dexamfétamine

*DMA ou di-diméthoxy-2,5 -méthylphényléthylamine

*DMHP ou hydroxy-1 (diméthyl-1,2 heptyl)-3 tétrahydro-7,8,9,10 triméthyl-6,6,9 6H-dibenzo(b,d) pyranne

*DMT ou N,N-diméthyltryptamine

*DOET ou di-diméthoxy-2,5 éthyl-4-méthylphényléthylamine

*Eticyclidine ou PCE

Etilamfétamine

*Eryptamine

Fénétylline

GHB ou acide gamma-hydroxybutyrique, à l'exception des préparations injectables

Levamfétamine

Lévométhamphétamine

*Lysergide ou LSD-25

*MDMA ou di N, -diméthyl (méthylènedioxy)-3,4 phényléthylamine

Mécloqualone

*Mescaline

*Methcathinone

*MMDA ou méthoxy-2 -méthyl (méthylènedioxy)-4,5 phényléthylamine

Méfénorex et ses sels, à l'exception des préparations autres qu'injectables

Méthamphétamine et son racémate

Méthqualone

Méthylphénidate

*Méthyl-4 aminorex

*N-hydroxyténamfétamine

*N-éthylténamphétamine (MDEA)

*Parahexyl

Pentazocine

Phencyclidine

Phendimétrazine

Phenmétrazine

Phentermine ou α , α -diméthylphénylamine

*PMA ou p-méthoxy -méthylphényléthylamine

*Psilocine

*Psilocybine

Pyrovalérone, à l'exception des préparations relevant de la liste I

*Rolicyclidine ou PHP ou PCPY

Sécobarbital

*STP ou DOM ou amino-2(diméthoxy-2,5 méthyl-4)phényl-1 propane

*Tenamfétamine ou MDA

*Ténocyclidine ou TCP

*TMA ou dl-triméthoxy-3,4,5 -méthylphényléthylamine

Zipéprol

Article Annexe IV

· Modifié par Arrêté du 7 mars 2011 - art. 1

Cette annexe comprend les produits ci-après désignés ainsi que leurs préparations à l'exception de celles nommément désignées ci-dessous :

2-CI

2-CT-2 ou 2,5-diméthoxy-4-éthylthiophényléthylamine

2-CT-7 ou 2,5-diméthoxy-4-(n)-propyl-thiophényléthylamine

Acide lysergique, ses dérivés halogénés, et leurs sels

Amfépentorex et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables

Ayahusca Banisteriopis caapi, Peganum harmala, Psychotria viridis, Diplopterys cabrerana, Mimosa hostilis,

Banisteriopsis rusbyana, harmine, harmaline, tétrahydroharmine (THH), harmol, harmalol,

Béta hydroxy alpha, bêta-diphényléthylamine, ses isomères, esters, éthers et leurs sels

Les cannabinoïdes suivants, ainsi que leurs isomères, stéréo-isomères, esters, éthers et sels :

JWH-018 - 1-Pentyl-3-(1-Naphthoyl)Indole ou (Naphthalen-1-yl)(1-Pentyl-1H-Indol-3-yl)Méthanone) ;

CP 47,497 - (5-(1,1-Diméthylheptyl)-2-[(1R,3S)-3 -hydroxycyclohexyl]-phénol) ;

CP 47,497-C6 - (5-(1,1-Diméthylhexyl)-2-[(1R,3S)-3 -hydroxycyclohexyl]-phénol) ;

CP 47,497-C8 - (5-(1,1-Diméthyl-octyl)-2-[(1R,3S)-3 -hydroxycyclohexyl]-phénol) ;

CP 47,497-C9 - (5-(1,1-Diméthyl-nonyle)-2-[(1R,3S)-3 -hydroxycyclohexyl]-phénol) ;

HU - 210 - (6aR) - trans - 3 - (1,1 - Diméthylheptyl) - 6a, 7, 10, 10a - tétrahydro-1 - hydroxy-6,6-diméthyl-6Hdibenzo[b,d]pyran-9-méthanol."

Champignons hallucinogènes, notamment des genres stropharia, conocybes et psilocybe

Chlorphentermine et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables

Fenbutrazate et ses sels

Kétamine et ses sels, à l'exception de leurs préparations injectables

Khat (feuilles de Catha edulis, Celastracées)

Lévophacétopérané et ses sels

MBDB ou N-méthyl-1-(3,4- méthylène-dioxyphényl)-2-butanamine et ses sels dans tous les cas où ils peuvent exister

4-fluoroamphétamine

4-méthylmethcathinone ou méphédrone, et ses sels

Nabilone et ses sels dans tous les cas où ils peuvent exister

Pentorex et ses sels, à l'exception de leurs préparations autres qu'injectables

Peyotil ou peyote, ses principes actifs et leurs composés naturels et synthétiques autres que la mescaline

Phénylacétone ou phényl-1 propanone-2

PMMA ou paraméthoxyméthamphétamine

Tabernanthe iboga, Tabernanthe manii, ibogaïne, ses isomères, esters, éthers et leurs sels qu'ils soient d'origine naturelle ou synthétique ainsi que toutes préparations qui

en contiennent

Tapentadol et ses sels

Tétrahydrocannabinols, leurs esters, éthers, sels ainsi que les sels des dérivés précités

Tiléramine et ses sels, à l'exception de leurs préparations injectables

TMA-2 ou 2,4,5-triméthoxyamphétamine

Fait à Paris, le 22 février 1990.

Pour le ministre et par délégation:
Le directeur de la pharmacie
et du médicament,
M.-T. FUNEL

Annexe n° 2 : Protocole de soins de l'Assurance Maladie

		<h1>protocole de soins</h1>		volet médical 1 à conserver par le médecin conseil					
n°11626*03		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							
personne recevant les soins									
<ul style="list-style-type: none"> • identification de la personne recevant les soins nom et prénom <i>(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))</i> adresse numéro d'immatriculation <i>si ce numéro d'immatriculation n'est pas connu, remplissez la ligne suivante</i> date de naissance de la personne recevant les soins									
<ul style="list-style-type: none"> • 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) <i>(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))</i> numéro d'immatriculation de l'assuré(e)									
information(s) concernant la maladie									
<ul style="list-style-type: none"> • 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									
<ul style="list-style-type: none"> • arguments cliniques et résultats des examens complémentaires récents (dans le cas de polypathologie invalidante décrire l'état invalidant) 									
actes et prestations concernant la maladie <i>(à compléter par votre médecin traitant)</i>									
spécialités pharmaceutiques ou classes thérapeutiques ou dispositifs médicaux		(I)		suivi biologique prévu (type d'actes) (I)					
				recours à des spécialistes (préciser la spécialité et le type d'acte spécialisé prévu) (I)					
				recours à des professionnels de santé para-médicaux (I)					
(I) 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 <i>(cocher la(les) case(s) correspondante(s))</i>									
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.									



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 *(surtout, s'il y a lieu, du nom d'épouse)*

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) *(surtout, s'il y a lieu, du nom d'épouse)*

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 polyopathie 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

(I)

suivi biologique prévu (type d'actes)

(I)

recours à des spécialistes (préciser la spécialité et le type
d'acte spécialisé prévu)

(I)

recours à des professionnels de santé para-médicaux

(I)

(I) 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

polyopathie 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

numéro et motif du refus

date

protocole valable jusqu'au

signature et cachet du médecin traitant

cachet de l'établissement ou
du centre de soins

signature et cachet du médecin conseil

personne recevant les soins

• Identification de la personne recevant les soins

nom et prénom (envers, s'il y a lieu, du nom d'épouse(s))

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) (envers, s'il y a lieu, du nom d'épouse(s))

numéro d'immatriculation de l'assuré(e)

information(s) concernant la maladie

(à remplir par le médecin traitant, après l'accord du malade tiers, 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

(I)

suivi biologique prévu (type d'actes)

(I)

recours à des spécialistes (préciser la spécialité et le type
d'acte spécialisé prévu)

(I)

recours à des professionnels de santé para-médicaux

(I)

(I) 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

protocole de soins

demande de rémunération pour les situations prévues au B

voir à adresser au médecin conseil

A personne recevant les soins

• identification de la personne recevant les soins

nom et prénom (sans s'il y a lieu, le nom d'appoint)

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) (sans s'il y a lieu, le nom d'appoint)

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 publique, 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 :

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

Annexe n° 3 : Mise au point de l'AFSSAPS sur la BHD (14 octobre 2011)

Mise au point

Initiation et suivi du traitement substitutif de la pharmacodépendance majeure aux opiacés par buprénorphine haut dosage (BHD)

Messages clés

La buprénorphine haut dosage (BHD) a été mise sur le marché en 1996, quelques mois après la méthadone, dans le traitement de substitution de la dépendance aux opiacés.

La mise à disposition de ces traitements a rapidement montré des résultats positifs incontestables avec une diminution de la mortalité par overdose, une amélioration de l'accès aux soins et des conditions de vie des toxicomanes ainsi qu'une réduction des transmissions virales quand ces traitements étaient pris correctement. En 2009, environ 130 000 personnes ont bénéficié en France du remboursement d'un traitement de substitution aux opiacés. Il s'agissait de BHD pour 80 % d'entre eux.

Mais l'AFSSAPS a identifié des utilisations problématiques et hors AMM de la BHD comme l'usage toxicomane, le mésusage par voie intraveineuse, le nomadisme médical et le trafic, avec des conséquences sanitaires importantes.

Un certain nombre d'actions ont été mises en place par les autorités sanitaires. Les différents bilans réalisés régulièrement indiquent que même si les problèmes de mésusages et de détournement ont diminué, ils subsistent cependant.

Afin d'améliorer encore l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement par BHD et de diminuer son mésusage, l'AFSSAPS, en collaboration avec des professionnels de santé de terrain spécialisés dans le domaine des addictions, a rédigé cette mise au point destinée plus particulièrement aux médecins généralistes, principaux prescripteurs de BHD.

À RETENIR

- La buprénorphine haut dosage (BHD) est indiquée dans le **traitement substitutif de la dépendance avérée aux opiacés, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique**. Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans, volontaires pour recevoir un traitement de substitution. Pour être efficace, ce traitement doit s'inscrire dans le long terme. De manière habituelle, un traitement de substitution se poursuit pendant plusieurs années. Quand l'évaluation clinique et le souhait du patient amènent à envisager son interruption, celle-ci doit être réalisée avec précaution.
- **La BHD ne doit pas être utilisée dans le traitement des dépendances à des produits non opiacés** (cocaïne, cannabis, alcool...), elle peut être utilisée dans les cas de co-addiction incluant un opiacé.
- La **posologie maximale recommandée** dans l'autorisation de mise sur le marché est de 16 mg/jour.



Agence française de sécurité sanitaire
des produits de santé

Septembre 2011

Annexe n° 4 : Lettre d'information destinée aux médecins prescripteurs, pharmaciens et aux services d'urgence, concernant des modifications de l'information des spécialités Méthadone AP-HP (Laboratoires Bouchara-Recordati, en accord avec l'AFSSAPS) (28 septembre 2011)

28 septembre 2011

METHADONE APHP SIROP ET GELULE : INFORMATIONS IMPORTANTES DE PHARMACOVIGILANCE

Lettre d'information aux médecins prescripteurs, pharmaciens et aux services d'urgence

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), les Laboratoires Bouchara-Recordati souhaitent vous informer des modifications de l'information des spécialités **METHADONE AP-HP, sirop et gélule**, liées :

- aux risques d'intoxication accidentelle chez l'enfant et les personnes peu ou non dépendantes aux opiacés,
- à l'introduction d'une contre-indication en cas d'association avec la naltrexone
- à une modification du cadre de prescription pour la forme gélule.

Résumé

1. Il est nécessaire de rappeler aux patients que l'absorption de méthadone peut être mortelle pour les enfants et les personnes peu ou non dépendantes aux opiacés.
2. La prescription de naltrexone (notamment Revia®) est contre-indiquée chez les patients sous méthadone.
3. La prescription initiale de la forme gélule de méthadone reste réservée aux centres spécialisés, mais il n'y a plus d'obligation de renouvellement semestriel dans ces mêmes centres.

Informations complémentaires

Renforcement de l'information sur les risques d'intoxication accidentelle chez l'enfant et la personne peu ou non dépendante aux opiacés

Les professionnels de santé doivent rappeler à leurs patients qu'il est impératif de tenir les spécialités Méthadone sirop et gélule en sûreté, hors de la vue et de la portée des enfants, de ne pas ouvrir le flacon ni déconditionner les gélules de méthadone du blister à l'avance et de ne pas prendre ce médicament devant des enfants.

En effet, plusieurs cas graves, dont certains mortels, d'ingestion accidentelle chez l'enfant ont été rapportés en France avec la méthadone.

Ce risque d'intoxication grave voire fatale en cas d'ingestion accidentelle existe aussi pour les personnes adultes peu ou non dépendantes aux opiacés. La dose létale de la méthadone est de l'ordre de 1 mg/kg pour les enfants et les personnes peu ou non dépendantes aux opiacés.

Un service d'urgence doit être contacté immédiatement en cas d'ingestion ou de suspicion d'ingestion.

Nous vous invitons à discuter de ce risque avec vos patients. Pour vous y aider, un document d'information devra être remis au patient lors de la première prescription ou délivrance de méthadone puis de façon répétée. Un exemplaire de ce document est joint à ce courrier.

Nouvelle contre-indication de l'association médicamenteuse entre la méthadone et la naltrexone

L'association de la méthadone avec la naltrexone est désormais **contre-indiquée**, suite à plusieurs cas graves de syndrome de sevrage consécutifs à une prise concomitante de naltrexone et de méthadone.

Modification du cadre de prescription des spécialités Méthadone AP-HP, gélule

Il est rappelé que la forme gélule de méthadone n'est pas destinée à la mise en place d'un traitement par méthadone mais en relais de la forme sirop chez des patients traités par la forme sirop depuis au moins un an et stabilisés, notamment au plan médical et des conduites addictives.

L'instauration d'un traitement par la méthadone doit toujours faire l'objet d'une prescription initiale par un médecin exerçant en centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA) ou exerçant dans les services hospitaliers spécialisés dans les soins aux toxicomanes.

En revanche, il n'y a plus d'obligation de renouvellement semestriel dans ces mêmes centres. Après la mise en place du traitement par la gélule en relais de la forme sirop, le médecin primo-prescripteur adressera, le cas échéant, le patient à son médecin traitant avec une ordonnance de délégation de prescription. Cette ordonnance devra mentionner, avec l'accord du patient, les noms du médecin et du pharmacien.

Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) modifiés en accord avec l'Afssaps et la lettre d'information destinée aux patients sont joints à ce courrier.

Notification d'effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez.

De même, tout cas grave d'abus, de pharmacodépendance ou d'usage détourné doit faire l'objet d'une déclaration au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez.

Les coordonnées des CRPV et des CEIP sont disponibles sur le site de l'Afssaps (www.afssaps.fr) ou dans le Dictionnaire Vidal).

Pour toute information complémentaire, ou pour commander des blocs de documents d'information destinés aux patients, nous vous invitons à contacter les **Laboratoires Bouchara-Recordati** au 01 45 19 10 00 ou par mail (pv-infomed@bouchara-recordati.fr).

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, Cher Confrère, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Marie-Pierre CHARNAILLAT
Pharmacien Responsable

Dr Véronique MORRIS
Directeur Médical

Pièces jointes : Lettre d'information destinée aux patients
Mentions légales – Version 2011

Annexe n° 5 : fiche enquête OPPIDUM

		
<h3>Enquête n° 23</h3> <p>du lundi 3 au dimanche 30 octobre 2011</p>		

<p>Tampon du service (Adresse complète si possible)</p> <div style="border: 1px solid black; height: 80px; width: 100%;"></div>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cette enquête est strictement anonyme. ▪ Son objectif est de surveiller l'évolution de la consommation de psychotropes. Il est donc indispensable : <ul style="list-style-type: none"> ▶ de définir au mieux les produits : nom de la spécialité ou nom de la molécule pour les génériques ou nom du produit ▶ de limiter la recherche aux produits consommés DANS LA SEMAINE PRECEDENTE. <p style="text-align: center;">- Merci de votre participation -</p>
--	---

Données socio-économiques			
▶ Premier contact avec le patient	<input type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non	
▶ Age	___ ans	▶ Grossesse en cours	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
▶ Sexe	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	▶ Activité professionnelle	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
▶ Vie en couple	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	▶ Logement stable	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
▶ Enfant(s) à charge	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	▶ Ressources	
▶ Niveau d'étude		<input type="checkbox"/> Grande précarité	
<input type="checkbox"/> Primaire	<input type="checkbox"/> CAP / BEP	<input type="checkbox"/> Précarité avec compensation sociale	
<input type="checkbox"/> Lycée / BAC	<input type="checkbox"/> Supérieur	<input type="checkbox"/> Revenus réguliers	

Tabac et Alcool	
▶ Dépendance alcoolique	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
▶ Consommation de tabac	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
⇒ Si OUI, préciser le nombre de cigarettes fumées par jour :	
<input type="checkbox"/> 1-4	<input type="checkbox"/> 5-10 <input type="checkbox"/> 11-20 <input type="checkbox"/> > 20

Premiers produits psychotropes consommés [médicament ou autre, sauf tabac & alcool]	
▶ 1^{er} produit psychotrope consommé	▶ 1^{er} produit psychotrope ayant entraîné une dépendance
..... ⇒ A quel âge ? ___ ans ⇒ A quel âge ? ___ ans

TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES (TSO)
 Merci de préciser le **TSO CONSOMMÉ LA SEMAINE PRÉCÉDANT L'ENQUÊTE** (et non pas prescrit)
 Si switch la semaine précédant l'enquête, garder le TSO le plus ancien

① SPÉCIFIER LE TSO CONSOMMÉ

<p>► Protocole de substitution <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p> <p>⇒ Si « OUI », lequel ? (1 seule réponse)</p> <p align="center">↓ (Si NON : aller page suivante)</p> <p><input type="checkbox"/> Méthadone ⇒ Préciser la forme galénique : <input type="checkbox"/> sirop <input type="checkbox"/> inconnu/autre <input type="checkbox"/> gélule ⇒ Préciser :</p> <p><input type="checkbox"/> Buprénorphine haut-dosage [BHD]. ⇒ Préciser : <input type="checkbox"/> Inconnue <input type="checkbox"/> BHD générique. ⇒ Préciser : <input type="checkbox"/> BHD Arrow® <input type="checkbox"/> BHD Biogaran® <input type="checkbox"/> Subutex® <input type="checkbox"/> BHD Mylan® <input type="checkbox"/> BHD Sandoz® <input type="checkbox"/> BHD Teva® <input type="checkbox"/> GNR Inconnue</p> <p><input type="checkbox"/> Autre médicament ⇒ Préciser :</p>		<p>► Début de consommation</p> <p>① du TSO <u>actuellement</u> consommé</p> <p><input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines <input type="checkbox"/> Quelques mois <input type="checkbox"/> Quelques années. ⇒ Préciser l'année :</p> <p>② de la molécule (si date de début différente)**</p> <p><input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines <input type="checkbox"/> Quelques mois <input type="checkbox"/> Quelques années. ⇒ Préciser l'année :</p>
<p align="center">** Pour les sujets ayant consommé une autre spécialité de la même molécule avant celle consommée actuellement. (ex1 : Sujet consommant de la méthadone gélule depuis 2008 mais auparavant sous sirop depuis 2000 ; ex2 : Sujet sous BHD générique depuis 2007 mais auparavant sous Subutex® depuis 1998)</p>		
<p>► Protocole sous la responsabilité de :</p> <p><input type="checkbox"/> Votre centre <input type="checkbox"/> Autre centre spécialisé <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre structure ⇒ Préciser :</p>		

② DÉCRIRE SA CONSOMMATION

1 - TRAITEMENT DE SUBSTITUTION AUX OPIACES SOUS PROTOCOLE																															
Réservé	Réservé																														
<p>Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour</p> <p><input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Quotidienne ⇒ Si quotidien, préciser la posologie totale journalière (mg/j) =</p>																															
<p>► Voie(s) d'administration (plusieurs choix possibles)</p> <p><input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale <input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé) <input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé) <input type="checkbox"/> Intra veineuse <input type="checkbox"/> Autre ⇒ Préciser :</p>	<p>► Mode(s) d'obtention</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Principal (1 seul choix)</th> <th>Secondaire (plusieurs choix)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Vente libre (en pharmacie)</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Prescription médicale</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Prescripteurs multiples</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Fausse ordonnance</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Deal (acheté dans la rue)</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Donné</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Volé</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Internet</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Autre ⇒</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> </tbody> </table>		Principal (1 seul choix)	Secondaire (plusieurs choix)	Vente libre (en pharmacie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prescription médicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Prescripteurs multiples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fausse ordonnance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Deal (acheté dans la rue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Donné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Volé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Internet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Autre ⇒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Principal (1 seul choix)	Secondaire (plusieurs choix)																													
Vente libre (en pharmacie)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Prescription médicale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Prescripteurs multiples	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Fausse ordonnance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Deal (acheté dans la rue)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Donné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Volé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Internet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
Autre ⇒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																													
<p>► Augmentation de la dose depuis 6 mois</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>																															
<p>► Prise concomitante d'alcool (simultanée)</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non</p>																															
<p>► Effet recherché (1 seul choix)</p> <p><input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif</p>	<p>► Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique)</p> <p><input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté</p>																														
<p>► Commentaire</p>																															

4 - MEDICAMENT ou PRODUIT ILLICITE ou PRODUIT DE SUBSTITUTION ou AUTRE

Nom :		Forme galénique (Que pour les médicaments : cp, gélule, sirop, ampoule...):		Réservé
Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour				
<input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Quotidienne ⇒ Si médicament et quotidien : Préciser la posologie totale journalière (mg/j) = _____				
▶ Voie d'administration (Plusieurs choix possibles) <input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale <input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé) <input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé) <input type="checkbox"/> Intra veineuse <input type="checkbox"/> Autre. ⇒ Préciser : _____		▶ Début de consommation <input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines <input type="checkbox"/> Quelques mois <input type="checkbox"/> Quelques années ⇒ Préciser l'année de début : _____		▶ Mode(s) d'obtention principal (1 seul choix) secondaire (plusieurs choix)
▶ Augmentation de la dose depuis 6 mois <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Vente libre (en pharmacie) <input type="checkbox"/> Prescription médicale <input type="checkbox"/> Prescripteurs multiples <input type="checkbox"/> Fausse ordonnance <input type="checkbox"/> Deal (acheté dans la rue) <input type="checkbox"/> Donné <input type="checkbox"/> Volé <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> Autre ⇒ _____		
▶ Effet recherché (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif		▶ Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté		
▶ Prise concomitante d'alcool (simultanée) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		▶ Modalités d'usage (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Usage simple <input type="checkbox"/> Abus <input type="checkbox"/> Dépendance		
▶ Commentaire _____				

5 - MEDICAMENT ou PRODUIT ILLICITE ou PRODUIT DE SUBSTITUTION ou AUTRE

Nom :		Forme galénique (Que pour les médicaments : cp, gélule, sirop, ampoule...):		Réservé
Fréquence des prises et Quantité moyenne par jour				
<input type="checkbox"/> Occasionnelle <input type="checkbox"/> Hebdomadaire <input type="checkbox"/> Quotidienne ⇒ Si médicament et quotidien : Préciser la posologie totale journalière (mg/j) = _____				
▶ Voie d'administration (Plusieurs choix possibles) <input type="checkbox"/> Orale ou sublinguale <input type="checkbox"/> Inhalation (Fumé) <input type="checkbox"/> Nasale (Sniffé) <input type="checkbox"/> Intra veineuse <input type="checkbox"/> Autre. ⇒ Préciser : _____		▶ Début de consommation <input type="checkbox"/> Quelques jours ou quelques semaines <input type="checkbox"/> Quelques mois <input type="checkbox"/> Quelques années ⇒ Préciser l'année de début : _____		▶ Mode(s) d'obtention principal (1 seul choix) secondaire (plusieurs choix)
▶ Augmentation de la dose depuis 6 mois <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		<input type="checkbox"/> Vente libre (en pharmacie) <input type="checkbox"/> Prescription médicale <input type="checkbox"/> Prescripteurs multiples <input type="checkbox"/> Fausse ordonnance <input type="checkbox"/> Deal (acheté dans la rue) <input type="checkbox"/> Donné <input type="checkbox"/> Volé <input type="checkbox"/> Internet <input type="checkbox"/> Autre		
▶ Effet recherché (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Positif <input type="checkbox"/> Correcteur ou substitutif		▶ Symptômes de souffrance à l'arrêt du produit (morale, physique) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> N'a jamais arrêté		
▶ Prise concomitante d'alcool (simultanée) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		▶ Modalités d'usage (1 seul choix) <input type="checkbox"/> Usage simple <input type="checkbox"/> Abus <input type="checkbox"/> Dépendance		
▶ Commentaire _____				

Si plus de 4 substances signalées (avec ou sans TSO sous protocole), merci de prendre une autre fiche d'enquête.

Annexe n° 6 : Convention avec la Direction Régionale du Service Médical d'Alsace-Moselle



**CONVENTION ENTRE
LA DIRECTION REGIONALE DU SERVICE MÉDICAL ALSACE-MOSELLE
ET
Mademoiselle Caroline HAUMESSER**

Entre

La Direction Régionale du Service Médical de la région Alsace-Moselle
Représentée par Monsieur le Dr Gérard ESCANO, Médecin-conseil régional
18 rue Contades 67003 Strasbourg cedex

et

Mademoiselle Caroline HAUMESSER
14 rue des Vignes
57050 PLAPPEVILLE

IL A ETE CONVENU CE QUI SUIT :

Article 1

Le Service Médical de la région Alsace-Moselle s'engage à fournir des données à Melle Caroline HAUMESSER, pour sa thèse sur le «Traitement de substitution aux opiacés en Moselle – Etat des lieux – Données de l'Assurance maladie en 2010/2011», préparée avec le Docteur Valérie GIBAJA.

Article 2

Les données fournies par le Service médical sont agrégées et non nominatives, même indirectement.

Service Médical Alsace-Moselle – Direction régionale
18 rue Contades – CS 50106 Schiltigheim – 67003 Strasbourg Cedex
Tél : 03 88 19 77 19 – Fax : 03 88 19 77 29

Article 3

Melle Caroline HAUMESSER s'engage à utiliser ces données dans le seul cadre de cette étude en y citant la provenance et à fournir à la Direction Régionale du Service Médical de la région Alsace-Moselle un exemplaire de la thèse.

Une utilisation lucrative de ces données est interdite.

Article 4

Cette convention garantit :

- ✓ La traçabilité des données,
- ✓ La confidentialité des données,
- ✓ L'absence d'utilisation autre que scientifique et à fin de recherches ou de formation,
- ✓ Le respect des libertés individuelles,
- ✓ Les objectifs de l'organisme en matière de service public.

Elle s'inscrit dans le cadre de la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel, modifiant la loi « informatique et liberté » du 6 janvier 1978.

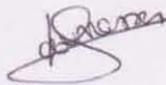
Article 5

La présente est conclue pour une durée d'un an à partir du 5 avril 2012.

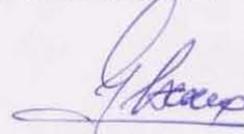
L'interruption est possible à tout moment après lettre d'information.

Fait à Strasbourg, en trois exemplaires, le 05/04/2012

Melle Caroline HAUMESSER



Dr Gérard ESCANO



Docteur Valérie GIBAJA



Service Médical Alsace-Moselle – Direction régionale
18 rue Contades – CS 50106 Schiltigheim – 67003 Strasbourg Cedex
Tél : 03 88 19 77 19 – Fax : 03 88 19 77 29

Annexe n° 7 : dénombrement par arrondissement de la population du Régime Général et Section Locale Mutualiste de Moselle en mars 2012

Arrondissement	Population protégée du Régime Général et Section Locale Mutualiste
Boulay-Moselle	66 854
Château-Salins	24 180
Forbach	134 178
Metz-Campagne	192 625
Sarrebourg	53 937
Sarreguemines	85 563
Thionville-Est	129 270
Thionville-Ouest	114 721
Metz-Ville	107 265

(Source : données issues des bases de l'Assurance Maladie, SIAM – Erasme)

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 20/06/2012

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

présenté par HAUMESSER Caroline

Sujet : TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION AUX
OPIACES EN MOSELLE : ETAT DES LIEUX.
ANALYSE DES DONNEES DE L'ASSURANCE MALADIE
EN 2010 ET 2011.

Jury :

Président : Mr FERRARI Luc
Directeur : Mme GIBAJA Valérie

Juges : Mr ALBERTINI Gérald
Mr DOERPER Sébastien

Vu,

Nancy, le 15 Mai 2012

Le Président du Jury

Le Directeur de Thèse



M. L. Ferrari



Mme V. Gibaja

Vu et approuvé,

Nancy, le 22 MAI 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l' Université de Lorraine,



Vu,

Nancy, le 31.05.2012

L'Administrateur Provisoire de l'UDL,
le Président de l'UDL.

~~Jean-Pierre FINANCE~~
P. MUTZENHART



N° d'enregistrement : 3978

N° d'identification :

TITRE

Traitements de substitution aux opiacés en Moselle :
Etat des lieux.
Analyse des données de l'Assurance Maladie en 2010 et 2011.

Thèse soutenue le 20 juin 2012

Par Caroline HAUMESSER

RESUME :

Depuis les années 1996, deux médicaments de substitution aux opiacés ont obtenu leur autorisations de mise sur le marché : la buprénorphine haut dosage et la méthadone. Ces autorisations de mise sur le marché ont permis une diminution de la mortalité par overdose, une amélioration de l'accès aux soins et des conditions de vie des toxicomanes ainsi qu'une réduction de la transmission virale.

Quinze ans après l'apparition de ces nouvelles possibilités de traitement, nous nous sommes intéressés au profil des patients sous médicaments de substitution aux opiacés en région Lorraine et plus particulièrement en Moselle.

Grâce à une collaboration avec l'Assurance Maladie, nous avons analysé les données de remboursement des médicaments de substitution aux opiacés en Moselle, pour les premiers semestres 2010 et 2011.

Le nombre de patients sous traitement de substitution en Moselle en 2011 était de 2905 patients sous buprénorphine haut dosage et de 988 patients sous méthadone toutes formes confondues.

L'analyse a permis d'établir un profil de patient sensiblement identique aux études publiées dans la littérature, concernant notamment l'âge du patient, la prévalence des traitements de substitution ou encore le sex-ratio. La problématique du détournement a également été abordée. Nos travaux ont par ailleurs mis en évidence des disparités entre les différents arrondissements mosellans, en particulier en terme de répartition géographique des patients.

Un suivi à long terme combinant les données de remboursements et les données médicales permettrait une évaluation complète de l'impact de ces traitements, alors que de nouveaux médicaments de substitution comme la Suboxone® font leur apparition.

MOTS CLES : OPIACES SUBSTITUTION BUPRENORPHINE METHADONE REMBOURSEMENT ASSURANCE MALADIE

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme GIBAJA Valérie	CEIP-A	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input type="checkbox"/> Thème <input checked="" type="checkbox"/>

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
③ – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
⑥ – Pratique professionnelle