



HAL
open science

Le mésusage du médicament de substitution : un frein à la pratique de l'addictologie par les médecins généralistes libéraux ? : revue de la littérature

Pierre Bertrand

► To cite this version:

Pierre Bertrand. Le mésusage du médicament de substitution : un frein à la pratique de l'addictologie par les médecins généralistes libéraux ? : revue de la littérature. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932228

HAL Id: hal-01932228

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932228>

Submitted on 23 Nov 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>

2017

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Pierre BERTRAND

le 15 novembre 2017

**Le mésusage du médicament de substitution :
un frein à la pratique de l'addictologie
par les médecins généralistes libéraux ?
- Revue de la littérature -**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Paolo DI PATRIZIO

Président

M. le Professeur François PAILLE

Juge

M. le Professeur Raymund SCHWAN

Juge

M. le Docteur Pascal BOUCHÉ

Juge



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen

Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Asseseurs :

Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACÈS : Dr Mathias POUSSEL

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====
DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====
PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY
Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE
Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER
Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT
Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT
Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Jean-Claude MARCHAL
Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER
Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL

Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ
Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET
Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====
PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET
Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET - Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS
Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS
(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON
Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur François MARCHAL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^{ème} sous-section : (*Réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; addictologie*)

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3^{ème} sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^{ème} sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Docteure Chantal KOHLER

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

3^{ème} sous-section : (*Médecine générale*)

Docteure Elisabeth STEYER

54^{ème} Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^{ème} Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS
(1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Paolo DI PATRIZIO,

*Professeur des Universités de Médecine Générale
Directeur du Département de Médecine Générale de Nancy*

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail.

Nous vous remercions sincèrement pour l'intérêt que vous y avez porté et pour l'ensemble de vos conseils avisés. Votre enseignement et votre rigueur nous ont permis de progresser.

Veillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre plus grand respect.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur François PAILLE,

Professeur des Universités de Thérapeutique et d'Addictologie

Nous sommes honorés de votre présence parmi les membres de ce jury.

Nous apprécions votre intérêt pour ce travail.

Veillez recevoir l'expression de notre grand respect et de nos sincères remerciements.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Raymund SCHWAN,

Professeur des Universités de Psychiatrie d'Adultes et d'Addictologie

Nous sommes honorés de votre présence parmi les membres de ce jury.

Nous apprécions votre intérêt pour ce travail.

Veillez recevoir l'expression de notre grand respect et de nos sincères remerciements.

À notre Juge et Directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Pascal BOUCHÉ,

Docteur en Médecine Générale

Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Vous êtes à l'origine de ce projet et nous vous sommes profondément reconnaissants de l'avoir dirigé. Nous vous remercions pour la confiance que vous avez bien voulu nous accorder.

Nous tenons également à vous remercier pour votre riche enseignement, vos phrases percutantes, votre encadrement et votre gentillesse dont vous nous avez fait toujours bénéficier durant notre stage dans votre cabinet et lors de l'encadrement de notre mémoire.

Pour votre enthousiasme, votre disponibilité, votre rigueur et avec toute notre amitié, recevez ici l'expression de notre sincère gratitude et respect.

À tous les médecins qui ont contribué à ma formation en Médecine Générale, en particulier,

Madame le Docteur Jocelyne LOUYOT,

J'ai passé un formidable semestre à vos côtés. Je vous remercie pour l'ensemble de vos enseignements qui m'ont permis de progresser, tant sur le plan professionnel que personnel. Je n'oublie pas votre bonne humeur malgré les épreuves, votre écoute, vos conseils avisés. Avec toute ma sincère amitié et l'immense gratitude que j'ai à votre égard. C'est toujours un immense plaisir que de vous revoir.

Monsieur le Docteur Bernard LIZON,

Témoin de mes premiers pas d'interne, je vous remercie de votre enseignement et de vos bienveillance. Je garde un souvenir attendri de mon passage à Freyming-Merlebach.

Madame le Docteur Sanziana CORHUT,

Mon passage au CHU en onco-pneumologie fut riche d'expériences. Grâce à ta bienveillance, ton humanité mais également ta rigueur, j'ai le sentiment d'avoir grandi. Je te suis particulièrement reconnaissant.

Madame le Docteur Sophie HILPERT,

Un immense merci pour cette incroyable expérience dans le monde carcéral et en médecine légale. Pour ces autopsies, ces expertises, ces procès auxquels vous m'avez fait participer et pour m'avoir fait découvrir l'addictologie. Je suis heureux d'avoir partagé un semestre à vos côtés.

Madame le Docteur Odile KUSY,

Vous avez également contribué à mon attrait pour l'addictologie. Je vous suis reconnaissant pour votre enseignement et votre gentillesse.

Madame le Docteur Eliane ABRAHAM,

Un grand merci pour votre riche enseignement, votre passion de la médecine, votre rigueur et votre bienveillance lors de mes dernières semaines d'externat. Je vous suis également reconnaissant pour votre soutien à l'Ordre des Médecins.

À tous les médecins qui m'ont fait confiance et que j'ai remplacé, en particulier,

Monsieur le Docteur Pierre-Yves BARBIER et Monsieur le Docteur Vincent HEIM,

Travailler à Ban-de-Laveline pendant presque 2 ans fut vraiment épanouissant et dépaysant. Je suis honoré d'avoir pratiqué la médecine rurale à vos côtés. Encore merci pour la grande confiance que vous avez témoigné à mon égard. Avec toute mon amitié.

Madame le Docteur Elisabeth CHRISTOL et Madame le Docteur Magali TABARDEL,

Vous savez l'admiration que j'ai à votre égard et le grand plaisir que j'ai eu à travailler à vos côtés à Marseillan. Le cabinet va me manquer. Merci de pratiquer la médecine de la façon dont vous le faite. Avec toute ma sincère amitié.

Monsieur le Docteur Pierre DORIDAN,

Tu as la palme d'or du cabinet avec la vue la plus magnifique qui soit. Je penserai à Saint-Pierre-La-Mer avec grande nostalgie. Encore un grand merci pour ta confiance.

Monsieur le Docteur Bernard LEHUCHER,

Merci pour ta confiance pendant tous ces remplacements.

À l'ensemble de l'équipe médicale, paramédicale, sociale, administrative et technique du SSR le Château de Baccarat, en particulier,

Monsieur le Président Daniel CILLA, Madame le Docteur Catherine DURANDEL, Madame le Docteur Sylvie CHANTRAINE, Mesdames Annick JACQUES, Véronique THIERY, Joy TISSERAND et Anne HENRY,

Un grand merci pour votre grande confiance, votre accueil et votre bienveillance. C'est toujours un immense plaisir que de retrouver régulièrement la vie au Château pour des remplacements. Nous avons toujours su nous soutenir, que ce soit lors de la certification, ou lors des coups durs. Je vous suis tellement reconnaissant de m'avoir si bien intégré dans votre famille.

À ma famille, en particulier,

À mes parents, Corinne et Christian,

Pour toute l'affection que vous me donnez, pour l'infinie confiance que vous me témoignez quotidiennement, pour le soutien inébranlable que vous m'offrez, quelque soit mes choix, une immense gratitude. Merci d'être les parents que vous êtes, merci d'être là à chacun de mes pas et merci d'avoir toujours cru en moi. Vous savez la fierté que j'éprouve d'être votre fils. Avec tout mon amour.

À ma sœur Marie et à Nicolas,

Petite sœur devient grande et s'émancipe. Je te souhaite la plus belle des vies et le plus beau des succès dans la voie que tu as choisie. Je suis fier de toi. Nous serons toujours là l'un pour l'autre. Merci d'être amoureuse de Nicolas, mon désormais petit frère. Avec tout mon amour.

À mes grands-parents Jacqueline et Yves,

Je sais votre fierté, mais également vos regrets à l'idée de ne pas être présents lors de ma soutenance. Les événements récents ont bousculé nos projets. Mais je serai guidé par vos pensées les plus aimantes. Merci pour votre tendresse et votre si grande bienveillance. Avec tout mon amour.

À mon oncle et parrain Antoine,

Tu es de ceux qui poussent à l'introspection, à la réflexion. Tu es souvent incompris ; la vie t'a souvent malmené. Mais tu as toujours été un parrain en or. Heureux de te retrouver sur les rives de Seine.

À mon oncle Michel et à Géraldine,

La vie nous a souvent tenu éloignés, et même si je repars après ces deux années passées à vos côtés, le Bassin de Thau sera toujours un refuge, ma terre.

À mon cousin Thomas, et à Pauline,

Il fallait bien un kinésithérapeute dans la famille ! Fier d'avoir un cousin comme toi.

À ma marraine Anne et à Philippe,

Depuis 32 ans, j'ai la chance de bénéficier de ton soutien et de ta tendresse. Je regrette déjà toutes nos soirées narbonnaises, entre deux journées de déplacements à Saint-Pierre ou à Fleury. Mais c'est pour mieux nous retrouver sur les cimes enneigées.

À Arnaud,

Je serai laconique. Je sais que c'est ce que tu préfères.
Alors tout simplement : à tous ces projets fous.

Enfin,

À mes grands-parents Camille et Robert, à qui je dédie cette thèse,

Je sais à quel point vous auriez été fiers aujourd'hui. La vie en a décidé autrement. Je suis sûr que de là où vous vous trouvez, vous continuez de me guider et de m'apporter votre tendre bienveillance. « Mon père m'a fait faire un pistolet. Pour aller à la chasse aux oiseaux gris. Le premier que je tire, j'ai mal visé [...] ». Vous me manquez tant. Avec tout mon éternel amour.

À mes amis, en particulier,

À ma chère Abélia, à Yohann et à la princesse Charlotte,

Quelques années plus tard, à mon tour de te témoigner ma profonde, très sincère et fraternelle amitié. Tu fais partie des indispensables. Continuons d'être présents l'un pour l'autre. Merci pour ta douce rêverie, pour ta sensibilité, pour nos chipoteries, pour toutes nos pérégrinations et merci d'avoir épousé Yohann, tu as trouvé un mari, et j'y ai gagné un grand ami. À toutes nos futures épopées.

À ma chère Géraldine, à Simon, à ma filleule Capucine et à Gaspard,

Tu as réussi à soutenir ta thèse avant moi. Je te succède quelques mois après. À mon tour de te témoigner ma profonde, très sincère et fraternelle amitié. Nous avons toujours eu grande confiance et bienveillance l'un envers l'autre. Toi et Simon m'avez confié une grande responsabilité : être parrain ; cela me remplit de joie. Je garde également le précieux souvenir de ce temps suspendu en Nouvelle-Calédonie. Il me tarde que nous puissions repartir tous ensemble.

À mes chers amis bisontins, Clément, Anne-Cécile et leur grand gaillard Maxime,

Quel nez avons-nous eu de choisir Freyming-Merlebach comme premier terrain de stage ! Certaines rencontres sont des évidences et même si nous nous sommes un peu éparpillés aux quatre coins de la France, c'est toujours un immense plaisir que d'organiser de nouvelles virées ensemble. Vive la via ferrata !

À Charlotte, Gregory et Martin,

Nous nous voyons peu, mais nous gardons cette tendre bienveillance l'un envers l'autre. Je sais que ni la distance, ni le temps n'auront d'impact sur notre amitié. Tu me fais toujours rire. Je suis heureux de te voir épanouie dans ta vie de maman.

À Mathilde et Dartagnan,

Mariée en douce, bientôt maman, la vie file à toute allure. J'espère que nous aurons plaisir à nous voir plus souvent.

À Géraldine et Jean-Gabriel,

Ma « plus vieille amie » de Nancy, comme je prends plaisir à dire. Alors oui, les nouvelles sont rares. Mais à chacune de nos retrouvailles, notre amitié est toujours bien présente, et ce, malgré le temps qui passe.

À Xavier,

Tu quittes le navire nancéien pour de nouvelles aventures luxembourgeoises, qui j'en suis certain, seront exaltantes. Merci pour ton humour, ton écoute, tes prises de position choc. Merci pour cette longue et belle amitié.

À Antoine L.S.,

Ta curiosité insatiable, ton humour, ta culture, ta gentillesse, et ton engagement m'inspirent. Tu es le plus grand « maire-géologue » que Nancy ait pu connaître. Merci pour ces 15 ans d'amitié.

À mes amies de toujours, les parisiennes, Émilie et Caroline,

Depuis la 6ème, la team EmiCaroPier est au top. Émilie, quelle joie de te retrouver à Paris. Caroline, Londres, Luxembourg, j'ai parfois du mal à te suivre. Nous nous voyons peu, mais nos aventures m'amuse toujours autant.

À Amélie, Johann et Lise,

Voilà quelques années que nous ne nous sommes pas vus, mais j'ai grand plaisir à te retrouver à Paris, toi mon amie-voisine de toujours. Hâte de rencontrer ta jolie famille.

À ma chère professeure de musique, Mme Jeanne-Marie Carré de Malberck,

Merci de m'avoir transmis votre passion de la musique. Vos cours me manquent tant. Je pense beaucoup à vous : votre piano, désormais chez moi, me rappelle quotidiennement votre beau souvenir.

À Antoine D.,

Hâte de venir t'écouter sur la scène d'un zénith ! À toutes ces futures virées.

À toute la bande montpelliéraine : Matthieu, Romain, Olivier, Antoine, Alex, Nicolas,

J'ai retrouvé une « seconde jeunesse » pendant ces 2 ans en Occitanie au fil de tous nos périples. J'aurai toujours grand plaisir à prendre le TGV pour venir prendre un bol d'air méditerranéen.

À Guylaine, secrétaire du Docteur Pierre DORIDAN,

Merci pour tout. Pour ta gentillesse, ta disponibilité. Nos discussions et déjeuners me manqueront.

Mais également à **Damien**, car tu m'as fait grandir, à **Hélène, Clément et Joseph**, car nos débriefings sont toujours instructifs, à **Laurent et Yoann**, pour nos brunchs et nos virées luxembourgeoises, à **Baptiste**, car tu m'amuses, à **Julien Le Meilleur Pâtissier**, car tu nous régales et à **Will** pour ta grande sincérité et sensibilité.

À tous les patients qui m'ont accordé leur confiance et qui confirment quotidiennement ma vocation de la médecine.

Enfin, à tous ceux que j'ai oublié. J'espère que vous me pardonneriez.

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

BDSP : Banque de Données en Santé Publique

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

CEIP-A : Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance

CFES : Comité Français d'Éducation pour la Santé

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

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

CSST : Centres Spécialisés de Soins aux Toxicomanes

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales

DRAMES (enquête) : Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments Et de Substances

ECN : Epreuves Classantes Nationales

ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense

EQUATOR : audit Européen de la QUALité du Traitement aux Opioides

FFA : Fédération Française d'Addictologie

HAS : Haute Autorité de Santé

IMPROVE : Poverty Reduction in Europe : Social Policy and Innovation

INPES : Institut National de Prévention et Education pour la Santé

MeSH : Medical Subject Headings

MILDECA : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue Et les Conduites Addictives

ODICER : Observatoire des Drogues pour l'Information sur les Comportements En Région

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPEMA : Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire

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

ORL 1 et 2 : Opioides Récepteurs Like

OSIAP : Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

SFTA : Société Française de Toxicologie Analytique

SIDA : Syndrome d'ImmunoDéficiency Acquis

SUDOC : Système Universitaire de DOCumentation

TSO : Traitement de Substitution aux Opiacés

VIH : Virus de l'Immunodéficiency Humaine

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	23
PREMIÈRE PARTIE : CONTEXTUALISATION SCIENTIFIQUE	25
I. <u>DEFINITIONS</u>	25
II. <u>ETAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES EN FRANCE</u>	28
A. L'ENQUETE ESCAPAD.....	28
1. <i>Tabac, alcool, cannabis</i>	28
2. <i>Autres substances illicites</i>	28
B. LES BAROMETRES SANTE DE L'INPES.....	29
1. <i>Tabac alcool, cannabis</i>	30
2. <i>Autres substances illicites</i>	31
C. CONSOMMATIONS REGIONALES, DONT LA LORRAINE	32
III. <u>HEROÏNE</u>	34
A. DEFINITION ET PHARMACOLOGIE	34
B. LES MODES DE CONSOMMATION.....	35
C. HISTOIRE ET ORIGINE.....	35
D. QUELS SONT LES EFFETS ET LES RISQUES DE SA CONSOMMATION.....	37
1. <i>Les effets immédiats</i>	37
2. <i>Les effets à plus long terme</i>	38
3. <i>L'infection, un risque secondaire à l'injection</i>	39
a. <i>Les Sources des infections</i>	39
b. <i>Les infections</i>	40
4. <i>Les risques non infectieux liés aux injections</i>	41
5. <i>Les troubles psychiatriques et la consommation de stupéfiants</i>	42
E. DEPENDANCES, TOLERANCE ET MANQUE	42
F. SURDOSAGE.....	42
G. ÉPIDEMIOLOGIE.....	44
H. LE TRAFIC D'HEROÏNE	45
1. <i>La French Connection</i>	45
2. <i>Le trafic des années 2000-2010</i>	45
3. <i>Une héroïne pas très pure</i>	46
4. <i>Tarifs</i>	46
IV. <u>LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION</u>	48
A. CONTEXTE	48
B. LES DIFFERENTS TRAITEMENTS EXISTANTS	49
1. <i>Subutex®-buprénorphine</i>	49

a.	<i>Histoire de la buprénorphine</i>	49
b.	<i>Formes disponibles</i>	50
c.	<i>Pharmacodynamique et pharmacocinétique</i>	50
d.	<i>Prescription</i>	51
e.	<i>Posologies</i>	52
f.	<i>Contre-indications</i>	52
2.	<i>Méthadone</i>	52
a.	<i>Histoire de la méthadone</i>	52
b.	<i>Formes disponibles</i>	53
c.	<i>Pharmacodynamique et pharmacocinétique</i>	53
d.	<i>Prescription</i>	54
e.	<i>Posologies</i>	55
f.	<i>Contre-indications</i>	55
3.	<i>Suboxone® : buprénorphine/naloxone</i>	55
C.	MORTALITE AVEC LES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION	56
D.	PRESCRIPTION ET EPIDEMIOLOGIE	56
1.	<i>Etat des lieux de la prescription des différents traitements</i>	56
a.	<i>En médecine de ville</i>	56
b.	<i>En structure spécialisée</i>	58
2.	<i>Introduction, maintien et posologies des traitements</i>	58
3.	<i>Caractéristiques des patients sous traitement de substitution</i>	59
E.	ETAT DES LIEUX DU TRAFIC DES TRAITEMENTS DE SUBSTITUTION	60
1.	<i>Aspects juridiques</i>	60
2.	<i>Détail des médicaments détournés et tarifs pratiqués</i>	61
a.	<i>Population de gardés à vue à Paris</i>	61
b.	<i>Expérience personnelle</i>	62
c.	<i>OFDT</i>	62
d.	<i>Magazine l'Express</i>	62
3.	<i>Le trafic de traitements de substitution</i>	63
a.	<i>Les médecins, dealers malgré eux</i>	63
b.	<i>Evaluation du détournement des médicaments psychoactifs</i>	63
c.	<i>Le Subutex®, liste I ou stupéfiant ?</i>	64
F.	LE MESUSAGE.....	65
V.	<u>STIGMATISATION DES PATIENTS TOXICOMANES</u>	66
A.	DANS LA POPULATION GENERALE.....	66
B.	CHEZ LES MEDECINS : L'ADDICTOPHOBIE.....	66
	DEUXIÈME PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE	68
I.	<u>INTRODUCTION</u>	68
II.	<u>METHODES</u>	68
A.	OBJECTIF DE L'ETUDE.....	68
B.	UNE REVUE DE LA LITTERATURE EN ACCORD AVEC LE MODELE PRISMA.....	68

C.	UNE QUESTION CLAIRE ET DEFINIE	69
D.	UNE RECHERCHE DOCUMENTAIRE EXHAUSTIVE	70
	1. Recherche de publications officielles.....	70
	a. Bases de données.....	70
	b. Stratégies de recherche bibliographique.....	71
	2. Recherche de la littérature grise.....	73
E.	DES CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	76
F.	DEROULEMENT DE LA PROCEDURE DE RECRUTEMENT DES ARTICLES.....	76
	1. Recherche initiale	76
	a. Interrogation des bases de données à partir des équations.....	76
	b. Sélection des articles sur lecture du titre et/ou du résumé.....	77
	c. Phase de dédoublonnage	77
	d. Sélection des articles sur lecture texte intégral.....	77
	2. Recherche secondaire	77
	a. Sélection des articles sur référencements bibliographiques.....	77
	b. Phase de dédoublonnage	77
	c. Sélection des articles sur lecture du résumé/du texte intégral	77
G.	EXTRACTION DES DONNEES	78
III.	<u>RESULTATS</u>	79
A.	PERIODE DE RECRUTEMENT	79
B.	SELECTIONS DES DOCUMENTS	79
	1. Recrutement à partir des équations de recherche : recherche initiale	79
	1.1 Les 5 bases de données officielles	79
	a. Interrogation des 5 bases de données à partir des mots clés retenus et sélection initiale des articles	79
	b. Sélection des articles sur lecture de titre et/ou résumé.....	84
	c. Phase de dédoublonnage	84
	d. Sélection des articles sur lecture du texte intégral	84
	e. Diagramme de flux.....	88
	1.2 La littérature grise	89
	a. Interrogation des 8 bases de données à partir des mots clés retenus et sélection initiale des articles	89
	b. Sélection des articles sur lecture du titre et/ou résumé	91
	c. Phase de dédoublonnage	91
	d. Sélection des articles sur lecture du texte intégral	92
	e. Diagramme de flux.....	93
	2. Recrutement à partir des référencements bibliographiques : recherche secondaire.....	94
	2.1 Sélection des articles sur référencement bibliographique	94
	2.2 Phase de dédoublonnage.....	94
	a. A partir des articles sélectionnés sur les bases de données officielles....	95
	b. A partir des articles sélectionnés sur la littérature grise	95
	2.3 Sélection des articles sur lecture du texte intégral.....	95
	2.4 Diagrammes de flux.....	97
C.	EXTRACTION DES DONNEES	99

1. Lecture analytique de l'étude 1.....	100
2. Lecture analytique de l'étude 2.....	102
3. Lecture analytique de l'étude 3.....	106
4. Lecture analytique de l'étude 4.....	108
5. Lecture analytique de l'étude 5.....	111
6. Lecture analytique de l'étude 6.....	115
7. Lecture analytique de l'étude 7.....	118
8. Lecture analytique de l'étude 8.....	120
9. Lecture analytique de l'étude 9.....	123
10. Lecture analytique de l'étude 10.....	128
IV. DISCUSSION	131
A. LE MESUSAGE DU POINT DE VUE DES MEDECINS, UNE THEMATIQUE FINALEMENT PEU ETUDIEE	131
B. LE MESUSAGE, MAIS QUELLE EN EST SA DEFINITION ?	132
1. Les différentes définitions trouvées dans notre revue de la littérature	132
2. Synthèse des données et définition du mésusage.....	133
2.1 Usages non conformes au point de vue médical	134
a. Mode d'administration.....	134
b. Mauvais dosage.....	135
c. Fractionnement de la prise	136
d. Irrégularité de la prise	137
e. Changement de finalité.....	137
f. Nomadisme médical	138
g. Polyconsommation	139
2.2 Mode d'obtention hors prescription.....	140
2.3 Conséquences du mésusage.....	142
a. Dépendance.....	142
b. Dommages intercurrents.....	142
3. Quels sont les facteurs favorisant le mésusage ?	143
4. Mais quels patients sont concernés par le mésusage ?	146
C. LES AUTRES CAUSES DE L'ADDICTOPHOBIE.....	146
D. AU FINAL, LE MESUSAGE EST-IL BIEN UN FREIN A LA PRATIQUE DE L'ADDICTOLOGIE PAR LES MEDECINS GENERALISTES ?	147
E. FORCES ET LIMITES DE NOTRE TRAVAIL.....	148
1. Les forces de notre travail.....	148
2. Les limites de notre travail	148
a. Biais de sélection.....	148
b. Biais de recueil des données	149
c. Biais d'analyse des données.....	149
CONCLUSION	150
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	152
ANNEXES	159
ANNEXE 1	159
ANNEXE 2	161

INTRODUCTION

La consommation de drogue, et notamment d'héroïne, est un fléau qui s'étend inexorablement à l'échelle mondiale. Elle est alimentée par un réseau bien organisé, et les recettes qu'elle engendre assurent pérennité à de nombreuses mafias. Sa forte disponibilité repose notamment sur l'essor des réseaux d'usagers-revendeurs qui s'approvisionnent dans les pays limitrophes de la France.

Paradoxalement, grâce aux progrès de la médecine et notamment avec la commercialisation légale des traitements de substitution (Méthadone® depuis 1995, Subutex® depuis 1996), la toxicomanie se soigne un peu mieux, et quand elle ne guérit pas, elle constitue une maladie chronique qui nécessite une prise en charge dans la durée.

Les toxicomanes sont suivis médicalement, soit dans des centres d'accompagnement, soit dans des services hospitaliers d'addictologie, soit directement par les médecins généralistes libéraux.

La médecine générale, spécialité clinique orientée vers les soins primaires, couvre un vaste champ d'activités déterminées par les besoins et demandes du patient, dont l'addictologie. Les problèmes rencontrés et les questions posées chez les médecins généralistes sont extrêmement variés. Et une grande partie des questions concerne la thérapeutique. En effet, parmi les actes essentiels de l'échange médecin-patient figure la prescription thérapeutique.

Tout un chacun connaît l'importance d'une bonne compréhension du traitement par le patient, de son adhésion au projet thérapeutique proposé et plus globalement de son observance à cette prescription. Et parmi ces phénomènes, la problématique du mésusage n'est pas à négliger.

Cette notion de mésusage est très souvent évoquée dans un contexte particulier de prescription de certaines classes médicamenteuses telles que les traitements de substitution aux opiacés, la codéine, la morphine ou encore les benzodiazépines. On ne parle jamais de mésusage d'un traitement pour le diabète ou pour l'insuffisance cardiaque, sauf dans le contexte d'une intoxication médicamenteuse volontaire.

Dans mon expérience, les représentations du médecin prescripteur concernant le mésusage vont influencer la relation thérapeutique entre lui et son patient toxicomane et induire un réel impact sur le parcours de soins et ses chances de guérison. En effet, bon nombre de ces patients sont victimes d'une stigmatisation péjorative allant parfois jusqu'au refus de son suivi. On peut parler de « toxicophobie » ou d'« addictophobie » de la part de ces soignants qui refusent la prise en charge de ces malades. Or, la médecine générale est une discipline qui, comme son nom l'indique, se doit de prendre en charge tout type de patient pouvant présenter tous types de pathologies.

Sur le plan légal, un médecin n'est pas tenu d'accepter tout patient. En effet, d'après l'article R4127-47 du Code de Santé Publique, « *Hors le cas d'urgence et celui où il manquerait à ses devoirs d'humanité, un médecin a le droit de refuser ses soins pour des raisons professionnelles ou personnelles.* » (1)

De nombreuses études ont évalué les pratiques avec pléthore de statistiques sur la consommation, leurs modalités ou encore sur les risques pour notre organisme ; mais très peu de travaux ont été

faits spécifiquement sur les représentations des médecins vis à vis des patients toxicomanes.

Cette thèse a ainsi pour projet de comprendre si les médecins généralistes ont une juste représentation du mésusage et si ce mésusage est un frein à la pratique de l'addictologie.

Pour ce faire, une première partie sera consacrée à une contextualisation scientifique avec un recueil de données épidémiologiques, une définition complète de l'héroïne, de son trafic et de sa consommation et une description des traitements substitutifs existants et de leur détournement/mésusage.

Les données sur le mésusage existent mais sont éparses. Ainsi, pour les rassembler, nous avons choisi la méthode de la revue de la littérature. La deuxième partie de cette thèse présentera donc ce travail afin de définir au mieux le mésusage et si ce mésusage est un frein à la pratique de l'addictologie.

PREMIÈRE PARTIE : CONTEXTUALISATION SCIENTIFIQUE

I. Définitions :

- Drogue :

D'après le Larousse, une drogue est une substance psychotrope naturelle ou synthétique, généralement nuisible pour la santé, susceptible de provoquer une toxicomanie et consommée en dehors d'une prescription médicale.

- Toxicomanie :

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la définition stricte de la toxicomanie correspond à quatre éléments :

1. une envie irréprouvable de consommer le produit ;
2. une tendance à augmenter les doses ;
3. une dépendance psychologique et parfois physique ;
4. des conséquences néfastes sur la vie quotidienne (émotives, sociales, économiques).

- Substance psychoactive :

Une substance psychoactive s'entend d'une substance qui, lorsqu'elle est ingérée ou administrée, altère les processus mentaux, comme les fonctions cognitives ou l'affect.

- Opiacés :

Les opiacés constituent une famille de produits obtenus à partir de l'opium, produit sédatif d'origine naturelle provenant de cultures de pavot. Une de leurs caractéristiques majeures est leur capacité à induire une dépendance psychique et physique.

Il existe plusieurs classes :

- Les drogues dérivées : morphine, héroïne
- Les substituts synthétiques : buprénorphine, méthadone
- Les traitements analgésiques : codéine, morphine, fentanyl

- Dépendance :

D'après le CIM-10 défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la dépendance est l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

Les critères d'une dépendance à une substance sont les suivants :

- Désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive malgré les efforts infructueux pour contrôler ou diminuer l'utilisation de celle-ci ;
- Signe de sevrage ou syndrome de manque quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive ;
- 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 ;
- Abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts (réduction des activités professionnelles, de loisir, sociales, créatives ...) au profit de l'utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets ;
- Poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives physiques (par exemple, une atteinte hépatique due à des excès alcooliques ou au VHC par injection d'héroïne) et/ou psychiques (par exemple, un épisode dépressif après une consommation importante).

Au moins trois de ces critères doivent être présents chez le patient pour dire qu'il est dépendant à une substance. (2)

- Addiction :

L'addiction est une affection cérébrale chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. Les addictions concernent :

- le tabac (nicotine),
- l'alcool,
- le cannabis,
- les opiacés (héroïne, morphine),
- la cocaïne,
- les amphétamines.

Parmi les addictions sans substance, le jeu pathologique (jeux de hasard et d'argent) est le seul cliniquement reconnu comme une dépendance dans les classifications diagnostiques internationales telles que le DSM5 ou le CIM10. (3)

- Syndrome de sevrage :

D'après le CIM10 défini par l'OMS, il s'agit d'un ensemble de symptômes dont la gravité est variable et survient lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la nature et de la dose de la substance consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation.

Le syndrome de sevrage aux opiacés se caractérise par des tremblements, une anxiété, une agitation, voire une dépression et s'accompagne de nausées, d'un état de malaise, de rhinorrhée,

de larmoiements, de douleurs musculaires, de frissons, et sous 24 à 48 heures, de crampes musculaires et abdominales. Le comportement de recherche compulsive est très marqué et persiste après la diminution des symptômes physiques. (4)

Pour l'héroïne, il est admis que le syndrome de sevrage se manifeste entre 8 et 12 heures après la dernière prise. Pour la codéine, ce délai serait d'environ 24 heures, alors que pour la méthadone, il est estimé autour de 72 heures (sa durée d'action étant de 36 à 48h – source VIDAL).

II. État des lieux de la consommation de substances psychoactives en France :

A. L'enquête ESCAPAD

Depuis 2000, l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT) interroge régulièrement, avec le soutien de la Direction du Service National, les jeunes Français lors de la Journée défense et citoyenneté (ex Journée d'Appel de Préparation à la Défense). Cette enquête, dite ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'Appel de Préparation À la Défense), porte sur la santé de ces jeunes garçons et jeunes filles âgés de 17 ans, ainsi que sur leurs consommations de produits psychoactifs. Cette étude, se centrant sur la fin de l'adolescence, permet de mieux connaître les habitudes de ces jeunes personnes lors de cette période cruciale pour les comportements.

Ainsi, du 17 au 21 mars 2014 s'est déroulée en France la huitième enquête ESCAPAD dans tous les centres actifs sur la période, au cours de laquelle 26 351 adolescents de nationalité française ont été invités à répondre à un questionnaire anonyme à propos de leur santé et de leur consommation de substances psychoactives. (5)

1. Tabac, alcool, cannabis

Sans surprise, les 3 substances les plus consommées par les adolescents depuis 2000 sont l'alcool et la cigarette ; vient ensuite le cannabis, premier produit illicite chez les jeunes consommateurs.

D'après l'étude de 2014, 9 adolescents de 17 ans sur 10 ont déjà bu de l'alcool (89,3 %), 7 sur 10 ont déjà fumé une cigarette (68,4 %) et un peu moins de 5 sur 10 ont fumé du cannabis au cours de leur vie (47,8 %). Ils sont 45,2 % à avoir expérimenté les trois produits, et seulement 8,0 % à n'avoir jamais rien consommé.

Depuis quinze ans, les études ont montré que les niveaux d'expérimentation de tabac et d'alcool affichaient une baisse continue, avec un recul de respectivement 9 et 5 points entre 2000 et 2014. En ce qui concerne le cannabis, sa diffusion est discontinue. En effet, après une expérimentation en hausse de 2000 à 2003 avec un point culminant à 50,3 %, les niveaux ont chuté jusqu'en 2011 à 41,5 %. Depuis cette date, on note une recrudescence de la consommation avec une expérimentation chez 49,8 % des adolescents et 45,8 % des adolescentes en 2014.

2. Autres substances illicites

En ce qui concerne les drogues autres que le cannabis, entre 2000 et 2014, les niveaux d'expérimentation des produits psychoactifs illicites ont augmenté dans des proportions et à des rythmes différents :

- Les substances stimulantes telles que la cocaïne, la MDMA/ecstasy et les amphétamines : une consommation festive.

Elles ont une diffusion qui a triplé au cours des quinze dernières années. L'étude a montré que les expérimentations de MDMA/ecstasy avaient fortement augmenté au début des années 2000, puis baissé jusqu'en 2011, pour enfin remonter considérablement ces dernières années. En effet, en 2014, 3,8 % des jeunes de 17 ans ont expérimenté ce type de drogue.

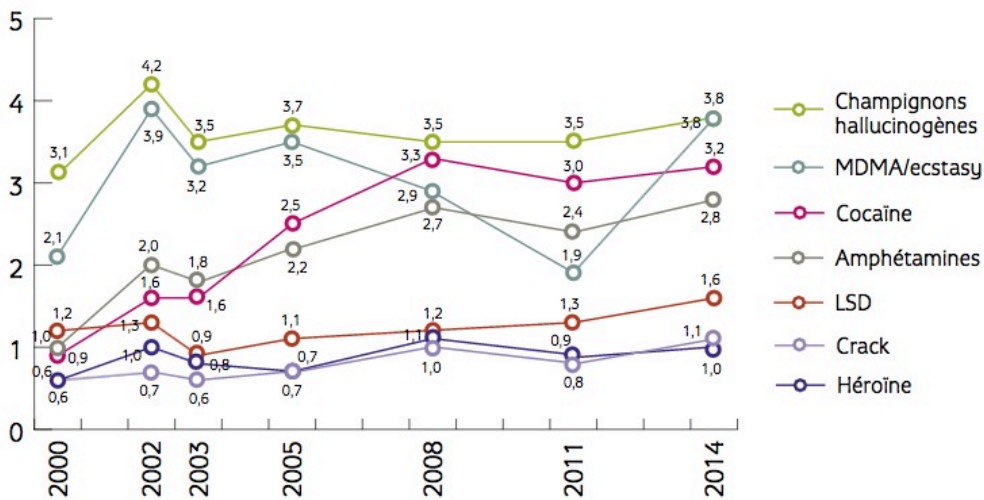
La consommation de cocaïne est, quant à elle, en augmentation constante. Alors que 0,9 % des 17 ans avouaient une expérimentation en 2000, ils étaient 3,2 % en 2014. La consommation d'amphétamines suit cette ascension (1 % en 2000 vs 2,8 % en 2014).

- Les autres drogues, dont le LSD, l'héroïne et le crack : un usage rare en population adolescente et générale.

Elles sont en effet rarement expérimentées, puisqu'en 2014, seulement 1,0 % des jeunes âgés de 17 ans avaient expérimenté l'héroïne (garçons et filles confondus). L'étude ESCAPAD a montré qu'après une période d'évolution stable entre 2000 et 2005, le niveau d'usage de l'héroïne avait augmenté jusqu'en 2008 pour enfin se stabiliser depuis.

- Les champignons hallucinogènes ont un niveau d'expérimentation compris entre 3 et 4 %, relativement constants sur les quinze dernières années.

Évolution de l'expérimentation des principales drogues illicites à 17 ans en Métropole depuis 2000 (en %).



Source : Enquêtes ESCAPAD - OFDT

B. Les baromètres santé de l'INPES

Les Baromètres santé ont été créés en 1992 par le CFES (Comité français d'éducation pour la santé), devenu l'Institut National de Prévention et Education pour la Santé (INPES) en 2002.

Depuis 1992, INPES mène ainsi, en partenariat avec de nombreux acteurs de santé, des enquêtes « Baromètres santé » abordant différents comportements et attitudes de santé des Français (tabagisme, alcoolisation, consommations de drogues, vaccination, sexualité, prévention et dépistage des cancers, pratique d'une activité physique, nutrition, psychologie ...). Ces enquêtes consistent en des entretiens téléphoniques d'une durée d'environ 35 minutes dont la réalisation est confiée à l'institut de sondage Ipsos.

À partir des résultats du baromètre santé de 2014, il a été possible de connaître les niveaux d'usage des différentes substances psychoactives dans la population de 18 à 75 ans. (6)

1. Tabac, alcool, cannabis

Sans surprise, comme dans l'enquête ESCAPAD, les substances licites (alcool et tabac) sont les produits les plus consommés dans la population française.

Le tabac reste moins expérimenté que l'alcool (38,2 millions vs 46,9 millions d'expérimentateurs) mais il est plus souvent consommé quotidiennement que l'alcool (13,3 millions vs 4,6 millions de personnes). Le cannabis reste la substance illicite la plus consommée puisque 17,0 millions de personnes l'ont déjà expérimenté et son usage régulier, c'est à dire une consommation d'au moins 10 fois par mois, concerne environ 1,5 million de personnes. L'expérimentation est définie comme étant la consommation d'un produit au moins une fois au cours de la vie.

En 2014, parmi les 18-75 ans, près de 9 personnes sur 10 (87 %) déclarent avoir bu de l'alcool au moins une fois dans l'année. 38 % ont déclaré avoir bu de l'alcool moins d'une fois par semaine, 39 % au moins une fois par semaine et 10 % déclarent boire quotidiennement (surtout chez les plus de 50 ans). Près de 4 personnes interrogées sur dix, soit 39 %, déclarent au moins un épisode d'alcoolisation ponctuelle importante au cours de l'année écoulée. Ce sont les hommes de moins de 35 ans qui sont les plus concernés (70 % des 18-25 ans et 67 % des 26-34 ans). Les ivresses s'avèrent aussi nettement plus masculines (26 % des hommes vs 12 % des femmes). La consommation quotidienne d'alcool est en baisse régulière depuis 1992 : 24 % des 18-75 ans consommaient quotidiennement de l'alcool en 1992, alors qu'ils ne sont plus que 10 % en 2014. Cette baisse s'accompagne néanmoins d'une hausse des niveaux de consommation occasionnelle.

En 2014, parmi les 18-75 ans, 86 % des hommes et 76 % des femmes déclarent avoir fumé au moins une cigarette au cours de leur vie. Après de nombreuses années de baisse, la consommation du tabac a augmenté entre 2005 et 2010 pour se stabiliser à partir de 2010 à un niveau élevé puisque 34,3 % des 18-75 ans sont fumeurs (occasionnels ou quotidiens). L'usage quotidien de tabac concerne quant à lui 29 % des adultes (33 % des hommes vs 25 % des femmes). Dans l'ensemble de la population de 18 à 75 ans, la part des fumeurs quotidiens semble être en légère baisse depuis 2010 (de 30 % en 2010 à 29 % en 2014) après une augmentation de 2 points entre 2005 et 2010. En ce qui concerne les quantités de tabac consommés, 68 % des fumeurs quotidiens déclarent fumer au moins dix cigarettes par jour.

En 2014, parmi les 18-64 ans, 42 % déclarent avoir déjà consommé du cannabis au cours de leur vie. Les hommes expérimentent plus que des femmes (50 % contre 33 %). L'usage (qu'il soit occasionnel ou régulier) au cours des 12 derniers mois concerne 11 % des 18-64 ans (15 % des hommes vs 7 % des femmes), tandis que la proportion d'usagers réguliers (c'est-à-dire au moins dix fois au cours des trente derniers jours) atteint 3 %. La consommation actuelle de cannabis concerne surtout les plus jeunes (28 % pour les 18-25 ans) et diminue ensuite avec l'âge pour n'atteindre plus que 2 % des 55-64 ans. A noter que dans cette population jeune de 18 à 25 ans, 11 % des hommes et 6 % des femmes sont des usagers réguliers de cannabis. Concernant l'évolution de la consommation, sur l'ensemble des 18-64 ans, l'expérimentation de cannabis est passée de 33 % à 42 % entre 2010 et 2014. Les jeunes femmes semblent jouer un rôle dans cette

augmentation de l'usage actuel de cannabis.

2. Autres substances illicites

Pour les substances illicites, l'étude s'est centrée sur la population de 18 à 64 ans.

En ce qui concerne la cocaïne, la part de cette population l'ayant déjà expérimentée a été multipliée par quatre en 20 ans, passant ainsi de 1,2 % en 1995 à 5,6 % en 2014. La cocaïne était autrefois consommée par des catégories de population aisée alors qu'elle est désormais diffusée dans toutes les classes sociales. Cette diffusion explique ainsi cette hausse depuis les années 1990. Les hommes sont trois fois plus consommateurs que les femmes. L'usage au cours de l'année concerne avant tout les 18-25 ans (3,1 %) et les 26-34 ans (2,2 %), alors que la consommation est quasi nulle à partir de 55 ans. Comparativement au cannabis, et même s'il s'agit du deuxième produit illicite le plus consommé, la cocaïne concerne dix fois moins de personnes (que ce soit l'expérimentation ou l'usage dans l'année).

En ce qui concerne la MDMA-ecstasy et les amphétamines, leur niveau d'expérimentation est respectivement de 4,3 % et de 2,3 %. La proportion d'usagers actuels de MDMA-ecstasy est en augmentation significative depuis 2010, passant de 0,3 % à 0,9 % en 2014. La consommation de ces substances stimulantes se fait essentiellement sur Paris et dans les milieux festifs alternatifs, mais reste malgré tout rare.

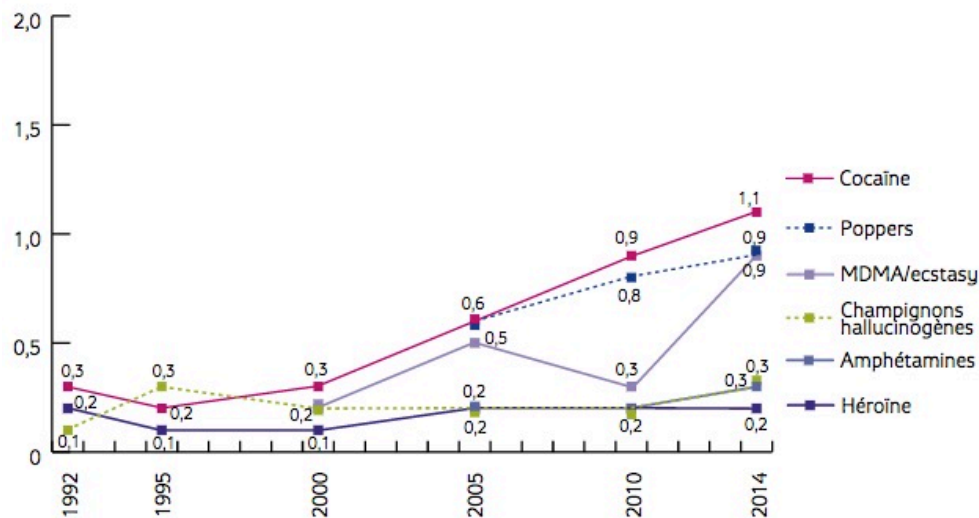
La consommation des autres drogues illicites reste marginale dans la population des 18-64 ans. Le baromètre santé de l'INPES a montré que le niveau d'usage au moins une fois dans la vie de l'héroïne est faible en France : 1,5 % dans l'ensemble des 18-64 ans et l'usage actuel apparaît très rare (0,2 % des personnes interrogées). L'expérimentation des champignons hallucinogènes concerne 4,8 % des personnes interrogées et son usage actuel est de 0,3 %. Ces niveaux d'usage actuel sont stables depuis 2010 et 2014.

Expérimentation des substances psychoactives suivant l'âge et le sexe parmi les personnes de 18-64 ans (en %).

	Ensemble 2014	18-25 ans	26-34 ans	35-44 ans	45-54 ans	55-64 ans	Hommes	Femmes
Effectifs	n = 13 039	n = 1 809	n = 2 271	n = 3 021	n = 3 048	n = 2 890	n = 6 127	n = 6 912
Alcool	95	92	93	95	97	98	97	94
Tabac	82	79	82	81	83	83	86	78
Cannabis	42	54	59	47	35	19	50	33
Poppers	7,3	11,7	11,5	8,2	5,7	1,1	9,9	4,7
Cocaïne	5,6	7,1	10,2	6,4	4,2	1,4	8,3	3,1
Champignons hallucinogènes	4,8	6,6	8,4	5,4	3,2	1,3	6,8	2,8
MDMA/ecstasy	4,3	7,0	8,4	5,3	1,9	0,2	6,1	2,5
Colles et solvants	2,2	2,5	2,5	2,8	2,9	0,5	3,1	1,4
LSD	2,6	3,3	3,9	3,1	2,1	1,2	4,2	1,2
Amphétamines	2,3	2,9	3,6	2,2	1,8	1,3	3,4	1,3
Héroïne	1,5	1,3	1,8	1,7	2,2	0,6	2,5	0,6

Source : Baromètre santé 2014, INPES, exploitation OFDT

Évolution de l'usage dans l'année des principales autres drogues illicites entre 1992 et 2014, parmi les 18-64 ans (en %).



Sources : Baromètres santé 1992, 1995, 2000, 2005, 2010, 2014, INPES, exploitation OFDT

C. Consommations régionales dont la Lorraine

Lors des enquêtes ESCAPAD, les adolescents ont précisé leur département de résidence sur le questionnaire, ce qui a permis une analyse des données à l'échelle régionale.

En ce qui concerne le tabagisme, la moyenne nationale 2014 de consommation quotidienne à l'âge de 17 ans est de 32,4 %. Huit régions ont leur niveau de consommation qui est nettement au-dessus de cette moyenne : la façade ouest de la France ainsi qu'en Bourgogne et dans le Sud. À l'inverse, seules deux régions en France Métropolitaine ont des niveaux de tabagisme significativement inférieurs à la moyenne nationale : l'Alsace et l'Île-de-France. En ce qui concerne la Lorraine, ce niveau est à 31 %, ce qui est comparable à la moyenne nationale.

En ce qui concerne l'alcool, la moyenne nationale 2014 d'usage régulier à l'âge de 17 ans est de 12,3 %. Huit régions ont leur niveau de consommation régulière qui est nettement au-dessus de cette moyenne : un premier groupe situé à l'ouest dont la Bretagne, la Basse-Normandie et les Pays de la Loire, et un second groupe allant de la Champagne-Ardenne au Rhône-Alpes ; se rajoute également la région Midi-Pyrénées. A l'inverse, cinq régions en France Métropolitaine ont des niveaux d'usage régulier d'alcool inférieurs à la moyenne nationale : un bloc de régions au nord, composé du Nord-Pas-de-Calais, de la Picardie, de la Haute-Normandie et de l'Île-de-France, et la région PACA au sud. En ce qui concerne la Lorraine, ce niveau est à 12 %, ce qui est comparable à la moyenne nationale.

En ce qui concerne le cannabis, la moyenne nationale 2014 d'usage régulier à l'âge de 17 ans est de 9,2 %. Quatre régions ont leur niveau de consommation régulière qui est nettement au-dessus de cette moyenne : un premier groupe « le Sud » constitué des régions PACA, Languedoc-Roussillon et Midi-Pyrénées, et une région de l'Est, la Franche-Comté. A l'inverse, six régions en France Métropolitaine ont des niveaux d'usage régulier de cannabis inférieurs à la moyenne nationale : un bloc de régions au nord, composé du Nord-Pas-de-Calais, de la Picardie, de la Haute-Normandie et de l'Île-de-France, et la région Alsace et la Corse. En ce qui concerne la Lorraine, ce niveau est à 7 %, ce qui est comparable à la moyenne nationale.

En ce qui concerne les autres substances illicites, à savoir MDMA/ecstasy, cocaïne et amphétamines, la région PACA est la seule à avoir un niveau d'expérimentation significativement au-dessus de la moyenne nationale pour chacune de ces substances. En ce qui concerne la Lorraine, le niveau d'expérimentation est comparable à la moyenne nationale pour chacune des substances.

La Lorraine fait ainsi partie de ce groupe de cinq régions ne se distinguant jamais de l'ensemble du territoire composé également de l'Aquitaine, l'Auvergne, le Centre-Val de Loire et le Limousin. (7)

III. Héroïne :

A. Définition et pharmacologie

L'héroïne ou diacétylmorphine est une drogue très addictive qui fait partie de la famille des opioïdes qui comprend :

- Les substances naturelles, les opiacés, comme la codéine et la morphine qui sont obtenus à partir de l'opium recueilli sur le pavot (*Papaver somniferum*). Le fruit de cette plante est une capsule ovoïde qui sécrète, après incision, un latex blanc riche en alcaloïdes. Ce latex est recueilli à l'aide d'un racloir puis séché et bruni au soleil.
- Les substances de synthèse comme l'héroïne qui est synthétisée à partir de la morphine mais également la méthadone ou la buprénorphine

Une fois l'héroïne présente dans le sang de l'individu, elle traverse la barrière hématoencéphalique, entre dans le système nerveux central et est transformée en morphine. Cette morphine se fixe sur les récepteurs endogènes aux opioïdes. Plusieurs récepteurs ont été identifiés ainsi que leurs rôles :

- Les récepteurs μ (mu) sont situés au niveau du tronc cérébral et agissent sur l'analgésie, l'euphorie et le volume respiratoire.
- Les récepteurs δ (delta) sont également impliqués dans l'euphorie et la régulation du volume respiratoire.
- Les récepteurs κ (kappa) agissent au niveau médullaire et interviennent dans l'analgésie. Ils provoquent également un myosis, une dysphorie et des hallucinations. Les agonistes κ diminuent la libération locale de dopamine.

Ces récepteurs sont normalement activés par les endomorphines.

La morphine stimule également indirectement la voie dopaminergique mésolimbique, comme toute substance psychoactive, en diminuant le contrôle négatif par les neurones GABAergiques : les récepteurs ORL 1 et 2 (Opioïdes Récepteurs Like) sont des récepteurs à la morphine 6-glucuronée. Leur activation augmente ainsi la libération de dopamine au niveau des noyaux accumbens (les noyaux accumbens sont un ensemble de neurones situés à l'intérieur de la zone corticale prosencéphalique jouant un rôle important dans le système de récompense, l'accoutumance, la dépendance, le rire, le plaisir, la peur et l'effet placebo). Cette libération inhibe alors les afférences GABAergiques, elles-mêmes inhibant la sécrétion dopaminergique. Ils sont impliqués dans les propriétés antitussives, histamino-libératrices, anti-cholinergiques.

L'effet immédiat de l'héroïne est ainsi orgasmique. C'est ce qui est plus communément appelé le « flash », suivi d'une sensation d'apaisement, d'euphorie et d'extase. L'héroïne agit ainsi comme un anxiolytique et un antidépresseur. A noter également que grâce à l'activation des récepteurs μ situés au niveau des neurones de la moelle épinière, le consommateur ressent une analgésie. (8)

L'usage quotidien d'héroïne entraîne une diminution importante de la production naturelle des endorphines. Ainsi en cas d'apport continu d'héroïne, le cerveau cesse de produire les

endorphines et, lors de l'arrêt de cette consommation, le corps aura besoin de plusieurs jours pour les produire à nouveau. Cela est responsable d'une sensation intense de mal-être et de douleur : c'est le manque.

L'héroïne est connue sous 2 formes :

- L'« héroïne-base » ou « brown-sugar » de couleur marron est composée de 30 à 50 % d'héroïne pure. La composition des produits de coupe est incertaine, voire parfois dangereuse avec de la quinine, de la caféine, de l'aspirine, des barbituriques, du talc, ou parfois de la strychnine. Pour être consommée, elle doit être mélangée avec du jus de citron ou du vinaigre.
- La « blanche » de composition très pure est raffinée sous forme d'une poudre très fine. (9)

B. Les modes de consommation :

Parmi les usagers pris en charge en Centres de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie (CSAPA) ou en médecine de ville, la voie nasale est prépondérante pour consommer l'héroïne. Il s'agit du sniff à l'aide d'une paille ou d'un billet roulé et représente 69 % des usagers en 2010. Le sniff s'est répandu dans les milieux festifs techno et constitue la voie d'entrée la plus fréquente des jeunes usagers dans la consommation d'héroïne. L'inhalation à chaud (absorption par voie pulmonaire des vapeurs d'héroïne appelée « chasser le dragon » ou « faire une fumette ») concerne elle 22 %. (10)

En ce qui concerne l'injection intraveineuse, elle demeure une pratique dont l'ampleur est mal connue car le recensement de cette population, souvent stigmatisée, échappe aux méthodes d'échantillonnage traditionnelles, et les recueils existants sous-estiment considérablement leur nombre. (11) De plus, les médecins étant soumis au secret médical, les instituts statistiques de santé publique ne disposent d'aucun relevé spécifique régulièrement mis à jour. Eric Janssen dans son travail pour l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT) en 2014 a estimé à 105 000 le nombre d'injecteurs au cours de l'année, les hommes étant trois à quatre fois plus nombreux que les femmes. On considère que l'injection intraveineuse concernerait 23 % des usagers suivis dans les CSAPA. (12)

En revanche, le mode d'administration prédominant de l'héroïne pour les usagers vus dans des structures comme les Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour Usagers de Drogues (CAARUD, qui assurent par le biais de boutiques, de programmes d'échange de seringues, d'équipes de rue, de médiation etc., des missions de réduction des risques) reste l'injection. En 2010, la part des usagers d'héroïne les fréquentant et ayant pratiqué l'injection au cours du mois atteignait 60 %.(13)

C. Histoire et origine :

Le pavot à opium est connu depuis des milliers d'années puisque des graines ont été retrouvées dans des habitats néolithiques européens datant de 5000 ans avant JC. Une tablette sumérienne, région correspondant à l'actuelle Irak, datant d'environ 3000 ans avant JC, mentionne le pavot à opium comme « plante de la joie ». Cette population en faisait le commerce à travers tout le bassin méditerranéen jusqu'en Inde. Il était également connu des Égyptiens (Aménophis 1er et

Ramsès 2) puisque certains écrits vantent ses vertus dormitives et analgésiques. Homère, dans l'Odyssée, parle d'une boisson à base d'opium, le Nepenthes, qui procurait l'oubli des chagrins. Autre légende de l'Antiquité, Andromaque, le médecin de Néron aurait concocté également une boisson composée notamment d'opium afin de vaincre les douleurs : le Thériaque.

C'est à Rome que sa première description scientifique fut faite par Dioscoride au premier siècle de notre ère dans son *De materia medica*, qui fut un manuel traditionnel de pharmacologie pendant des siècles. Dans la Rome impériale, au 4ème siècle après JC, il existait plus de 800 boutiques vendant de l'opium, dont le prix était fixé par décret de l'empereur.

L'empire arabe (7 siècle après JC) développa le commerce et la culture du pavot et participa ainsi à son essor jusqu'aux Indes lors des conquêtes musulmanes.

En Europe, on voit apparaître l'opium plutôt vers le 16ème siècle avec le développement du breuvage de Paracelse qui ressemblait au Thériaque d'Andromaque et dans la composition duquel entraient de 60 à 80 drogues, et dont l'usage se maintint en Europe jusqu'au début du 20ème siècle. Il la nomma le Laudanum.

Le Laudanum fut repris et étudié par Sydenham, médecin anglais, au 17ème siècle. C'est à partir de cette période que la consommation d'opium se développa : tout d'abord sous la forme d'une boisson, teinture alcoolique d'opium safranée et parfumée à la cannelle ou à la girofle, et qui devint au 19ème siècle un apéritif apprécié en Angleterre ; puis sous forme de pilules d'opium vendues brutes en pharmacie ; et enfin sous forme de Chandoo, opium raffiné à fumer. (14)

La morphine fut découverte simultanément en 1804 par Armand Seguin, Bernard Courtois et Jean-François Derosne mais c'est Friedrich-Wilhelm Sertürner, pharmacien allemand, qui isola la morphine, premier alcaloïde chimiquement obtenu. Il la nomma *morphium*, ses effets rappelant le dieu des songes de la Grèce antique Morphée.

En 1850, la seringue hypodermique fut inventée, et l'utilisation de la morphine se développa en raison de sa vertu d'analgésie quasi immédiate. Mais la communauté scientifique s'inquiéta rapidement de la forte dépendance que causait la morphine et des études furent entreprises afin d'éliminer ses propriétés addictives.

C'est dans ce contexte que Charles Romley Alder Wright, chimiste anglais, synthétisa l'héroïne en 1874. Des essais furent entrepris sur des animaux. Il nota les effets suivants sur les chiens : prostration profonde, peur, assoupissement profond, mydriase, salivation considérable avec dans certains cas tendance aux vomissements, polypnée dans un premier temps puis dépression respiratoire, bradycardie et arythmie, ataxie et perte de tonus musculaire. L'exploitation s'arrêta donc rapidement en raison de ces effets secondaires importants. De nombreux chercheurs ne lui virent aucun avenir, sauf Heinrich Dreiser, en 1897, testeur pour les laboratoires Bayer. Il lui trouva une utilité pour le traitement de troubles respiratoires tels que la tuberculose, les bronchites et l'asthme. D'après Dreiser, l'héroïne était efficace et ne créait pas de dépendance : l'héroïne a été considérée comme un médicament merveille. C'est ainsi que Bayer enregistra ce nouveau médicament sous le nom « héroïne », tiré de l'Allemand *heroisch* (héroïque).

Bayer lança alors une grande campagne de commercialisation en 1898 en envoyant des échantillons aux médecins, et l'exporta dans 23 pays. Elle fut utilisée comme un médicament aux

vertus héroïques (courage, insensibilité à la douleur et à la fatigue) mais également comme produit de substitution à la morphine, comme antidouleur et comme traitement de la toux.

En 1911, le British Pharmaceutical Codex nota que l'héroïne était aussi addictive que la morphine : l'administration répétée d'héroïne entraîna le développement d'une addiction et les patients devinrent bientôt des héroïnomanes. En 1913, Bayer en arrêta complétement la production.

C'est à cette période que les toxicomanes de la morphine découvrirent les propriétés euphorisantes de l'héroïne renforcées par l'administration intraveineuse. Son abus commença à se propager rapidement. L'héroïne supplanta l'opium (alors fréquemment consommé dans les fumeries) et la morphine et devint la plus importante des drogues addictives. Plusieurs instruments internationaux ont mis en place des restrictions sur sa production, son utilisation et sa distribution. C'est ainsi que l'interdiction totale de la production d'héroïne fut mise en place et que, parallèlement, le monde souterrain des toxicomanes commença la production et le trafic illicites. (15)

D. Quels sont les effets et les risques de sa consommation ?

1. Les effets immédiats

Les effets du produit dépendent non seulement de la dose, de la fréquence d'usage et du mode de consommation, mais également des caractéristiques de chaque individu (état psychique, humeur, accoutumance). Du fait de leur structure moléculaire relativement proche des endorphines naturelles de l'organisme, les métabolites de l'héroïne vont se lier aux récepteurs opiacés mu (μ) et ainsi, par ressemblance, vont se substituer aux endorphines dans les récepteurs et entraîner une euphorie, une analgésie et des effets anxiolytiques.

- Effets psychiques :
 - flash, relaxation, apaisement
 - euphorie tout en restant lucide, extase
 - sentiment de confiance en soi et désinhibition
 - sensation d'éloignement et d'évasion face au monde réel
 - apaisement de l'angoisse et de la douleur morale
- Effets somatiques :
 - analgésie et sensation de bien-être physique
 - sensation de chaleur agréable
 - myosis
 - bradycardie
 - hypotension artérielle
 - diminution ou exacerbation de la libido
 - nausées, vomissements (surtout lors de consommations occasionnelles, lors des premières prises ou après une longue période d'abstinence)
 - ralentit pendant quelques heures la production de sécrétions (retard d'éjaculation, absence de larmes, constipation, sécheresse vaginale)
 - anorexigène
 - antitussif
 - relaxant musculaire

Ces effets sont suivis d'une période de somnolence.

En cas de dépendance physique à l'héroïne, une nouvelle prise supprime les désagréments liés au manque.

L'effet du produit est rapide :

- en injection : environ 20 secondes
- en sniff : environ 5 minutes
- en fumette : entre 1 à 2 minutes

La durée des effets est de 4 à 6 heures et est la même quel que soit le mode de consommation. En revanche, la perception diffère selon le mode de prise et l'individu. Les effets sont modulés au cours de trois étapes après l'absorption :

a. Le flash : après l'absorption, une sensation intense de chaleur apparaît avec un changement d'état très rapide (de l'ordre de 5 à 10 secondes), qui se produit au moment où l'héroïne se fixe sur les récepteurs mu. Ce flash est une montée rapide des effets physiques et psychiques.

b. Le plateau : il correspond à une période de bien-être intense, avec une sensation de chaleur et de relaxation profonde qui peut durer de 3 à 4 heures. L'utilisateur ressentirait une sensation de détachement du monde réel avec apaisement de l'angoisse, avec une bouche sèche, un sentiment de lourdeur dans les membres, avec parfois des nausées/vomissements et des démangeaisons sévères.

c. La descente : les effets de l'héroïne s'estompent progressivement et une somnolence apparaît. Certains usagers ressentent une fatigue et une déprime.

2. Les effets à plus long terme

La consommation régulière d'héroïne a des effets dévastateurs tant sur le plan somatique que sur le plan psychique. Elle crée des déséquilibres à long terme dans les systèmes neuronaux et hormonaux qui ne sont que très difficilement réversibles.

- Effets à moyen terme :
 - baisse de l'appétit avec risque de carences alimentaires et de dénutrition
 - constipation et difficultés mictionnelles
 - insomnies
 - aménorrhée secondaire, troubles de la libido et de l'érection par diminution de la sécrétion de FSH, LH, LHRH et une augmentation de la sécrétion de prolactine
 - courbatures
 - syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone anti diurétique (SIADH)
- Effets à long terme :
 - forte dépendance physique et psychique
 - accoutumance acquise aux opiacés
 - infections opportunistes
 - trouble de l'humeur et anxiété

- apathie
- problèmes cutanés
- détérioration de l'état buccodentaire
- isolement (16)

3. L'infection, un risque secondaire à l'injection :

Les toxicomanes ont des mécanismes de défense normaux, à l'exception de ceux qui sont atteints par le VIH ou par la malnutrition. Le spectre des infections du toxicomane est très étendu, allant de simples atteintes focalisées à des infections systémiques mettant la vie en jeu.

a. Les sources des infections :

- La toxicomanie :
 - La drogue : la poudre est rarement en cause mais quelques bactéries ont des affinités pour certaines drogues telles que *Eikenella corrodens* ou *Pseudomonas aeruginosa*.
 - Les solvants : l'eau utilisée est parfois prélevée n'importe où, comme par exemple dans des cuvettes de toilettes. On y retrouve donc surtout *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas aeruginosa*. A noter également que le jus de citron utilisé pour diluer le produit peut contenir des levures telles que *Candida albicans* ou *Aspergillus spp.*.
 - Les seringues et aiguilles : lorsqu'elles sont utilisées sans stérilisation, elles véhiculent de nombreuses espèces bactériennes, notamment *Staphylococcus aureus*. Des cas de tétanos après injection sous-cutanée ont été rapportés. L'usage de salive pour l'injection est responsable d'inoculation de germes de l'oropharynx (*Streptococcus oralis*). La seringue échangée peut aussi transmettre divers virus tels que VHB et VHC, VIH, EBV, CMV et parfois des parasites tels que *Plasmodium spp.*, *Toxoplasma spp.*.
 - La pneumopathie d'inhalation : les troubles de conscience et la dépression du réflexe tussigène accompagnés de vomissements après la prise d'héroïne peuvent entraîner des syndromes d'inhalation et causer des pneumopathies.

- La désocialisation :

L'interdit génère des risques spécifiques. Alors que l'héroïne ne coûte pas cher à la fabrication, son prix, fixé par les trafiquants, est élevé. Certains usagers parviennent à gérer leur consommation sur le plan financier ; d'autres, pour faire face au coût élevé commettent des délits. Les conditions de vie sont également souvent précaires car ces patients sont souvent rejetés de l'entourage et sans grands moyens (patients sans domicile fixe, en isolement, en surendettement, ou ayant des co-addictions...). Enfin, l'accès aux soins est également un parcours semé d'embûches, bon nombre de malades étant victimes de toxicophobie.

- Les maladies sexuelles transmissibles : si le préservatif n'est pas utilisé par le toxicomane, il risque des urétrites à *Chlamydia* et *N. gonorrhoeae* mais également d'être contaminé par le VIH, le VHB, l'agent delta, le CMV ou encore l'EBV.

- La promiscuité et la dénutrition : leur mode de vie majore le risque de tuberculose. Les épisodes de diarrhée aiguë à *Salmonella* sont fréquents. L'alcoolisme et le tabagisme favorisent les infections bronchopulmonaires. Les sinusites sont fréquentes.
- L'hygiène bucco-dentaire : elle est souvent désastreuse et majore le risque de contamination par des bactéries anaérobies occasionnant des abcès dentaires et un risque augmenté d'endocardite.

b. Les infections :

- Cellulites et abcès aux points d'injection

Une injection septique peut évoluer vers la formation d'un abcès sous-cutané ou muqueux, compliqué de fasciite nécrosante et de myosite voire de thrombose septique. Les germes responsables sont *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*.

- Folliculites :

Le plus souvent à *Candida spp.*, elles peuvent s'accompagner de lésions profondes (oculaires, ostéo-articulaires) et de lésions nodulaires cutanées.

- Bactériémies et endocardites :

Les injections peuvent causer des thrombophlébites septiques au point d'injection provoquant des bactériémies, à l'origine d'endocardites. Elles peuvent secondairement s'abcéder. Il est fréquent que le point d'appel d'une fièvre chez un toxicomane soit pulmonaire et que l'endocardite soit diagnostiquée *a posteriori*. L'auscultation cardiaque régulière de ces patients est donc importante et il ne faut pas hésiter à demander une échographie cardiaque après le diagnostic de la bactériémie. Les bactéries en cause sont *Staphylococcus aureus* dans 60 % des cas mais également *Enterococcus spp.*, *Streptococcus viridans*, *Pseudomonas aeruginosa*, des entérobactéries, voire des levures.

- Infections ostéo-articulaires :

L'essaimage articulaire et osseux prédomine au niveau du squelette axial : spondylodiscites, sacro-iléites, arthrites sterno-costales, chondro-costales ou pubiennes. Les principaux agents pathogènes sont *Staphylococcus aureus*, les bacilles gram négatif dont le *Pseudomonas aeruginosa*.

- Infections bronchopulmonaires et ORL :

En dehors des localisations pulmonaires lors des bactériémies et endocardites, l'usage de drogue peut se compliquer de troubles de la vigilance responsables de pneumonies de déglutition, à germes anaérobies ou mixtes. De plus, les sinusites chroniques, fréquentes, sont pourvoyeuses d'infections bronchopulmonaires comme la pneumopathie à pneumocoque.

- Infections du système nerveux :

Les injections sont parfois responsables de méningites aiguës bactériennes ou mycotiques, d'abcès cérébraux ou d'empyèmes sous-duraux.

- Hépatites :

Beaucoup des toxicomanes ont une augmentation des enzymes hépatiques par atteinte virale (VHB et surtout VHC). L'agent delta surinfectant une hépatite B peut être responsable d'une hépatite fulminante. D'autres virus sont également incriminés : VHA, EBV, ou encore CMV. A noter également que chez les patients séropositifs au VIH, d'autres agents peuvent provoquer une cholangite : cryptosporidies, microsporidies, CMV, *Bartonella* et *Mycobacterium avium intracellulare*. Ces diverses atteintes peuvent être aggravées par les drogues, l'alcool et les médicaments. (17)

4. Les risques non infectieux liés aux injections :

- Les risques vasculaires :

Les phlébites et para-phlébites, les scléroses veineuses gagnant progressivement tous les territoires, se traduisant par un œdème des membres et aboutissant parfois à des injections jugulaires.(18)

- Les risques cutanés :

La nécrose souvent en lien avec l'injection de buprénorphine. La talcose qui se traduit par une fièvre, des anomalies des épreuves fonctionnelles respiratoires, des infiltrats tissulaires diffus ou des rétinopathies. L'injection d'héroïne coupée au talc en est la cause. (19)

5. Les troubles psychiatriques et la consommation de stupéfiants :

Les consommateurs de substances psychoactives présentent fréquemment des troubles de la santé mentale. Ces troubles qui sont, soit des troubles de l'humeur, soit des troubles du comportement, soit des troubles de la personnalité, soit des troubles psychotiques, sont préexistants à l'usage de drogues, ou ont été générés par les consommations. Il existe une forte association entre dépendance aux drogues et troubles de l'humeur ou anxiété généralisée. Il reste néanmoins difficile d'imputer directement ses troubles psychiatriques à la dépendance aux opiacés. Elle n'est parfois que le révélateur ou l'amplificateur d'un trouble psychiatrique préexistant qui est lui-même à l'origine, entre autres, de l'entrée dans cette dépendance.

Parmi les usagers de drogues, 40 à 60 % présenteraient une comorbidité psychiatrique. Un patient dépendant à l'héroïne sur trois serait déprimé et la prévalence - vie entière - de la dépression chez ces patients se situerait entre 60 % et 90 %. De même, les comorbidités addictives sont fréquentes chez les patients présentant des troubles psychiatriques chroniques. En effet, environ 15 % des sujets présentant un trouble psychiatrique auraient présenté un usage de drogues, la prévalence étant la plus élevée chez les schizophrènes et les bipolaires.

Ce risque est aggravé par la consommation associée d'alcool, de psychostimulants et par les situations de marginalité.(20)

E. Dépendance, tolérance et manque :

L'héroïne engendre une dépendance psychologique et physique. L'héroïne a en effet un pouvoir addictif très fort, et cette dépendance survient rapidement après plusieurs jours de consommation régulière. Elle dépend de l'usager (avec ses propres attentes, ses manques, ses désirs, et son contexte de vie) ainsi que du produit lui-même. Cette dépendance survient bien souvent avant que l'usager ne s'en rende compte.

La tolérance à l'héroïne est très rapide puisqu'après seulement quelques jours de consommation (à raison de plusieurs prises par jour), l'usager ressent le besoin d'augmenter les doses, à la fois en quantité et en fréquence, afin de retrouver les effets du produit.

La dépendance est caractérisée par l'apparition d'un syndrome de manque lors de l'arrêt de la prise du produit, commun à tous les opiacés, mais particulièrement intense pour l'héroïne. Sur le plan psychologique, l'usager éprouve le besoin de consommer à nouveau le produit pour retrouver ses effets plaisants et apaisants. Sur le plan physique, le corps manque d'héroïne et d'endorphines, les métabolites de l'héroïne s'étant substitués aux endorphines naturelles.

Le syndrome de sevrage se manifeste cliniquement par une crise hyperadrénergique associée à des manifestations psychiques.

Les signes du syndrome de manque aux opiacés sont :

- Sur le plan psychique : insomnie, angoisse, signes dépressifs, agitation excitation, craving (c'est à dire l'envie irrépressible avec pensées obsédantes autour du produit), asthénie.
- Sur le plan digestif : nausées/vomissements, constipation ou diarrhée, crampes d'estomac, anorexie.
- Sur le plan analgésique : douleurs musculaires et ostéo-articulaires diffuses, douleurs viscérales.
- Sur le plan neurovégétatif : rhinorrhée, frissons, sueurs, sensations de chaud et froid, bâillements, tremblement, mydriase.
- Sur le plan cardiovasculaire : tachycardie et hypertension artérielle.

En cas d'abstinence ou de sevrage brutal, ces manifestations apparaissent 2 à 3 heures après la dernière injection, sont maximales sous 24 à 48 heures et durent de 5 à 10 jours. (21)

F. Surdosage :

La surdose est la dose excessive et dangereuse, voire mortelle. Elle se traduit par une dépression respiratoire jusqu'à l'arrêt respiratoire, entraînant l'arrêt cardiaque et ensuite le décès.

Les signes de cette overdose sont :

- Diminution de l'état de conscience, somnolence
- Myosis
- Tachycardie et bradycardie
- Rhabdomyolyse
- Hypotension tensionnelle et hypothermie
- Dépression respiratoire avec œdème pulmonaire, bradypnée et parfois respiration de Cheyne Stokes
- Bronchospasme par réaction liée à une histamino-libération
- Hallucinations et euphorie

La mort par overdose d'héroïne survient généralement dans un intervalle d'une à trois heures suivant l'injection.(22)

La dose mortelle varie considérablement en fonction de chaque individu. En effet, une personne peut augmenter progressivement sa consommation jusqu'à des doses qui seraient mortelles pour un non-consommateur. Globalement, on estime que le risque de surdose augmente dans ces circonstances :

- Une première prise
- Une reprise après un arrêt (cure, séjour en prison)
- La prise d'une nouvelle héroïne (plus concentrée, par exemple) ou d'une trop grande quantité
- Suite à une injection intraveineuse (vs sniff ou fumette)
- Antécédent personnel d'overdose
- Plus d'overdoses chez les personnes vivant seules ou vivant dans des conditions de précarité
- Un état de santé médiocre avec plusieurs comorbidités (VIH, hépatite, insuffisance rénale...)
- Consommation concomitante d'autres substances

Il faut noter qu'une partie des accidents mortels n'est cependant pas directement due à une surdose en héroïne, mais à l'absorption simultanée d'un autre psychotrope qui potentialise les effets de l'héroïne. Un grand nombre d'overdoses fatales et non fatales impliquent la consommation concomitante d'héroïne et d'autres produits dont l'alcool, les benzodiazépines, des antidépresseurs tricycliques, la méthadone et la cocaïne. Plus de la moitié des morts par overdose d'opiacés, de cocaïne ou d'alcool sont attribuables à des mélanges de ces substances.(23)

L'antidote des opioïdes est la naloxone. En effet, elle est indiquée dans les intoxications par morphiniques agonistes μ préférentiels, agonistes partiels et agonistes-antagonistes. Elle est en revanche inefficace sur la buprénorphine. Elle peut être prescrite en cas de coma opiacé et même parfois lors de troubles de conscience d'étiologie inconnue avec bradypnée et myosis bilatéral.(24)

G. Épidémiologie

Il est estimé qu'environ 13,5 millions de personnes dans le monde consommeraient des opioïdes, dont 9,2 millions de l'héroïne.(25)

En France, comme vu précédemment, l'analyse ESCAPAD de 2014 a montré que 1,0 % des jeunes âgés de 17 ans avaient expérimenté l'héroïne. (5) Après une période d'évolution stable entre 2000 et 2005, le niveau d'usage de l'héroïne a augmenté jusqu'en 2008 et se trouve actuellement dans une phase de stabilité.

D'après le baromètre santé de l'INPES, le niveau d'expérimentation (c'est à dire l'usage au moins une fois dans la vie) de l'héroïne en population générale en France est faible et estimé en 2014 à environ 1,5 % (soit une légère hausse par rapport à 2010 : 1,3 %) dans l'ensemble des 18-64 ans. Plus précisément, 2,5 % des hommes ont expérimenté l'héroïne contre 0,6 % de femmes et l'usage actuel est très rare puisqu'il représente 0,2 % des personnes interrogées. Le nombre d'expérimentateurs d'héroïne en France parmi les 11-75 ans est estimé à 600.000 personnes.(6)

La Direction générale de la santé a organisé la réalisation d'une enquête nationale auprès des usagers accueillis au sein des CAARUD dite « EN a- CAARUD ». Les trois premières éditions ont eu lieu en 2006, 2008 et 2010. Le but de cette enquête est de disposer d'indicateurs de suivi des caractéristiques des consommateurs de drogues pris en charge.

La dernière enquête s'est déroulée du 26 novembre au 2 décembre 2012 et toutes les personnes supposées usagères de drogues rencontrées par un intervenant des CAARUD ont été interrogées, soit 4.241 personnes. L'âge moyen des usagers des CAARUD atteignait 35,9 ans et continue à s'élever (34,1 ans en 2008 ; 35,5 ans en 2010) du fait de l'avancée en âge des usagers. La part des 45 ans et plus a en effet presque doublé entre 2006 et 2010 passant de 9,6 % à 17,7 %.

En ce qui concerne, le sex-ratio, il y a 1 femme consommatrice pour 4 hommes.

Beaucoup des usagers des CAARUD vivent dans des conditions de précarité importante : 47 % sont sans logement stable (dont 15% sans abri et 12 % vivant en squat). Plus de la moitié des usagers (57 %) vit grâce à des prestations sociales et 27 % ne disposent d'aucune ressource légale. En ce qui concerne la couverture sociale, 13 % sont sans sécurité sociale, 64 % bénéficient de la CMU et 13 % sont en Affection Longue Durée (ALD). Enfin, 14 % ont été incarcérés dans l'année. (26)

Un médecin généraliste, membre fondateur en 1994 de l'association GT 51 (médecine Générale et conduites addictives) a mené une enquête au sein de sa patientèle. Les données sont anciennes (car les patients ont été inclus entre le 1er janvier 1996 et le 30 juin 2000) mais intéressantes car sont le reflet de patients suivis en médecine libérale et non pas en structures de soins spécialisées. 99 patients consommateurs de drogues ont été inclus dans son analyse, 74 % étaient de sexe masculin, 63 % étaient célibataires et 69 % sans enfant. L'âge moyen au moment de la première consultation était de 28,4 ans ; les patients disposaient quasi tous d'une couverture sociale (99 %) et 64 % avaient un emploi. 45 % vivaient dans un logement autonome et 60 % n'avaient pas de suivi social. Parmi les 99 patients, 44,5 % avaient eu des démêlés avec la justice.

Sur le plan des comorbidités, parmi les patients dont le statut sérologique était connu, 46 % étaient infectés par le VHC et 5 % par le VIH. Lors de la première consultation, 27 % avaient une pathologie psychiatrique et 16 % avaient déjà fait une tentative de suicide.

Dans 70 % des cas, le patient était consommateur d'un opiacé (héroïne ou codéine). Tous

fumaient du cannabis. (27)

Afin de continuer le développement de mesures de réduction des pratiques toxicomaniaques et notamment de l'injection intraveineuse, il est nécessaire de disposer de connaissances régulièrement actualisées du nombre de personnes consommatrices afin de, notamment, estimer le coût des pathologies qui sont associées à ces pratiques (hépatites B et C, VIH entre autres).

H. Le trafic d'héroïne

1. La French Connection :

Les années 1960 et 1970 ont été une période de développement de la toxicomanie à l'héroïne dans les pays occidentaux. En effet, la décennie 1970 est connue comme celle de la *French connection*. La *French Connection*, gérée par la mafia Corse de Marseille, fut la principale filière de fabrication et de trafic d'héroïne au plan mondial.

De l'après-guerre au milieu des années 1970, c'est en effet en Provence, dans des laboratoires cachés, que fut raffiné et transformé l'opium des champs de pavot de Turquie et du Proche Orient. Les Français étaient alors réputés être les meilleurs, leur produit se distinguant par leur très bonne qualité. Pour se faire, les trafiquants détournaient depuis le Proche-Orient vers Marseille la production légale d'opium destinée à la morphine. Puis l'héroïne était exportée dans tous les pays du monde. Par exemple, la France avait été identifiée comme la source de plus de 75 % de l'héroïne consommée par les toxicomanes des Etats-Unis. Après plusieurs années d'efforts des polices américaines et françaises, la *French Connection* finit par disparaître de Marseille.

La production fut alors rapatriée en Italie, où la législation était plus clémente qu'en France. D'autres trafiquants corses se délocalisèrent dans l'ancienne Indochine française, au Laos et au Vietnam. D'autres partirent vers l'Amérique du Sud, au Chili puis en Colombie (pays de Pablo Escobar).(28)

2. Le trafic des années 2000-2010 :

En 2007, 93 % de l'héroïne mondiale est venue d'Afghanistan. Il est estimé que la valeur totale des exportations était d'environ 4 milliards de dollars. Près des trois quarts sont allés à des trafiquants et environ un quart est revenu aux producteurs d'opium afghans.

En 2010, le marché français de l'héroïne est estimé entre 204 et 329 millions d'euros en 2010 pour des quantités consommées allant de 5,1 à 8,2 tonnes.(29)

En 2013 en France, 570 kg d'héroïne ont été saisis, confirmant une tendance à la baisse observée depuis 2011. Malgré tout, l'héroïne est de plus en plus disponible depuis la seconde partie de la décennie 2000, grâce à l'essor de multiples réseaux d'usagers-revendeurs. L'héroïne produite en Afghanistan est acheminée en France par les pays limitrophes comme via les Pays Bas, la Belgique ou encore l'Espagne. (30)

Le trafic est un combat sans fin puisqu'il se déplace là où le régime juridique est le moins dangereux.

3. Une héroïne pas très pure :

La qualité de l'héroïne qui circule est jugée médiocre par la plupart des usagers. Seuls quelques toxicomanes accèdent à une héroïne plus pure par le biais de réseaux réservés aux « initiés ».

D'après l'Institut National de Police Scientifique, la teneur moyenne du gramme d'héroïne vendu dans la rue était de 10,5 % en 2010. (29)

De son côté, l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies a présenté les résultats de l'enquête nationale SINTES qui a eu lieu entre novembre 2010 et décembre 2011. Cette enquête a analysé le taux moyen en héroïne de 374 échantillons. Le taux moyen national en héroïne était égal à 5 % (alors que lors de l'enquête SINTES-héroïne réalisée en 2007, le taux moyen était de 7,1 %). La moitié de ces échantillons avait une teneur en héroïne de moins de 5 % (dosage faible), tandis qu'un peu moins de 1 échantillon sur 10 avait une teneur en héroïne supérieure à 20 % (fortement dosé).

Une des raisons de cette faible concentration est que la teneur en héroïne a tendance à diminuer au fur et à mesure de l'éloignement des zones frontalières (Belgique et Pays-Bas) à travers lesquelles transite la majeure partie de l'héroïne circulant en France. En effet, chaque étape de transport/trafic s'accompagne d'un coupage supplémentaire.

Le produit de base est ainsi coupé à plusieurs reprises avec différentes substances, pour certaines actives pharmacologiquement et pour d'autres inertes :

- Autres substances opioïdes comme la 6-MAM (6-monoacétylmorphine) et l'acétylcodéine.
- Caféine
- Paracétamol
- Dextrométorphane (opiacé utilisé comme antitussif)
- Phénacétine (analgésique interdit à la commercialisation)
- Lidocaïne
- Alprazolam
- Lactose
- Autres polyoses(31)

4. Tarifs :

Le prix médian du gramme d'héroïne acheté par les personnes interrogées lors de l'enquête nationale SINTES est d'environ 40 € (avec un minimum à 20 € et un maximum à 160 €).

Ce tarif dépend de plusieurs facteurs :

- La quantité achetée

Le prix de l'héroïne diminue lorsque la quantité achetée augmente. Ainsi, le gramme se négocie autour de 50 € lorsque la quantité achetée est inférieure ou égale à un gramme alors qu'à partir de 2 grammes et jusqu'à 5 grammes, le prix est de 40 €. Enfin, à partir de 10 grammes achetés, le tarif est presque divisé par deux.

- Le type de revendeur et la relation consommateur-dealer

- La situation géographique de la transaction

Le prix médian de 1 gramme d'héroïne (et dont la quantité achetée n'excède pas 2 grammes) est de 30 € à Lille, 40 € à Paris, 60 € à Metz et jusqu'à 80 € à Marseille. Cet écart de prix dans le sud de la France s'explique en partie par l'éloignement des Pays-Bas, zone principale d'entrée de l'héroïne en Europe. Le coût du transport de l'héroïne est alors plus important du fait du transport lui-même et du niveau de risques pris par le transporteur.

- La teneur en héroïne

Le revendeur peut augmenter ses marges en diminuant la concentration ou les baisser en augmentant la teneur et en vendant ainsi une héroïne de « meilleure qualité ».

Néanmoins, le prix n'est pas prédictif de la teneur d'un échantillon : on peut trouver une héroïne chère et pourtant à faible teneur. (31)

Notons néanmoins que le prix moyen du gramme d'héroïne brune en France, a chuté au cours des années 2000 : 60 € au début des années 2000, 45 € en 2007-2008, et autour de 35-40 € en 2013.(30)

IV. Les traitements de substitution :

A. Contexte

Dans les années 1980 à 1990, les overdoses à l'héroïne étaient devenues une cause majeure de décès d'origine toxique chez les sujets jeunes. La population estimée de toxicomanes à l'héroïne à cette époque était de 150.000 à 300.000 individus et le nombre d'overdoses à l'héroïne augmentait de plus de 10 % chaque année.(32)

Lors des périodes de manque, les toxicomanes prenaient, en dehors de toute prescription, du dextropropoxyphène (Di-antalvic®), de la pentazocine (Fortal®) ou de la codéine, le plus souvent associés à la prise de benzodiazépines.

La prise en charge médicale des patients toxicomanes était alors complexe : elle n'avait pour but que le sevrage, parfois aidé par une prescription de morphiniques sur de très courtes périodes par les médecins généralistes, vite catalogués comme « médecins dealers ». Seules des thérapies comportementales au sein de cliniques spécialisées sans aide médicamenteuse étaient proposées. En effet, le gouvernement français pensait pouvoir stopper la consommation de stupéfiants par des mesures de répression.(33)

Mais les mesures de répression mises en place par le gouvernement ont échoué et les années 1985-1999 ont été marquées par la flambée du SIDA et des hépatites. C'est pourquoi en 1993, le ministre de la santé Bernard KOUCHNER a proposé de diversifier les modes de prise en charge des toxicomanes avec la mise en place d'un nouveau traitement par méthadone à plus grande échelle. En effet, deux hôpitaux parisiens, Fernand-Widal et Saint Anne, expérimentaient un médicament de substitution, la méthadone, depuis le début des années 1970.(34)

La méthadone a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour la prise en charge de la toxicomanie aux opiacés en 1995. Néanmoins, en raison du faible nombre de patients sous méthadone (en 1995, sur environ 150.000-200.000 toxicomanes, seuls 6.000 débutaient un traitement par méthadone), le gouvernement a autorisé la mise sur le marché d'un nouveau traitement de substitution, la buprénorphine sous le nom Subutex® en 1996.(35)

L'objectif principal de ce nouveau traitement était de rendre l'accès aux soins le plus accessible possible et d'augmenter ainsi le nombre d'individus sous traitement. Cette augmentation avait également pour but de tenter d'enrayer l'extension du SIDA à la population générale à partir des usagers de drogues intraveineuses, mais également de prévenir les décès par overdose, d'augmenter la prise en charge en milieu de soins primaires via les médecins généralistes et de diminuer le coût élevé des centres méthadone.(36)

L'objectif actuel de la substitution est défini dans les recommandations pour la bonne pratique clinique publiées en 2004 par la HAS :

« Les objectifs des médicaments de substitution des opiacés sont de participer à la prise en charge des personnes dépendantes des opiacés. Cette prise en charge vise à aboutir à une amélioration de leur état de santé et de leur insertion sociale, à une réduction de leur consommation problématique d'opiacés et des risques associés, et si possible à un arrêt de cette consommation. »(37)

Jean-Pierre COUTERON, président de l'Association nationale des intervenants en toxicomanie, a une définition du traitement de substitution intéressante : « *Idéalement, la substitution a pour but de gérer la part irréductible de la dépendance et de permettre l'accès à un mode de vie plus ouvert sur le monde, à une vie professionnelle, familiale, sexuelle, etc., qui n'est plus handicapée par la dépendance.* » (38)

En dépit de l'utilité clinique de la buprénorphine, une utilisation par voie parentérale de ce médicament a été décrite dans plusieurs études. Pour répondre à cette préoccupation, l'antagoniste des opioïdes, la naloxone, qui a une faible biodisponibilité sublinguale, a été combinée avec la buprénorphine. L'addition de naloxone est en effet destinée à décourager l'utilisation intraveineuse en précipitant le syndrome de sevrage. C'est dans ce contexte que la buprénorphine-naloxone sous le nom Suboxone® a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2012.(39)

En France en 2017, trois médicaments de substitution aux opiacés bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché :

- Le Subutex® ou buprénorphine en comprimé sublingual
- La méthadone sirop ou gélule
- La Suboxone® ou buprénorphine-naloxone en comprimé sublingual

Les conditions de prescription de ces 3 médicaments sont différentes :

- Celles de la méthadone sont bien plus contraignantes, notamment lors de la première année. La prescription initiale est réservée aux médecins exerçant dans des centres spécialisés dans la prise en charge de la toxicomanie (CSAPA ou établissements de santé) avec contrôle urinaire obligatoire, associé à une délivrance quotidienne, en centre ou en pharmacie de ville.
- Celles du Subutex® (buprénorphine) et de la Suboxone® (buprénorphine-naloxone) sont plus souples puisque l'instauration peut être effectuée par tout médecin, en centre spécialisé comme en médecine générale libérale.(40)

B. Les différents traitements existants

1. Subutex® - buprénorphine

a. Histoire de la buprénorphine

La buprénorphine a commencé à être étudiée dans les années 1970 par John W LEWIS et Alan COWAN. C'est une molécule de synthèse dérivée de la thébaïne, un alcaloïde de l'opium. Son indication dans le traitement substitutif aux opiacés a été envisagée en 1978 par Donald R. Jasinski, médecin américain. En février 1980, une étude a été publiée aux Etats-Unis afin de prouver l'effet de cette molécule chez les usagers d'héroïne. Malgré des conclusions positives, et faute d'approbation de la buprénorphine dans l'indication de substitution par la FDA (Food and Drug Administration), il n'y a pas eu d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis.

En 1985, le Dr Marc Reisinger, psychiatre belge, a publié un article positif concernant la buprénorphine. C'est ainsi qu'à partir de 1987, la buprénorphine, sous le nom Temgésic®, fut disponible en France sous forme injectable. De nombreux toxicomanes commencèrent donc à

s'injecter la buprénorphine. En 1990, sont apparus les comprimés sublinguaux à 0,2 mg sur le marché français, remplaçant la forme injectable, désormais réservée à l'usage hospitalier. (35)

b. Formes disponibles

La buprénorphine bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans deux situations thérapeutiques en France :

- La buprénorphine dite à « bas dosage » (Temgésic®) disponible sous forme de comprimé sublingual à 0,2 mg et injectable à 0,3 mg/ml et indiquée dans le traitement des douleurs intenses, en particulier pour les douleurs postopératoires et les douleurs néoplasiques.(41)
- La buprénorphine dite à « haut dosage » (Subutex®) disponible sous forme de comprimé sublingual et dosée à 0,4 mg, 2 mg et 8 mg et qui bénéficie d'une indication dans le cadre du traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique, et ce, depuis 1996.(42)

La forme générique du Subutex®, la buprénorphine, est disponible en France depuis 2006.

c. Pharmacodynamique et pharmacocinétique :

La buprénorphine est un agoniste partiel des récepteurs mu et un antagoniste des récepteurs kappa I et delta 2 au niveau du système nerveux central.

Le blocage des récepteurs delta 2 diminue l'effet mu :

- La buprénorphine à dose élevée a un effet antagoniste partiel sur les récepteurs aux opiacés.
- La buprénorphine à dose faible ou modérée a un effet agoniste prédominant.

C'est cette double composante qui explique son action antalgique puissante et sa tolérance respiratoire meilleure que celle de la méthadone. La buprénorphine a un effet plafond : ces effets plafonnent à un certain moment et augmenter la dose n'augmente pas l'effet. Cela évite l'overdose, même en cas de prise massive. L'effet plafond dépend des personnes. Il se situe entre 16 mg et 32 mg (bien que la dose maximale recommandée par l'autorisation de mise sur le marché soit de 16 mg). L'absence de risque d'overdose en monothérapie et la dépression respiratoire moins intense que celle de l'héroïne expliquent en partie pourquoi sa prescription est si peu contraignante.(35)

La buprénorphine est 25 à 40 fois plus puissante que la morphine.

Par voie orale, la buprénorphine est largement inactivée car elle subit une N-désalkylation et une glycoconjugaison dans l'intestin grêle et dans le foie par un important effet de premier passage : moins de 20 % passe dans la circulation systémique. L'administration du médicament par voie orale est donc inappropriée. Par voie sublinguale, l'inactivation est évitée puisque 81 % sont absorbés en 8 minutes. Le pic de concentration plasmatique est obtenu 90 minutes après cette administration sublinguale et la relation dose-concentration maximale est linéaire entre 2 et 16 mg.

Les effets apparaissent en 30 à 60 minutes et le pic est atteint en 90 à 100 minutes.(43) Sa demi-vie est de 2 à 5 heures et sa durée d'action est longue, comprise entre 20 et 25 heures. Enfin, son élimination se fait essentiellement dans les fèces par excrétion biliaire des métabolites glycoconjugués (70 %), et les 30 % restant sont éliminés par les urines.(42)

d. Prescription

L'utilisation de la buprénorphine est encadrée par la circulaire DGS/SP3/95 n°29 du 31 mars 1995 et sa prescription est remboursée par l'Assurance Maladie depuis 1996.

Les règles de prescription en France sont volontairement souples afin de permettre une plus large diffusion auprès des personnes dépendantes aux opiacés.

Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires.

Sa prescription est soumise aux articles R.5212 et R.5214 du Code de Santé Publique.

La buprénorphine est un médicament inscrit en liste I, contrairement à la méthadone qui est sur la liste des stupéfiants. Néanmoins, elle doit répondre aux mêmes règles de prescription et de délivrance des stupéfiants :

- Elle peut être prescrite par tout médecin, sur une ordonnance sécurisée comportant notamment le nombre d'unités par prise et le dosage.
- Une délivrance quotidienne supervisée dans une pharmacie choisie en accord avec le patient est conseillée, mais non obligatoire, en début de traitement.
- Aucun contrôle urinaire n'est obligatoire contrairement à la méthadone.
- Une dispensation fractionnée par période de 7 jours est ensuite recommandée avant de délivrer les comprimés sur une période maximale de 28 jours.
- Le renouvellement est interdit.(32)
- Le chevauchement est possible dans la mesure où il est mentionné sur l'ordonnance conformément à l'article R.5213 du Code de Santé Publique. Il est recommandé que le médecin informe le pharmacien au préalable.(37)

Il est nécessaire de prendre en compte les risques d'interactions avec d'autres substances (alcool, antirétroviraux, benzodiazépines, inducteurs et inhibiteurs enzymatiques).

Lors des relais de prescription motivées par des raisons diverses (déménagement ou départ en vacances), il est recommandé au médecin prescripteur de contacter au préalable le pharmacien et le médecin qui prendront le relais.

En cas de déplacement à l'étranger au sein de l'Espace Schengen, le patient doit être muni d'une autorisation délivrée par la DDASS. En cas de déplacement à l'étranger en dehors de l'Espace Schengen, il est recommandé que le médecin prescripteur prenne contact avec l'Unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps afin de connaître les modalités qui s'appliquent.(37)

e. Posologies

Les posologies prévues par l'autorisation de mise sur le marché vont jusqu'à 16 mg par jour. Néanmoins, une grande partie des patients sont stabilisés avec des posologies oscillant entre 8 et 12 mg par jour.(44)

La buprénorphine n'est pas un traitement de courte durée : le traitement peut durer des mois, voire des années.

f. Contre-indications

La buprénorphine est contre-indiquée :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la buprénorphine
- chez les enfants de moins de 15 ans
- dans les insuffisances hépatiques et respiratoires sévères
- en cas d'intoxication alcoolique ou de delirium tremens
- en association avec la méthadone ou les analgésiques morphiniques de palier III (diminution de l'effet antalgique du morphinique par blocage compétitif des récepteurs, avec risque d'apparition d'un syndrome de sevrage)(42)

2. Méthadone

a. Histoire de la méthadone

En 1937, deux scientifiques allemands, Max Eisleb et Gustav Schaumann, ont créé la péthidine (Dolosal®) afin de soulager rapidement les douleurs liées à l'accouchement. Le but était de créer une drogue analgésique non addictive. Ils crurent avoir réussi avec la péthidine mais, comme avec l'héroïne il y a un siècle et avec la buprénorphine actuellement, des effets de manque apparurent.

Les docteurs Max Bockmühl et Gustav Ehrart, collègues de M.Eisleb et G.Schaumann, continuèrent les recherches, espérant créer un analgésique différent de la morphine afin de proposer une alternative aux opiacés dont la prescription avait très mauvaise réputation dans l'Allemagne nazie. C'est ainsi qu'en 1938, la méthadone voyait le jour.

Les deux médecins firent de nombreuses recherches afin de démontrer les propriétés analgésiques de la méthadone et un brevet fut déposé en 1941. Le produit fut alors remis aux militaires pour une série de tests plus vastes. Mais en raison de la guerre et du contexte d'après-guerre, aucune production commerciale ne fut lancée.

Les accords signés à la fin de la guerre obligèrent l'Allemagne à remettre tous ses brevets aux Alliés. C'est ainsi que les autorités américaines engagèrent une équipe de quatre scientifiques (Kliederer, Rice, Conquest et Williams) afin d'évaluer les travaux sur la méthadone. Un premier rapport parut en 1945. Elle y fut décrite comme une drogue avec des effets analgésiques proches de la morphine.

C'est ainsi que les américains s'approprièrent tout le stock des créations chimiques des scientifiques allemands et les formules des inventions furent distribuées dans le monde entier : ce fut le début de la commercialisation de la méthadone.

Le laboratoire pharmaceutique Eli-Lilly commercialisa la méthadone sous le nom Dolophine®.

En 1947, une équipe américaine expérimenta la méthadone mais ils employèrent des doses trop élevées. On injecta à certains volontaires jusqu'à 200 mg quatre fois par jour. Ces doses provoquèrent une dépendance et une euphorie ainsi que quelques décès passés sous silence. Ces expériences amenèrent les chercheurs à mettre en garde contre le potentiel addictif de la méthadone. Les premières publications d'après-guerre eurent pour but de démontrer que, par rapport aux autres analgésiques centraux, la balance bénéfices/risques n'était pas en faveur de la méthadone en raison de ses effets secondaires : nausées, dépression respiratoire et forte dépendance. Seule l'armée américaine continua une utilisation sporadique expérimentale de la méthadone en tant qu'antidouleur.

En 1965, les médecins américains Marie Nyswander et Vincent Dole eurent l'idée d'utiliser le produit pour un nouvel usage : le traitement des personnes dépendantes de l'héroïne. Ils espéraient trouver un traitement de type opiacé qui puisse être utilisé per-os n'entraînant pas une augmentation des doses pour maintenir l'effet recherché.

C'est ainsi que la méthadone que l'on connaît actuellement vit le jour.(45)

b. Formes disponibles

La méthadone bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) sous 2 formes en France :

- La méthadone sirop disponible sous forme de flacons dosés à 5, 10, 20, 40 et 60 mg.(46)
- La méthadone gélule disponible à différents dosages : 1, 5, 10, 20 et 40 mg.(47)

Les deux formes bénéficient d'une indication dans le cadre du traitement substitutif de la pharmacodépendance aux opioïdes, dans le cadre d'une thérapeutique globale de prise en charge médicale, sociale et psychologique, et ce, depuis 1995.

La forme gélule de la méthadone est disponible en France depuis 2008 afin d'améliorer l'acceptabilité de la méthadone (une gélule étant moins stigmatisante), faciliter le stockage dans les pharmacies et éviter certains effets secondaires liés à la contenance en saccharose du sirop comme les problèmes dentaires ou le déséquilibre d'un diabète ou liés à la contenance en alcool pouvant poser des problèmes de sevrage en cas de polyaddictions.(48)

c. Pharmacodynamique et pharmacocinétique :

La méthadone est un agoniste des récepteurs opiacés qui agit principalement sur les récepteurs μ . Elle a également un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA et agirait aussi sur la recapture de la noradrénaline.

Par son action antagoniste sur les récepteurs NMDA, elle diminue la sensibilisation centrale secondaire à la somation des stimuli nociceptifs lors de l'activité neuronale répétée ; elle éviterait l'hyperalgésie opioïdo-induite et elle aurait une action ciblée supplémentaire sur les douleurs neuropathiques.

Comme les autres opiacés, elle possède des propriétés analgésiques et antitussives et entraîne un syndrome de dépendance pharmacologique. Cependant, ses propriétés euphorisantes sont faibles.(49)

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 lors duquel elle est métabolisée par les enzymes de la famille des cytochromes P450.

Sa demi-vie plasmatique est de 12 à 18 heures (moyenne 15 heures) après une administration orale unique. Son pic plasmatique est atteint en 2 à 4 heures. Des variations de concentrations plasmatiques interindividuelles sont observées chez les sujets toxicomanes. Pour des patients recevant 100 ou 120 mg/jour de méthadone, la demi-vie plasmatique du produit est longue : de 15 à 60 heures (médiane 22 heures).

L'excrétion urinaire 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.(46)

d. Prescription

L'utilisation de la méthadone est encadrée par la circulaire DGS n° 14 du 7 mars 1994 et sa prescription est remboursée par l'Assurance Maladie depuis 1995.

La méthadone est classée parmi les stupéfiants : sa prescription doit donc être faite sur une ordonnance répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999 (ordonnances sécurisées). Le traitement est réservé aux adultes et adolescents de plus de 15 ans volontaires.

La prescription initiale de la méthadone est réservée aux centres spécialisés de soins aux toxicomanes (CSST), aux médecins exerçant en établissement de santé mais également aux médecins en milieu pénitentiaire, pour le traitement substitutif des pharmacodépendances majeures aux opiacés.

Une première analyse urinaire permettra de vérifier la réalité d'une consommation récente d'opiacés et l'absence de prise de méthadone. Cette première analyse permet de s'assurer qu'un même patient ne bénéficie pas de deux suivis avec prescription de méthadone.

Pendant les trois premiers mois de prescription, les analyses urinaires de contrôle sont pratiquées une à deux fois par semaine. Ensuite, elles sont pratiquées deux fois par mois.

Le traitement est administré en une prise unique quotidienne.

Le relais vers un médecin de ville doit s'opérer dès que le traitement est stabilisé et est conditionné par :

- La capacité du malade à gérer de façon autonome son traitement
- Une posologie de méthadone stabilisée
- Des dosages urinaires négatifs aux opiacés

Au moment du relais, l'ordonnance du prescripteur initial devra mentionner le nom du médecin choisi.(50)

Une fois le relai en médecine de ville effectué, la prescription répond au cadre réglementaire des stupéfiants :

- Aucun contrôle urinaire n'est alors obligatoire.
- La durée maximale de prescription est limitée à 14 jours pour la forme sirop et la délivrance est fractionnée par périodes de 7 jours (14 jours à titre dérogatoire).

- La durée maximale de prescription est limitée à 28 jours pour la forme gélule.
- Le renouvellement est interdit.
- Le chevauchement est possible dans la mesure où il est mentionné sur l'ordonnance conformément à l'article R.5213 du Code de Santé Publique. Il est recommandé que le médecin informe le pharmacien au préalable.(51)

Il est nécessaire de prendre en compte les risques d'interactions avec d'autres substances (alcool, antirétroviraux, benzodiazépines, inducteurs et inhibiteurs enzymatiques).

Lors des relais de prescription motivées par des raisons diverses (déménagement ou départ en vacances), il est recommandé au médecin prescripteur de contacter au préalable le pharmacien et le médecin qui prendront le relais.

En cas de déplacement à l'étranger au sein de l'Espace Schengen, le patient doit être muni d'une autorisation délivrée par la DDASS. En cas de déplacement à l'étranger en dehors de l'Espace Schengen, il est recommandé que le médecin prescripteur prenne contact avec l'Unité Stupéfiants et Psychotropes de l'Afssaps afin de connaître les modalités qui s'appliquent.(37)

e. Posologies

La première dose quotidienne est habituellement de 20 à 30 mg selon le niveau de dépendance physique et doit être administrée au moins dix heures après la dernière prise d'opiacés. Cette posologie est ensuite adaptée sous surveillance médicale, en fonction des besoins de chaque patient, jusqu'à 40 à 60 mg en une à deux semaines en fonction de la réponse clinique afin de prévenir le syndrome de sevrage ou un éventuel surdosage. La dose d'entretien est obtenue par paliers de 10 mg par semaine et se situe habituellement entre 60 et 100 mg par jour.(46)

f. Contre-indications

La méthadone est contre-indiquée :

- chez les patients ayant une hypersensibilité à la méthadone
- chez les enfants de moins de 15 ans
- dans les insuffisances respiratoires sévères
- en association avec un agoniste-antagoniste morphinique (pentazocine, buprénorphine, nalbuphine), avec un antagoniste morphinique partiel (naltrexone, nalméfène), avec le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone ou l'hydroxyzine.(46)

3. Suboxone® : buprénorphine/naloxone

La buprénorphine, agoniste opioïde partiel, est utilisée avec succès pour le traitement de la dépendance aux opioïdes depuis les années 1990. Compte tenu des inquiétudes croissantes concernant le détournement, la mauvaise utilisation et la surdose chez les adultes, les Etats-Unis ont été les premiers à associer la buprénorphine à la naloxone : l'ajout de naloxone réduirait le risque de mésusage et de détournement par rapport à la buprénorphine seule.

La naloxone a une faible biodisponibilité sublinguale et est inactive lorsque la Suboxone® est

prise en sublingual. En effet, en sublingual, seule la buprénorphine passe dans la circulation pour atteindre les récepteurs opiacés et exercer son action. La naloxone n'y est pas absorbée. A noter que l'ajout de la naloxone n'altère pas l'efficacité de la buprénorphine.

Cependant, si elle est utilisée par voie intraveineuse, la naloxone devient 100 % biodisponible : elle va se fixer aux récepteurs opiacés et ainsi empêcher l'action thérapeutique de la buprénorphine. Ainsi le patient s'injectant la Suboxone® présentera un syndrome de sevrage.(52)

La Suboxone® bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché européenne depuis le 26 septembre 2006. Néanmoins, la Suboxone® 2 mg/0,5 mg et la Suboxone® 8 mg/2 mg en comprimés sublinguaux n'ont été inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux qu'à compter de novembre 2009 par arrêté du 19/11/2009 (JO du 24/11/2009) et n'ont été mises sur le marché en France qu'en 2012.(53)

Les modalités de prescription et de délivrance, les posologies et les contre-indications sont les mêmes que pour le Subutex® et la buprénorphine.

C. Mortalité avec les traitements de substitution

Le risque principal des traitements de substitution est le décès par overdose. Ce risque est majoré par la consommation concomitante de benzodiazépines ou d'alcool.

D'après l'enquête DRAMES, en 2014, 55 % des décès par overdose sont en lien avec une prise de médicament de substitution (soit 243 décès) :

- La méthadone dans 44 % des décès
- La buprénorphine dans 12 % des décès

Néanmoins, le fait que les traitements de substitution puissent être responsables de décès en cas d'association avec d'autres substances est à relativiser : ils ont apporté un spectaculaire bénéfice dans la baisse des décès en lien avec à l'héroïne.(54)

D. Prescription et épidémiologie

1. État des lieux de la prescription des différents traitements

a. En médecine de ville

D'après l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), en 2015, près de 151.000 personnes ont bénéficié d'un remboursement de traitements de substitution aux opiacés en ville.

Le nombre de bénéficiaires d'un traitement de substitution est resté stable entre 2011 et 2015.

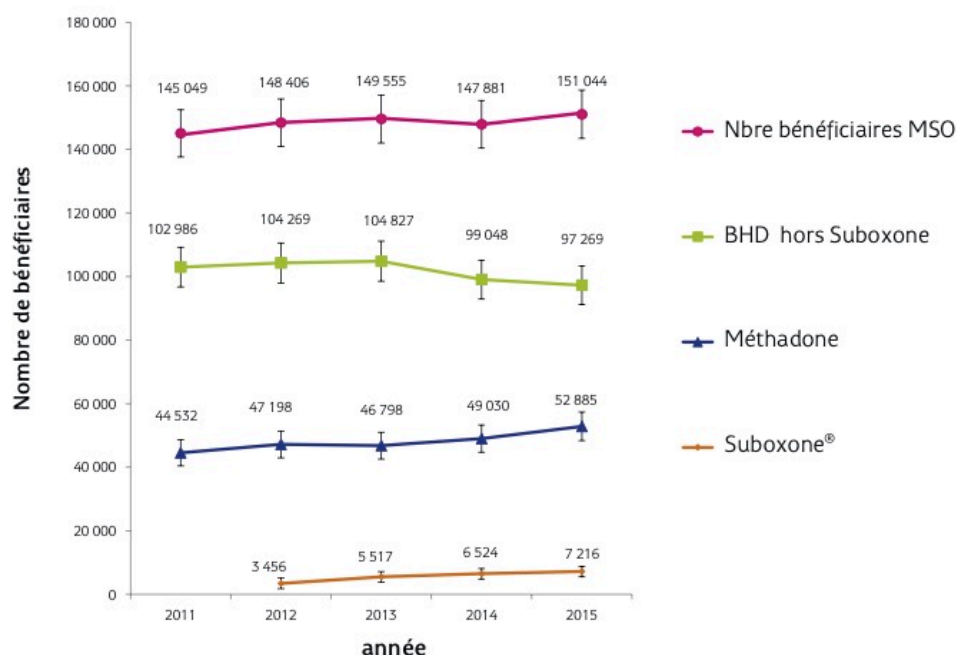
Proportions des différents traitements disponibles en 2015 :

- 64 % des bénéficiaires d'un traitement de substitution ont reçu de la buprénorphine haut dosage (sous la forme Subutex® ou l'un de ses génériques), soit 97.000 personnes. Il s'agit du médicament le plus remboursé.

- 35 % des bénéficiaires d'un traitement de substitution ont reçu de la méthadone, soit 53.000 personnes.
- 5 % des bénéficiaires d'un traitement de substitution ont reçu de la Suboxone®, soit 7.000 personnes. Sa faible prescription est en partie due à sa mise sur le marché tardive en janvier 2012.

La consommation de buprénorphine s'est stabilisée depuis 2011, alors que celle de la méthadone a tendance à augmenter. Le nombre de bénéficiaires de Suboxone® a doublé depuis son introduction, mais ce traitement reste peu prescrit et remboursé.

Ce tableau extrait du *Tableau de Bord TSO 2017* de Anne-Claire Brisacier pour l'OFDT résume l'évolution du nombre estimé d'assurés sociaux ayant eu au moins un remboursement de médicaments de substitution en ville des années 2011 à 2015.



Les segments figurant pour chaque point représentent les limites des intervalles de confiance à 95 %.

Source : Données CNAM-TS, RSI, MSA issues de l'EGB, extraction ANSM, exploitation OFDT

En 2015, la méthadone est délivrée pour 78 % en officine de ville et le reste par les CSAPA ou les hôpitaux.

En 2007, 75 % des médecins prescripteurs de buprénorphine et 90 % des prescripteurs de méthadone ne suivaient qu'un seul patient dépendant aux opiacés sur l'année.

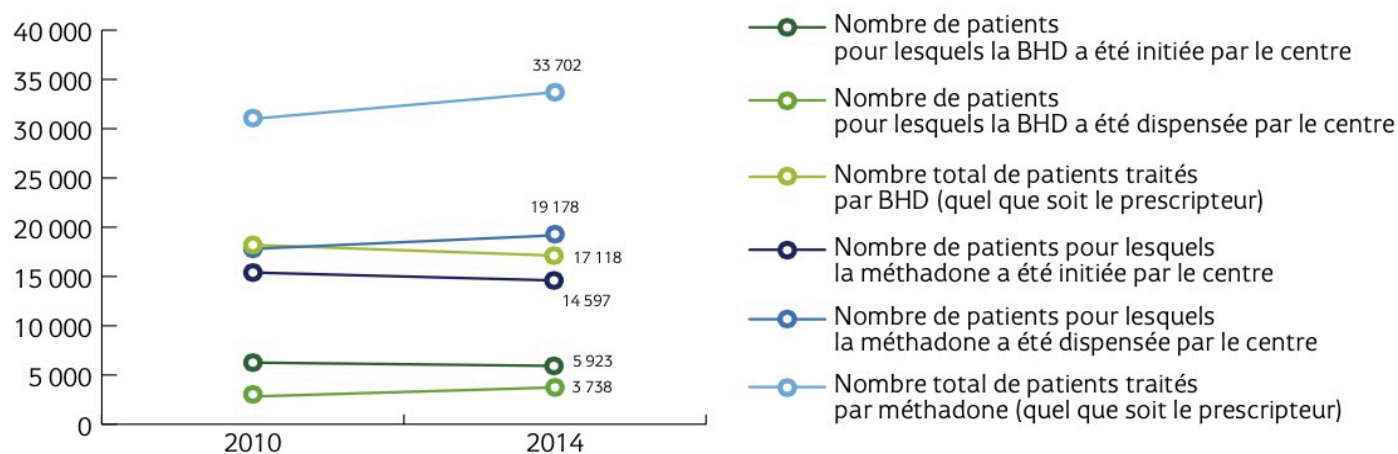
14 % des prescripteurs de buprénorphine et 9 % des prescripteurs de méthadone suivaient 2 patients sur l'année.

Enfin, 2,5 % des prescripteurs de buprénorphine et 0,4 % des prescripteurs de méthadone suivaient plus de 5 patients dans l'année.(55)

b. En structure spécialisée

En CSAPA en 2014, contrairement à ceux suivis en médecine de ville, la majorité des bénéficiaires de traitements de substitution sont sous méthadone, soit 33.700 patients. Le nombre de patients traités par buprénorphine est deux fois moins important, soit 17.000 patients.

Ce tableau, extrait du Tableau de Bord TSO 2017 de Anne-Claire Brisacier pour l'OFDT, résume l'évolution du nombre de patients traités par traitements de substitution pris en charge dans les CSAPA entre 2010 et 2014.



Des prescriptions de sulfates de morphine sont mentionnées par 43 CSAPA en 2014 (contre 34 en 2010). Le nombre de patients concernés par CSAPA varie de 1 à 19 et représente au total 170 patients en 2014 (contre 130 en 2010).

Source : exploitation des rapports d'activité type des CSAPA 2010-2014, DGS/OFDT

Etant donné que la méthadone et la buprénorphine peuvent être prescrites et délivrées en CSAPA mais également par un médecin généraliste et en officine de ville, mais également en raison de l'absence de données sur les délivrances dans les structures hospitalières hors CSAPA et en milieu pénitentiaire, l'estimation précise du nombre global de personnes bénéficiant d'un traitement de substitution aux opiacés en France est difficile. Néanmoins, une estimation globale du nombre de patients ayant une prescription de traitement de substitution est de 180.000 personnes en 2015.(54)

2. Introduction, maintien et posologie des traitements

En 2015, 16.000 patients ont été remboursés pour la première fois d'un traitement de substitution :

- Buprénorphine dans 71 % des cas
- Méthadone dans 29 % des cas.

Le maintien en traitement chute dans les 2 ans après l'introduction du traitement puis se stabilise :

- 1 an après l'introduction, 62 % des patients sont encore sous traitement.
- 2 ans après l'introduction, 49 % sont encore sous traitement.
- 4 ans après l'introduction, 45 % sont encore sous traitement.

Il est à noter que le maintien en traitement est plus élevé pour les patients sous méthadone que ceux sous buprénorphine les deux premières années, puis devient comparable à long terme (sans doute en raison des conditions drastiques d'introduction de la méthadone qui permet de sélectionner les patients les plus motivés à la substitution).

Les médianes des doses quotidiennes moyennes pour la buprénorphine et la Suboxone® sont d'environ 8 mg, ce qui correspond à la dose d'entretien recommandée. Cette médiane est stable depuis 2011. En revanche, 2,4 % des bénéficiaires ont eu des délivrances de buprénorphine avec des doses supérieures à 32 mg en 2015.

Les médianes des doses quotidiennes moyennes de méthadone ont augmenté, passant de 40 mg à 51,3 mg, mais restent plus faibles que les doses d'entretien recommandée qui se situent entre 60 et 100 mg/j.(54)

3. Caractéristiques des patients sous traitement

OPEMA (Observation des Pharmacodépendances En Médecine Ambulatoire) est une enquête multicentrique, nationale, réalisée auprès des médecins généralistes en ville depuis 2008. Le but est de décrire les habitudes de consommation et les caractéristiques sociodémographiques de tout patient vu en consultation pour un motif lié à une dépendance ou un abus à un produit illicite.

Lors de l'enquête de 2013, 81 médecins généralistes ont inclus 862 patients sous traitement (prescrit ou obtenu illégalement) :

- 433 consommaient de la buprénorphine
- 429 consommaient de la méthadone

Les consommateurs de buprénorphine et de méthadone avaient des profils sociodémographiques similaires :

- Une majorité d'hommes : 73 % pour la buprénorphine et 78 % pour la méthadone
- Un âge dans la trentaine : 39 ans +/- 9 ans pour la buprénorphine et 36 ans +/- 8 ans pour la méthadone
- Une bonne insertion sociale : 90 % avaient un logement durable quel que soit le traitement et environ 50 % avaient une activité rémunérée

En ce qui concerne la santé des patients inclus :

- La sérologie VIH était la plupart du temps négative : 81 % des patients sous buprénorphine et 90 % sous méthadone.
- La sérologie VHC était la plupart du temps négative : 65 % des patients sous buprénorphine et 67 % sous méthadone.
- Une majorité des patients étaient vaccinés contre l'hépatite B : 56 % des patients sous buprénorphine et 59 % sous méthadone.
- L'état bucco-dentaire était globalement correct pour 53 % des patients sous

buprénorphine et 51 % sous méthadone.

En ce qui concerne les comorbidités psychiatriques, elles ont été retrouvées chez 43 % des consommateurs de buprénorphine et chez 36 % des consommateurs de méthadone. Il s'agissait en majeure partie de troubles anxieux et dépressifs (54 % buprénorphine et 58 % méthadone), de troubles de la personnalité et assimilés (28 % buprénorphine et 27 % méthadone) et de troubles psychotiques et délirants (14 % buprénorphine et 12 % méthadone).

Seuls 28 % des patients sous buprénorphine et 26 % sous méthadone présentaient des troubles somatiques à type de pathologies digestives (4 %), respiratoires (4 %), douleurs (3 %), infections (2 % buprénorphine et 1 % méthadone), troubles cardiovasculaires (2 %) ou encore troubles neurologiques (1 %).

En ce qui concerne la voie d'administration, l'utilisation de la voie nasale était de 7 % pour la buprénorphine et de 0,2 % pour la méthadone et l'utilisation intraveineuse était de 3,3 % pour la buprénorphine et inexistante pour la méthadone.

En ce qui concerne les co-addictions :

- 89 % des utilisateurs de buprénorphine et 87 % de méthadone fumaient du tabac.
- 19 % des consommateurs de buprénorphine et 16 % de méthadone étaient éthyliques chroniques.
- 24 % des consommateurs de buprénorphine et 18 % de méthadone consommaient en parallèle des benzodiazépines.
- 13 % des consommateurs de buprénorphine et 24 % de méthadone étaient fumeurs de cannabis.
- 4 % des patients sous traitement consommaient de la cocaïne.
- 7 % des utilisateurs de buprénorphine et 9 % de méthadone consommaient encore de l'héroïne.(56)

NB : cette étude ne prend pas en compte la globalité des patients sous traitement puisqu'il s'agit d'une analyse faite à partir de données de médecine de ville, là où les patients ont sans doute des conditions de vie moins précaires qu'en structure spécialisée.

E. État des lieux du trafic des traitements de substitution

1. Aspects juridiques

Article 222-37 du Code Pénal :

« Le transport, la détention, l'offre, la cession, l'acquisition ou l'emploi illicites de stupéfiants sont punis de 10 ans d'emprisonnement et de 7.500.000 euros d'amende. Est puni des mêmes peines le fait de faciliter, par quelque moyen que ce soit, l'usage illicite de stupéfiants, de se faire délivrer des stupéfiants au moyen d'ordonnances fictives ou de complaisance, ou de délivrer des stupéfiants sur la présentation de telles ordonnances en connaissant leur caractère fictif ou complaisant. »(57)

Article 222-39 du Code Pénal :

« La cession ou l'offre illicites de stupéfiants à une personne en vue de sa consommation personnelle sont punies de cinq ans d'emprisonnement et de 75.000 euros d'amende. La peine d'emprisonnement est portée à 10 ans lorsque les stupéfiants sont offerts ou cédés [...] à des mineurs ou dans des établissements d'enseignement ou d'éducation ou dans les locaux de l'administration [...]. »(58)

Article 222-41 du Code Pénal :

« Constituent des stupéfiants au sens des dispositions de la présente section les substances ou plantes classées comme stupéfiants en application de l'article L. 5132-7 du code de la Santé Publique. »(59)

Article L.1343-4 du Code de la Santé Publique :

« Est puni de deux ans d'emprisonnement et de 75.000 € d'amende le fait d'importer, détenir en vue de la vente ou de la distribution à titre gratuit, mettre en vente, vendre ou distribuer à titre gratuit un mélange classé comme dangereux sans étiquetage et emballage préalable, conformément aux exigences prévues à l'article L. 1342-2. »(60)

Article L. 5132-7 du Code de la Santé Publique :

« Les plantes, substances ou préparations vénéneuses sont classées comme stupéfiants ou comme psychotropes ou sont inscrites sur les listes I et II par arrêté du ministre chargé de la santé pris sur proposition du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. »(61)

Le trafic de rue des médicaments de substitution expose donc à des poursuites judiciaires : il s'agit d'une infraction à la législation sur les stupéfiants, avec cession de substances vénéneuses.

2. Détail des médicaments détournés et tarifs pratiqués

Il existe différentes sources de données.

a. Population de gardés à vue à Paris

D'après une étude parmi une population de gardés à vue à Paris conduite entre mars 2006 et mars 2007, la méthadone et la buprénorphine font partie des médicaments les plus détournés sur le marché noir :(62)

- Clonazépam (Rivotril®) 42,6 % avec une posologie moyenne de 7 mg/jour et pour un tarif de l'ordre de 2 € les 20 comprimés.
- Buprénorphine (Subutex® et générique) 30,65 % avec une posologie moyenne de 13,7 mg/jour et pour un tarif de l'ordre de 1 à 2 € le comprimé de 8 mg. A noter que le tarif varie en fonction de l'état de manque de l'acheteur, du jour de la semaine (plus cher le dimanche) et que la prise est souvent associée à de la cocaïne ou du crack afin de gérer les effets anxiogènes de la descente.
- Méthadone 21,3 % avec une posologie moyenne de 54,6 mg/jour et pour un tarif de l'ordre de 5 € les 60 mg. A noter que sa prise s'effectue avec une consommation d'héroïne dans 70 % des cas.

- Sulfate de morphine (Skenan®) 18 % avec une posologie moyenne de 344 mg/jour par voie intraveineuse et pour un tarif de l'ordre de 2 à 3 € pour un comprimé de 100 mg et de 20 € pour une boîte de 14 comprimés.
- Flunitrazépam (Rohypnol®) 11,4 %
- Diazépam (Valium®) 8,2 %
- Bromazépam (Lexomil®) 4,9 %
- Oxazépam (Seresta®) 4,9 %
- Clorazépate dipotassique (Tranxène®) 3,2 %
- Zopiclone (Imovane®) 3,2 %

Notons que cette étude a été publiée en 2009. Or, depuis janvier 2012, le Rivotril® doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée dont l'ordonnance initiale annuelle doit être faite par un spécialiste en neurologie ou en pédiatrie, avec comme seule indication l'épilepsie. Et, depuis 2013, la commercialisation du Rohypnol® a été arrêtée. En 2017, le marché noir ne retrouve plus ces molécules (ou difficilement en ce qui concerne le Rivotril®).

b. Expérience personnelle

Lors d'un remplacement en cabinet de médecine générale en Lorraine en 2015, j'avais échangé avec un patient toxicomane vis à vis des tarifs pratiqués sur le marché noir : un flacon de méthadone 40 mg coûtait 5 € et un flacon de méthadone 60 mg 10 €.

c. ODFT

D'après une étude menée par l'OFDT, la disponibilité sur le marché parallèle des opiacés médicamenteux est en lien avec la quantité de prescriptions et les contrôles exercés par les caisses d'assurance maladie.

Elle note que la buprénorphine haut dosage est le médicament le plus accessible, que la méthadone l'est proportionnellement moins et que l'accès au sulfate de morphine (Skenan®) est plus complexe, généralement acquis grâce aux proches d'un patient le recevant par prescription.

Concernant le prix moyen du comprimé de 8 mg de buprénorphine, il oscillait de 3 à 5 € en 2011 et celui du flacon de 60 mg de méthadone, de 5 à 20 € selon la localisation.(30)

d. Magazine l'Express

Le 26 mars 2014, le magazine l'Express publiait une enquête sur le marché noir du Subutex® : « *Subutex : trafic sur ordonnance* ».

Il décrivait alors un prix de vente d'un comprimé de Subutex® autour de 2 à 4 € dans les prisons de France comme dans les rues de Paris, de Marseille et de Strasbourg. Alors qu'*a contrario*, en Géorgie, en Finlande, en Estonie, à l'Ile Maurice ou en Algérie, les consommateurs le payaient de 30 à 40 €, voire jusque 100 € car la buprénorphine est introuvable chez eux.

3. Le trafic de traitement de substitution

a. Les médecins, dealers malgré eux

L'actualité relate plusieurs cas de médecins français au cœur de trafics de médicaments de substitution.

En mars 2013, trois médecins de l'Est de la France ont été mis en examen pour avoir prescrit de grandes quantités de Subutex®. Le procureur de la République précisait alors que « *plus de 1.000 boîtes en un an avaient été prescrites pour certains patients alors que le dosage maximal autorisé est de 100* ». La CPAM a chiffré son préjudice à 560.000 €.

En octobre 2013, un autre médecin du Grand-Est était à son tour mis en examen pour avoir délivré en 2 ans 25.000 ordonnances à 285 patients, ces mêmes patients qui revendaient par la suite leurs traitements.

Début 2014, trois autres médecins issus de la même région étaient placés en garde à vue en raison de leur trop grand nombre de prescriptions de Subutex®.(63)

En juin 2017, un tribunal correctionnel de Nouvelle-Aquitaine a jugé un médecin pour « prescription non conforme » de Subutex®. Le tribunal, dans son jugement, a opté pour une peine de 10 mois de prison avec sursis avec une interdiction d'exercer pendant un an.(64)

b. Évaluation du détournement des médicaments psychoactifs

Le développement des traitements de substitution s'est accompagné de leur détournement/trafic. C'est pourquoi la France a développé plusieurs systèmes d'évaluation de l'abus des médicaments reposant sur les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance-Addictovigilance (CEIP-A), compétences régionales de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps).

C'est ainsi que sont nés les programmes OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse), OSIAP (Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible), NotS (Notification Spontanée), DRAMES (Décès en Relation avec l'Abus de Médicaments et de Substances) ou la structure OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies) avec l'enquête ESCAPAD, ou encore ODICER (Observatoire des Drogues pour l'Information sur les Comportements En Région).(65)

En 2004, l'Assurance Maladie a mis en place un plan de contrôle et de suivi des traitements de substitution en suivant les personnes ayant une délivrance de plus de 32 mg de buprénorphine par jour et les personnes ayant plusieurs prescripteurs ou plusieurs pharmacies délivrant le traitement. C'est la notion de « *docteur shopping* ». En effet, c'est un des moyens de se procurer le médicament de substitution en grande quantité pour une revente secondaire sur le marché noir.

Il a été ainsi montré qu'en 2012 :

- 2 % des bénéficiaires d'un remboursement de buprénorphine avaient un dosage quotidien supérieur à 32 mg (6 % en 2002).

- Entre 1 % et 2 % des bénéficiaires avaient 5 prescripteurs ou plus.
- 19 % des bénéficiaires avaient 3 prescripteur ou plus.
- 1 % des bénéficiaires avaient 5 pharmaciens ou plus.
- 12 % des bénéficiaires avaient 3 pharmaciens ou plus.

Malgré ces mesures de contrôle, les détournements de buprénorphine persistent :

- Via de petits trafics de rue, alimentés par des personnes qui revendent une partie de leur traitement.
- Via des trafics plus hiérarchisés impliquant des patients se livrant à du nomadisme médical et au système du « *docteur shopping* » ou encore à du vol d'ordonnances, alimentant ainsi des grossistes qui centralisent les boîtes de médicaments, notamment à Metz, Paris, Rennes ou Toulouse. Ces cas qui impliquent peu de personnes (au prorata du nombre de patients sous traitement bien encadré) sont à l'origine du détournement de quantités énormes de médicaments comme en témoigne les affaires judiciaires impliquant des médecins cités précédemment.

Il existe également des cas de primo-consommation de Subutex® : ces usagers achètent les comprimés au marché noir et consomment cette buprénorphine avant d'expérimenter l'héroïne. Cette utilisation concerne avant tout les personnes en situation de grande précarité, qui n'hésitent pas à s'injecter le produit, voire à inhaler le produit réduit en poudre (« chasse au dragon »). Le « Sub » est ainsi devenu pour certains une drogue de rue qui a remplacé l'héroïne sur les trottoirs, une drogue facile à obtenir et bon marché, mais dont l'association avec les benzodiazépines peut être mortelle.

La méthadone, en revanche, fait plus l'objet de détournements de type « dépannages » occasionnels entre usagers. Elle semble surtout utilisée à des fins substitutives plus qu'à des fins de défonce comme pour la buprénorphine.(66)

c. Le Subutex®, liste I ou stupéfiant ?

C'est en raison de ce détournement que le Dr Didier JAYLE, président de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie, avait demandé dès 2006 que le Subutex® (et la buprénorphine) soit considéré comme un stupéfiant alors qu'il l'est déjà dans la plupart des pays européens. Le Ministère de la Santé a néanmoins repoussé cette suggestion en raison des pressions des associations de soutien aux toxicomanes.

En effet ActUp, association de lutte contre le SIDA, notamment dans la communauté homosexuelle et dans d'autres groupes marginalisés comme les toxicomanes, a mené une grande réflexion sur l'importance du maintien de la buprénorphine dans la catégorie « non stupéfiant ».

D'après l'association :

- Une grande partie des usagers du marché noir sont des personnes qui n'utilisent pas le Subutex® comme un stupéfiant mais comme un traitement de substitution sauvage.
- Une grande partie des usagers du marché noir est constitué de personnes marginalisées sans couverture sociale et qui n'ont pas la possibilité d'obtenir des prescriptions encadrées.

- Une grande partie des usagers du marché noir ou qui se font prescrire de grandes quantités de traitement sont des injecteurs qui sont incapables en l’immédiat de mettre fin à leurs pratiques.
- Une grande partie du Subutex® revendu au marché noir provient d’usagers-revendeurs qui écoulent quelques boîtes dans un système d’économie de survie.
- Assécher le marché noir sans se préoccuper de la demande risquerait de déplacer ce marché vers une criminalité plus organisée, plus puissante et plus violente.(67)

En 2017, le Subutex® fait toujours partie des médicaments de la liste I et non des stupéfiants.

F. Le mésusage

Parallèlement au détournement, la relative disponibilité des traitements de substitution s’est accompagnée d’une utilisation non-conforme aux prescriptions médicales : on parlera de mésusage.

Ce mésusage couvre un vaste champ de notions comme une auto-substitution, un mode d’administration différent des préconisations (injection, sniff, inhalation), une consommation concomitante d’autres substances, des dosages non recommandés ou encore un mode d’obtention non légal (marché noir, troc, entourage).

Les cas de mésusage ont surtout été rapportés pour la buprénorphine en raison de son cadre de prescription plus souple que la méthadone et la possibilité de se l’injecter en écrasant le comprimé.

Notre revue de la littérature tentera d’apporter une définition au plus juste de ce mésusage.

V. Stigmatisation des patients toxicomanes

A. Dans la population générale

D'après l'OFDT, fin 2012, 9 Français sur 10 considéraient que l'héroïne était une drogue dangereuse, et ce dès son expérimentation (juste avant la cocaïne, et largement au-dessus du cannabis, du tabac et de l'alcool).

Contrairement aux autres produits, les opinions concernant l'héroïne et ses usagers étaient très mauvaises :

- 87 % des Français estimaient que les toxicomanes à l'héroïne étaient dangereux pour leur entourage.
- Seulement 19 % pensaient qu'ils souffraient d'une maladie, la plupart refusant de les exonérer de leur part de responsabilité.

Concernant, la prévention de la toxicomanie et la prise en charge de ces patients :

- 83 % étaient favorables à l'information des usagers sur la façon la moins dangereuse de consommer les produits psychoactifs.
- 58 % étaient favorables à l'ouverture de salles de consommation à moindre risque (dites « salles de shoot ») en France, afin qu'ils puissent s'injecter hors de l'espace public, afin de prévenir les risques d'overdose et limiter la propagation du SIDA.(30)

B. Chez les médecins : l'addictophobie

Les usagers de drogue sont rarement considérés comme des patients comme les autres : les toxicomanes sont victimes d'addictophobie de la part de beaucoup de soignants.

La diffusion des traitements de substitution montre la réussite de la politique de santé française. Mais ce constat est nuancé par des études qui montrent que les prescriptions sont concentrées autour d'un petit nombre de médecins. Parmi ceux qui ont des patients toxicomanes dans leur patientèle, seuls 25 à 40 % prescriraient des traitements de substitution.(68) Une autre étude montre que 10 % des médecins généralistes français prescrivent 75 % des traitements de substitution.(69) Ainsi, malgré le nombre croissant de patients sous substitution, il semble qu'une faible part des médecins sont à l'aise avec cette substitution, ne stigmatisent pas leurs patients, et acceptent de prescrire.

C'est ce que relatent deux médecins généralistes exerçant à Albi et qui ont tiré la sonnette d'alarme en apportant leur témoignage dans la revue Prescrire en 2010. Depuis plus de 15 ans, ils prescrivent des traitements de substitution et font état d'une très grande concentration de patients dépendants aux opiacés dans leur cabinet. Sur ces 107 patients toxicomanes, 70 % n'appartiennent pas à leur patientèle habituelle et 11 % vivent à plus de 30 km de leur cabinet. Un de leurs patients s'est vu refuser l'accès à une vingtaine de cabinets médicaux. Les deux médecins dénoncent ainsi un refus de soins avoué ou déguisé de la part des autres médecins de la région et mettent ainsi en exergue cette discrimination, d'autant qu'ils ont dû justifier le grand nombre de prescriptions de traitements de substitution auprès de l'Ordre des Pharmaciens.(70)

Le mésusage du traitement substitutif par le patient, et de quelque nature qu'il soit (achat au

marché noir, mode d'administration en sniff ou en intraveineux, surdosage, prise simultanée de cocaïne, héroïne ou autres drogue) est redouté par la communauté médicale. D'autant que lorsque l'on parle de toxicomane, beaucoup s'imaginent le cliché de l'héroïnomane, désinséré, manipulateur et délinquant ; alors que cette représentation ne concerne qu'une part très minime des usagers.(38)

L'addictophobie se manifeste également à travers une prise en charge différente des plaintes somatiques des patients par les médecins généralistes. Ainsi, pour les personnes suspectées de détourner les prescriptions, il arrive que le médecin ne prenne pas au sérieux leurs plaintes et les interprète comme des demandes déguisées de médicaments, notamment de la classe des opiacés (antidouleurs). Le médecin renie alors leur statut de patients en les cantonnant au statut de simples toxicomanes, usagers pervers de drogues.

Quel est le mécanisme de cette aversion pour le sujet dépendant aux opiacés ? Sans doute le mode de prescription de la buprénorphine : il a mis en présence des toxicomanes et des médecins généralistes de ville qui n'étaient pas préparés, pas formés, ayant construit leur pratique de la substitution de façon isolée alors qu'il est recommandé d'intégrer un réseau de soins pour développer un partenariat interprofessionnel. Sans doute également car les médecins sont très attachés à la relation de confiance avec leurs patients, et que parfois les patients n'avouent par leurs écarts aux prescriptions par peur de la stigmatisation, par peur de décevoir leur médecin.(71)

Comme le dit J.P Coueron, *« le comportement addictif a été une solution avant d'être un problème. C'est une vraie difficulté pour le thérapeute qui doit convaincre la personne d'adapter ce comportement parce qu'il présente plus d'inconvénients que d'avantages. »*

Car la prise en charge d'un patient dépendant aux opiacés ne se limite pas à la simple substitution médicamenteuse, mais tente de conduire le patient à abandonner son mode de vie organisé autour d'une activité nocive, la toxicomanie, pour entrer dans un projet de substitution global destiné à l'intégrer dans la société dite « conventionnelle ».

L'addictophobie est donc cette peur du patient toxicomane, peur de son comportement, peur des éventuels mésusage et détournement de son traitement, peur d'une éventuelle rupture du contrat de confiance. Les conséquences de cette addictophobie sont la stigmatisation du patient toxicomane auprès du corps médical, allant de la mauvaise prise en charge de ses pathologies somatiques jusqu'au refus de son suivi.

Mais, au final, pourquoi tant de médecins refusent-ils de prendre en charge ces patients, qui comme n'importe quels autres patients, nécessitent des soins adaptés aux différentes pathologies qu'ils présentent ?

Intuitivement, on peut penser que le mésusage et le détournement sont en partie responsables. Les représentations des médecins à leur égard iraient influencer la relation thérapeutique et avoir des répercussions sur le parcours de soins des patients dépendants aux opiacés. C'est tout le but de ce travail de le vérifier dans la littérature.

DEUXIÈME PARTIE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Introduction

Les usagers de drogues sont souvent considérés comme n'étant pas des patients comme les autres. Alors qu'ils devraient pouvoir bénéficier des soins que leur pathologie exige comme tous les malades, ils sont la plupart du temps reçus d'abord comme des malades de la toxicomanie et non pas comme des patients souffrant d'une pathologie. Le témoignage des deux médecins généralistes à Albi en 2010 dans la revue Prescrire a mis en exergue cette discrimination des patients toxicomanes.

Après lecture de plusieurs articles, on peut se douter que cette méfiance est en partie causée par le mésusage du médicament de substitution.

Or, la toxicomanie est une maladie chronique qui a des conséquences économiques, personnelles et de santé publique importantes.

Les représentations du médecin prescripteur concernant ce mésusage vont-elles influencer la relation thérapeutique et avoir des répercussions sur le parcours de soins allant de la stigmatisation au refus de suivi, de nombreux médecins généralistes refusant de suivre ces patients ?

Il est ainsi intéressant de balayer l'ensemble de la littérature caractérisant le mésusage du médicament de substitution afin de comprendre les motifs de refus de suivi des patients toxicomanes par les médecins généralistes et définir de façon plus réaliste le mésusage et cette notion d'addictophobie.

II. Méthodes

A. Objectif de l'étude

L'objectif de ce travail est de savoir si l'image du mésusage conduit à une addictophobie auprès des médecins généralistes avec refus de prise en charge des patients sous traitement de substitution au regard des données factuelles et actuelles de la littérature. Le bénéfice attendu pour la médecine générale est ainsi de comprendre les mécanismes de l'addictophobie et, à terme, de tenter de la diminuer auprès des médecins généralistes. Quelle représentation du mésusage ont les médecins généralistes ? Et cette représentation est-elle un frein à la pratique de l'addictologie ?

Pour répondre à notre sujet d'intérêt, nous avons adopté une démarche scientifique particulière : celle de la revue de la littérature de type systématique.

B. Une revue de la littérature en accord avec le modèle PRISMA

Notre travail a été guidé par les 27 points de la liste de contrôle du modèle PRISMA (Annexe 1). (72)

Tout d'abord, nous avons effectué une recherche la plus exhaustive possible de toute la littérature répondant à notre question d'intérêt :

- Articles publiés de type revue scientifique

- Littérature non publiée, dite « littérature grise » (exemple : thèses)

Nous avons sélectionné les revues selon des critères préétablis. Puis nous avons analysé et évalué de façon critique la qualité méthodologique de la littérature finalement sélectionnée. Enfin, nous avons effectué une synthèse des résultats afin de formuler nos conclusions et ainsi répondre à notre question de recherche.

Pour que notre travail soit validé sur le plan méthodologique et que nos recherches soient reproductibles, nous avons insisté sur 4 points :

- Une question claire et définie
- Une recherche exhaustive
- Des critères d'inclusion et d'exclusion définis
- Une évaluation de la méthodologie des études

(Annexe 2)

C. Une question claire et définie

Notre revue s'est focalisée sur une seule question claire : l'image du mésusage conduit-elle à une addictophobie auprès des médecins généralistes avec refus de prise en charge des patients sous substitution ? Nous espérons ainsi définir l'impact du mésusage des prescriptions dans le quotidien des médecins généralistes.

Lors de la création d'une revue de la littérature, il est recommandé de décomposer le sujet de la question selon les critères « PICO » (4 dimensions). Cette méthode permet de clarifier la question et d'identifier les concepts clés. Ce modèle « PICO » aide ainsi à diviser la question clinique en différents concepts qui serviront à construire la stratégie de recherche. (73)

Critère P	Critère "P" pour "Patient characteristics or problem being addressed"	Caractéristiques du patient (âge, sexe,...) et/ou le problème qu'il pose (diagnostic,...)
Critère I	Critère "I" pour "Intervention(s) or exposure(s) being considered"	Intervention
Critère C	Critère "C" pour "Comparison intervention or exposure, when relevant"	Comparaison par rapport à une autre intervention (si elle est appropriée)
Critère O	Critère "O" pour "clinical Outcome of interest"	Issue clinique recherchée

Les critères « PICO » sont applicables parfaitement dans une revue de la littérature traitant d'un sujet quantitatif. Dans le cadre de notre revue de la littérature, ils ne sont pas applicables en tant que tels car notre revue est qualitative. Néanmoins, nous pouvons tenter de la décalquer dans notre cas.

- P : patient ou problème médical : patient toxicomane sous traitement de substitution
- I : intervention évaluée : mésusage
- C : comparateur (intervention servant de témoin) : tous les autres patients qui ne sont pas toxicomanes et qui sont bien suivis par leur médecin généraliste
- O : « outcome » c'est à dire l'événement mesuré, le résultat clinique, le critère de jugement : mauvaise prise en charge du patient/refus de prise en charge

La question de recherche a pu être formulée de la façon suivante :

Quel est l'impact du mésusage des médicaments de substitution par les toxicomanes sur la pratique des médecins généralistes ?

D. Une recherche documentaire exhaustive

Afin de bien définir notre méthodologie et nos stratégies de recherches bibliographiques, mais également afin de nous initier à la création d'une revue de la littérature, nous avons rencontré une des bibliothécaires de la faculté de Médecine de Montpellier le jeudi 2 mars 2017.

Selon ses conseils, nous avons décidé de multiplier les sources de données bibliographiques interrogées afin de maximiser le rappel de la littérature sur le sujet et ainsi minimiser les biais.

Pour que la recherche soit la plus organisée possible, un logiciel de gestion des références bibliographiques, à savoir ZOTERO, a été utilisé tout au long de la collecte des littératures de notre revue. Il nous a permis de gérer dynamiquement la bibliographie de notre travail. Nous avons participé à une formation quant à son utilisation au sein de la faculté de Pharmacie de Montpellier le mardi 21 mars 2017.

La recherche bibliographique ne s'est faite que par internet, tant pour les publications officielles que pour la littérature grise.

1. Recherche de publications officielles :

a. Bases de données

Nous avons recherché les données publiées en interrogeant plusieurs bases de données bibliographiques avec les équations de recherche retenues pour l'étude :

- Pubmed/Medline

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

PubMed est le principal moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine. Il a été développé par le Centre américain pour les informations biotechnologiques (NCBI). PubMed est un moteur de recherche donnant accès à la base de données bibliographique Medline, rassemblant des citations et des résumés d'articles de recherche biomédicale.

- The Cochrane Library

<http://www.cochranelibrary.com/>

La Cochrane Library est une collection de bases de données en médecine et d'autres spécialités de santé fournies par Cochrane. La bibliothèque Cochrane vise à rendre facilement accessibles les

résultats d'essais contrôlés bien menés et constitue une ressource clé dans l'evidence-based medicine.

- Banque de Données en Santé Publique (BDSP)

<http://www.bdsp.ehesp.fr/>

La Banque de données en santé publique (BDSP) a été créée à l'initiative de la Direction générale de la santé, et est un portail d'information en ligne fondé sur une couverture multidisciplinaire de la santé publique. La BDSP est le résultat du travail collaboratif d'un réseau de coopération documentaire constitué d'une quarantaine d'organismes.

- Cat.inist

<http://cat.inist.fr/>

Cat.inist est une banque de données comportant plus de 20 millions de références bibliographiques (depuis 1973) issues des collections du fonds documentaire de l'Inist-CNRS et couvrant l'ensemble des champs de la recherche mondiale en science, technologie, médecine, sciences humaines et sociales.

- Science Direct

<http://www.sciencedirect.com/>

ScienceDirect est un site web géré par l'éditeur Elsevier. Cette plateforme a été lancée en mars 1997, et permet d'accéder à plus de 3.800 revues qui forment plus de 14 millions de publications scientifiques revues par des pairs.

b. Stratégies de recherche bibliographique

Le MeSH (Medical Subject Headings) est le thésaurus de référence dans le domaine biomédical. La National Library of Medicine qui l'a construit le met à jour chaque année. Nous avons donc utilisé cet outil afin de nous aider, en partie et selon les bases de données, à indexer les items de notre recherche. (74)

En fonction de la source de données bibliographiques interrogée (francophone ou anglophone), nous avons déterminé des mots-clés suivants :

- Recherche anglophone :

- L'expression relative au traitement de substitution avait 1 traduction en anglais :
Opiate substitution treatment
- L'expression relative au mésusage avait 3 traductions en anglais :
Misuse
Health service misuse

Prescription drug misuse

- L'expression relative au consommateur de drogue (toxicomane) avait 1 traduction en anglais :

Drug user

- L'expression relative à la médecine générale avait 4 traductions en anglais :

General practice

Physician

Family practice

Primary health care

- L'expression relative au refus de soins avait 2 traductions en anglais :

Refusal to treat

Patient abandonment

- L'expression exacte relative à la prise en charge avait 2 traductions en anglais :

Case management

Health service accessibility

- L'expression exacte relative à la peur avait 1 traduction en anglais :

Fear (pas dans le MeSh)

Nous avons créé 5 principales facettes (ou groupement de mots-clés), qui ont été recherchées correspondant aux 4 dimensions de la question d'intérêt (« PICO »). Nous avons étayé la recherche avec des synonymes de ces mots dans chacune des facettes.

Les mots-clés de chaque facette ont été reliés par les opérateurs booléens « OR » ou « AND ».

Nous avons ainsi obtenu de nombreuses combinaisons de mots-clés ayant donné lieu à une équation de recherche particulière pour l'interrogation de nos différentes banques de données. Voici l'exemple de certaines équations de recherche utilisées :

- Opiate substitution treatment AND (Misuse OR Health service misuse OR Prescription drug misuse)
- (Misuse OR Health service misuse OR Prescription drug misuse) AND (Refusal to treat Patient abandonment) AND (General practice OR Physician OR Family practice OR Primary health care)

Facette 1 AND	Facette 2 AND	Facette 3 AND	Facette 4 AND	Facette 5
Opiate substitution treatment OR Subutex OR Buprenorphine OR Methadone	Misuse OR Health service misuse OR Prescription drug misuse	Drug user	General practice OR Physician OR Family practice OR Primary health care	Refusal to treat OR Patient abandonment OR Case management OR Health service accessibility

Stratégies de recherche bibliographique pour les sources de données anglophones

- Recherche francophone

Nous avons obtenu de nombreuses combinaisons de mots-clés ayant donné lieu à une équation de recherche particulière pour l'interrogation de nos différentes banques de données.

Les mots-clés de chaque facette ont été reliés par les opérateurs booléens « OU » ou « ET ».

Voici l'exemple de certaines équations de recherche utilisées :

- Traitement de substitution aux opiacés ET Méusage ET Médecine générale
- Traitement de substitution aux opiacés ET Méusage ET Refus de soin

Facette 1 ET	Facette 2 ET	Facette 3 ET	Facette 4 ET	Facette 5
Traitement de substitution aux opiacés OU Produit de substitution OU Subutex OU Buprénorphine OU Méthadone	Méusage OU Détournement OU Produit détourné	Toxicomane OU Consommateur de drogue	Médecine générale	Refus de soin OU Prise en charge

Stratégies de recherche bibliographique pour les sources de données francophones

2. Recherche de la littérature grise :

Nous avons complété nos recherches par la littérature grise. Il est considéré que ce terme de littérature grise est équivalent au terme « littérature non conventionnelle ». Cette littérature n'est pas diffusée à travers les moyens de publication habituels, et son accès est par conséquent plus difficile. Parmi les exemples de littérature grise, on retrouve :

- les rapports tant du secteur privé que public,
- les thèses,
- les communications à des conférences non publiées,
- les règles et recommandations techniques,
- les articles imprimés dans certaines revues à diffusion non commerciale ou journaux à diffusion locale,
- certains documents officiels.(75)

Ainsi, nos recherches nous ont permis de localiser des références qui ne sont normalement pas indexées dans les principales bases de données utilisées habituellement comme Pubmed/Medline ou The Cochrane Library.

a. Le système universitaire de documentation (SUDOC) :

<http://www.sudoc.abes.fr/>

Le SUDOC (Système Universitaire de Documentation) est un catalogue collectif alimenté par l'ensemble des bibliothèques universitaires françaises qui permet de recenser les documents en leur possession.

L'équation de recherche utilisée en français était : mésusage traitement de substitution.

b. La Haute Autorité de Santé (HAS) :

<http://www.has-sante.fr/>

Le site de la HAS propose une interrogation de sa base de données et permet d'obtenir plusieurs types de documents :

- Actualités et information
- Avis et Evaluations
- Documents patients
- Recommandations et Guides
- Résultats de certification et Médecins accrédités

L'équation de recherche utilisée en français était : mésusage ET traitement de substitution.

c. Les sociétés savantes françaises dans le domaine de l'addictologie :

Nous avons consulté le site internet de ces trois sociétés savantes :

- Fédération Française d'Addictologie (FFA)

<http://www.addictologie.org/>

- Société française de toxicologie analytique (SFTA)

<http://www.sfta.org/>

- Fédération Addiction

<https://www.federationaddiction.fr/>

Lorsque cela était possible, l'équation de recherche utilisée en français était : mésusage traitement de substitution.

d. EDPscience :

<https://www.edpsciences.org/fr/>

EDP Sciences (Édition Diffusion Presse Sciences), est un éditeur à vocation internationale qui participe à la communication et à la diffusion de la science vers les publics spécialisés et non spécialisés. Il publie des ouvrages scientifiques, mais également des revues académiques, des magazines professionnels, des conférences et des sites internet.

L'équation de recherche utilisée en français était : mésusage traitement de substitution.

e. DocdocPro :

<http://www.docdocpro.fr/>

DocdocPro est un portail qui permet d'accéder à des milliers d'articles issus de revues de référence : la Revue du Praticien, la Revue du Praticien - Médecine Générale, Le Concours Médical, Panorama du Médecin et la Revue Française du Dommage Corporel.

L'équation de recherche utilisée en français était : mésusage traitement de substitution.

f. Open Grey :

<http://www.opengrey.eu/>

OpenGrey est un système pour l'information en littérature grise en Europe et permet un accès libre à 700.000 références bibliographiques de littérature grise papier produites en Europe via une plate-forme collaborative européenne.

Nous avons interrogé cette source de données en français avec l'équation de recherche suivante : mésusage ET traitement de substitution.

E. Des critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères de sélection des articles pour réaliser la revue sont précisés dans ce tableau :

Critères d'inclusion :
<ul style="list-style-type: none">• Article de recherche original ou revue ou rapport ou thèse ou guide de bonne pratique• Tout type d'étude : qualitative, quantitative, observationnelle, évaluative• Traitant du mésusage des traitements de substitution et des représentations qu'en ont les médecins généralistes• Comportant des témoignages identifiant les obstacles à la pratique de l'addictologie• Se référant aux molécules de substitution présentes en France : Subutex, buprénorphine, méthadone• Concernant les patients toxicomanes• Écrit en français ou en anglais• Publié entre 1997 et 2017 soit une analyse de la littérature sur vingt années• Concernant tous les patients toxicomanes, quels que soient leur âge, leur sexe et leur situation géographique et tous les médecins généralistes, quels que soient leur âge, leur sexe et leur mode d'exercice• Disponible sur internet, pour des raisons de commodité d'accès
Critères de non-inclusion :
<ul style="list-style-type: none">• Publication ne correspondant pas à un travail décrit dans les critères d'inclusion• Étude concernant d'autres professionnels de santé que les médecins généralistes• Concernant l'abus de traitements opioïdes par des patients dits non toxicomanes• Écrit en une autre langue que le français et l'anglais• Publié avant 1997• Ne traitant pas spécifiquement du mésusage des médicaments de substitution• Document intégral non disponible sur internet

F. Déroulement de la procédure de recrutement des articles

Le recrutement des articles a été réalisé en 2 étapes chronologiques de recherche. Nous avons tout d'abord interrogé les différentes bases de données avec les équations de recherche déterminées préalablement : c'est la recherche initiale.

Puis dans un second temps, nous avons effectué une recherche d'articles supplémentaires à partir des références bibliographiques des articles sélectionnés lors de la première étape : c'est la recherche secondaire.

1. Recherche initiale :

a. Interrogation des bases de données à partir des équations de recherche

Toutes les bases de données précédemment listées (publications officielles ou littérature grise) ont été interrogées à l'aide d'une ou plusieurs équations de recherche.

Ayant parfois obtenus un trop grand nombre de références, nous avons appliqué, pour certaines d'entre elles, des filtres de recherche en lien avec nos critères d'inclusion (comme la langue de rédaction ou la période de publication).

b. Sélection des articles sur lecture du titre et/ou du résumé

La première sélection a été faite sur lecture du titre de la publication. Pour être sélectionnés, les articles devaient comporter le thème du mésusage ou du rapport toxicomane/traitement de substitution-médecin généraliste.

La lecture du résumé n'était pas systématique à ce stade préliminaire de notre recherche. Le recours à sa lecture ne se faisait qu'en cas de litige sur la sélection d'une publication à la seule lecture du titre.

c. Phase de dédoublonnage

L'élimination des doublons, ou dédoublonnage, a été faite à l'aide du logiciel Zotero.

d. Sélection des articles sur lecture du texte intégral

Après dédoublonnage, nous avons lu le texte intégral des articles restant. Après lecture, les articles ne répondant pas aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été exclus de notre revue de la littérature.

2. Recherche secondaire

a. Sélection des articles sur référencement bibliographiques

A partir des articles sélectionnés issus de la recherche initiale, nous avons effectué une recherche d'articles basée sur la lecture des titres des articles cités en référencement bibliographiques, en excluant les publications déjà retenues.

b. Phase de dédoublonnage

Les articles en doublon issus de la recherche initiale et de la recherche secondaire ont été éliminés de l'analyse finale.

c. Sélection des articles sur lecture du résumé/du texte intégral

Après dédoublonnage, nous avons lu les résumés des articles sélectionnés. S'ils comportaient le thème du mésusage, nous lisons l'article intégral. Après lecture, les articles ne répondant pas aux critères d'inclusion et d'exclusion ont été exclus de notre revue de la littérature.

G. Extraction des données

Nous avons défini les points à extraire des articles/revues sélectionnés :

- 1) le titre de l'étude
- 2) le nom des auteurs/la date de publication/la revue de publication/le pays où l'étude a été réalisée/la base de données de recrutement
- 3) le type méthodologique de l'étude
- 4) la durée et les objectifs de l'étude
- 5) les caractéristiques de la population à l'étude
- 6) la méthode de mesure avec le critère principal d'évaluation et les critères secondaires
- 7) les principaux résultats
- 8) le type de traitement de substitution
- 9) la définition donnée du mésusage
- 10) les causes de l'addictophobie (psychologiques, organisationnelles, sociales, ethnologiques, financières, etc.)
- 11) les contre-exemples de l'addictophobie
- 12) la ou les conclusions

Nous avons ainsi identifié 12 points de contrôle à extraire dans chacun des documents inclus dans notre revue de la littérature.

Afin d'évaluer la qualité méthodologique, il est habituellement admis d'utiliser des échelles validées comme l'échelle de *Strobe* (pour les études observationnelles) (76), l'échelle de *Newcastle Ottawa* (pour les études observationnelles non randomisées) (77) ou encore l'échelle *Consort* (pour les essais contrôlés randomisés) (78). Néanmoins, dans notre revue de la littérature, nous ne nous intéressions pas à des articles contenant des données chiffrées mais à des représentations dans le champ général de la toxicomanie par les médecins généralistes ; ces échelles d'évaluation méthodologique n'étaient donc pas applicables.

III. Résultats

A. Période de recrutement

La recherche documentaire a été menée entre avril et mai 2017.

B. Sélections des documents

1. Recrutement à partir des équations de recherche : recherche initiale

1.1. Les 5 bases de données officielles

a. Interrogation des 5 bases de données à partir des mots clés retenus et sélection initiale des articles

- Pubmed/Medline :

La recherche documentaire sur Pubmed a été réalisée le 21 avril 2017.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND drug user AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health service accessibility) AND (("1997/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (French[lang] OR English[lang])): lorsque nous avons indexé les 5 facettes de notre équation de recherche, nous avons obtenu 6 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND drug user AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) AND (("1997/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (French[lang] OR English[lang])) : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2, 3 et 4}, nous avons obtenu 39 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health care accessibility) AND (("1997/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (French[lang] OR English[lang])) : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2, 4 et 5}, nous avons obtenu 13 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health care accessibility) AND (("1997/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (French[lang] OR English[lang])) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 5}, nous avons obtenu 38 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (general practice OR physician OR

family practice OR primary health care) AND (("1997/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND (French[lang] OR English[lang])) : lors que nous avons indexé les facettes {1, 2 et 4}, nous avons obtenu 176 références.

On remarquera ci-dessus que nous avons fait le choix délibéré d'exclure des facettes afin de tenter d'avoir les résultats les plus pertinents possibles et ne pas restreindre le nombre de référencements obtenus. Nous avons tenté par ce moyen d'augmenter l'étendue des données relatives à notre question (réduction du silence) et de tenter de réduire le risque de biais de sélection. Néanmoins, nous n'avons jamais effectué de recherche sans les facettes 1 et 2, notre travail s'étant particulièrement intéressé au mésusage du traitement de substitution aux opiacés (réduction du bruit).

Nous avons donc obtenu 176 références sur PubMed.

- The Cochrane Library :

La recherche documentaire sur The Cochrane Library a été réalisée le 21 avril 2017.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND drug user AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health service accessibility) : lorsque nous avons indexé les 5 facettes de notre équation de recherche, nous avons obtenu 43 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND drug user AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2,3 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 46 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health care accessibility) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2,4 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 59 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health care accessibility) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 61 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 71 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) : lorsque nous avons indexé les facettes {1 et 2} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 131 références.

Comme sur Pubmed, nous avons fait le choix délibéré d'exclure une à une certaines facettes afin de tenter d'avoir les résultats les plus pertinents possibles et ne pas restreindre le nombre de référencements obtenus.

Nous avons donc obtenu 131 références sur The Cochrane Library.

- BDSP :

La recherche documentaire sur la Banque de Données en Santé Publique a été réalisée le 21 avril 2017.

L'utilisation des facettes francophones prédéfinies dans notre protocole méthodologique ne nous rapportait que très peu de référencements (11 au maximum). Face à ce silence, nous avons donc décidé de n'employer que les facettes {1 et 2}, à savoir « produit de substitution et produit détourné », ces mots clés étant référencés par la BDSP.

Nous avons donc obtenu 45 références sur la BDSP.

- Cat.Inist :

La recherche documentaire sur Cat.Inist a été réalisée le 25 avril 2017.

Elle s'est déroulée en 2 temps : d'abord en français puis en anglais.

- En français :

(traitement de substitution aux opiacés OU subutex OU méthadone OU buprénorphine) ET (mésusage OU détournement) ET (toxicomane OU consommateur de drogue) ET médecine générale ET (refus de soin OU prise en charge) : lorsque nous avons indexé les 5 facettes de notre équation de recherche, nous n'avons obtenu aucune référence.

(traitement de substitution aux opiacés OU subutex OU méthadone OU buprénorphine) ET (mésusage OU détournement) ET (toxicomane OU consommateur de drogue) ET médecine générale : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2 3 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 1 référence.

(traitement de substitution aux opiacés OU subutex OU méthadone OU buprénorphine) ET (mésusage OU détournement) ET médecine générale ET (refus de soin OU prise en charge) : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2, 4 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 4 références.

(traitement de substitution aux opiacés OU subutex OU méthadone OU buprénorphine) ET (mésusage OU détournement) ET (refus de soin OU prise en charge) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 11 références.

(traitement de substitution aux opiacés OU subutex OU méthadone OU buprénorphine) ET (mésusage OU détournement) ET médecine générale : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 4 références.

(traitement de substitution aux opiacés OU subutex OU méthadone OU buprénorphine) ET (mésusage OU détournement) : lorsque nous avons indexé les facettes {1 et 2} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 39 références.

- En anglais :

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND drug user AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health service accessibility) : lorsque nous avons indexé les 5 facettes de notre équation de recherche, nous n'avons obtenu aucune référence.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND drug user AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2,3 et 4} de notre équation de recherche, nous n'avons obtenu aucune référence.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health care accessibility) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2,4 et 5} de notre équation de recherche, nous n'avons obtenu aucune référence.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (refusal to treat OR patient abandonment OR case management OR health care accessibility) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 5} de notre équation de recherche, nous n'avons obtenu aucune référence.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 4 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) : lorsque nous avons indexé les facettes {1 et 2} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 137 références.

Comme sur Pubmed et The Cochrane Library, nous avons fait le choix délibéré d'exclure des facettes afin de tenter d'avoir les résultats les plus pertinents possibles et ne pas restreindre le nombre de référencements obtenus.

Nous nous sommes aperçus lors de la réalisation du référencement sur cette base de données, que la recherche anglophone rapportait les titres français. On peut donc considérer que parmi les 137 références trouvées lors de la recherche anglophone se trouvent les 39 références trouvées lors de la recherche francophone.

Nous avons donc obtenu 137 références sur Cat.Inist.

- Science Direct :

La recherche documentaire sur Science Direct a été réalisée le 25 avril 2017.

("opiate substitution treatment" OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR "health service misuse" OR "prescription drug misuse") AND drug user AND ("general practice" OR physician OR "family practice" OR "primary health care") AND ("refusal to treat" OR "patient abandonment" OR "case management" OR "health service accessibility") : lorsque nous avons indexé les 5 facettes de notre équation de recherche, nous avons obtenu 53 références.

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse) AND drug user AND (general practice OR physician OR family practice OR primary health care) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2,3 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 338 références.

("opiate substitution treatment" OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR "health service misuse" OR "prescription drug misuse") AND ("general practice" OR physician OR "family practice" OR "primary health care") AND ("refusal to treat" OR "patient abandonment" OR "case management" OR "health service accessibility") : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2, 4 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 68 références.

("opiate substitution treatment" OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR "health service misuse" OR "prescription drug misuse") AND ("refusal to treat" OR "patient abandonment" OR "case management" OR "health service accessibility") : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 111 références.

("opiate substitution treatment" OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR "health service misuse" OR "prescription drug misuse") AND ("general practice" OR physician OR "family practice" OR "primary health care") : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu plus de 1000 références.

En raison de la présence d'un trop grand bruit, nous n'avons pas tenu compte de la recherche avec les facettes {1, 2 et 4}.

Nous avons donc obtenu 338 références sur Science Direct.

b. Sélection des articles sur lecture du titre et/ou du résumé

Voici la répartition de notre sélection :

- Pubmed/Medline : 60 références
- The Cochrane Library : 5 références
- BDSP : 17 références
- Cat.Inist : 19 références
- Science Direct : 12 références

Nous avons donc sélectionné 113 références sur la lecture seule du titre ou du résumé.

c. Phase de dédoublonnage

Au sein de chacune des bases de données, nous avons supprimé les doublons. 15 doublons ont été éliminés et en voici la répartition :

- Pubmed/Medline : 12 doublons supprimés
- The Cochrane Library : 1 doublon supprimé
- BDSP : 1 doublon supprimé
- Cat.Inist : 1 doublon supprimé
- Science Direct : aucun doublon n'a été trouvé

Après ce premier dédoublonnage, 98 références ont été sélectionnées.

Puis, nous avons comparé les 5 bases de données officielles entre elles, et avons, *de novo*, supprimé les références redondantes. 11 références ont été supprimées.

Voici la répartition des références sélectionnées après dédoublonnage final :

- Pubmed/Medline : 46 références
- The Cochrane Library : 3 références
- BDSP : 15 références
- Cat.Inist : 12 références
- Science Direct : 11 références

Nous avons donc sélectionné 87 références après dédoublonnage.

d. Sélection des articles sur lecture du texte intégral

Nous n'avons pas pu avoir accès au texte intégral de l'ensemble des 87 références sélectionnées (soit car uniquement disponible en version papier, soit car l'Université de Lorraine ne possédait pas d'accord avec les banques de données, soit car leur accès était payant).

- PubMed/Medline : parmi les 46 références sélectionnées après dédoublonnage, 37 étaient disponibles en texte intégral.

- The Cochrane Library : les 3 références sélectionnées après dédoublement ont été trouvées en texte intégral.
- BDSP : parmi les 15 références sélectionnées après dédoublement, 7 étaient disponibles en texte intégral.
- Cat.Inist : parmi les 12 références sélectionnées après dédoublement, aucune n'était disponible en texte intégral via cette banque de données. Néanmoins, après contre-recherche sur PubMed de ces références, nous avons réussi à nous procurer 6 références en texte intégral.
- Science Direct : les 11 références sélectionnées après dédoublement ont été trouvées en texte intégral.

Nous avons ainsi pu avoir accès à 64 références (parmi les 87 initialement sélectionnées).

Le texte intégral des 64 références retenues a été lu. Les articles ne répondant pas aux critères d'inclusion et de non-inclusion préétablis ont été exclus de l'analyse.

Par acquis de conscience, étant donné que le sujet aborde une thématique psychosociale, nous avons effectué le 29 juillet 2017 une ultime recherche sur le CAIRN.

<https://www.cairn.info/>

Cairn.info est un portail de sciences humaines et sociales de langue française. On peut y découvrir gratuitement les résumés et plans des publications, ainsi que, dans certains cas, leur texte intégral. Les institutions peuvent mettre ces publications à disposition de leurs membres dans le cadre de différentes formules d'abonnement ou d'achat à l'unité.

(traitement de substitution aux opiacés) ET mésusage ET toxicomane ET (médecine générale) ET (refus de soin) : lorsque nous avons indexé les 5 facettes de notre équation de recherche, nous avons obtenu 18 références.

(traitement de substitution aux opiacés) ET mésusage ET toxicomane ET (médecine générale) : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2 3 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 33 références.

(traitement de substitution aux opiacés) ET mésusage ET (médecine générale) ET (refus de soin) : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2, 4 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 18 références.

(traitement de substitution aux opiacés) ET mésusage ET (refus de soin) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 19 références.

(traitement de substitution aux opiacés) ET mésusage ET (médecine générale) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 36 références.

(traitement de substitution aux opiacés) ET mésusage : lorsque nous avons indexé les facettes {1 et 2} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 49 références.

Nous avons donc obtenu 49 références sur le CAIRN après indexation des facettes de notre équation de recherche.

Parmi ces 49 références, nous avons sélectionné 4 articles sur lecture du titre seul.

Il n'y avait aucun doublon.

Nous n'avons pas pu avoir accès au texte intégral de l'ensemble des 4 références sélectionnées car leur accès était payant. Nous n'avons pu lire le texte intégral que de 2 références. Les articles ne répondant pas aux critères d'inclusion et de non-inclusion préétablis ont été exclus de l'analyse.

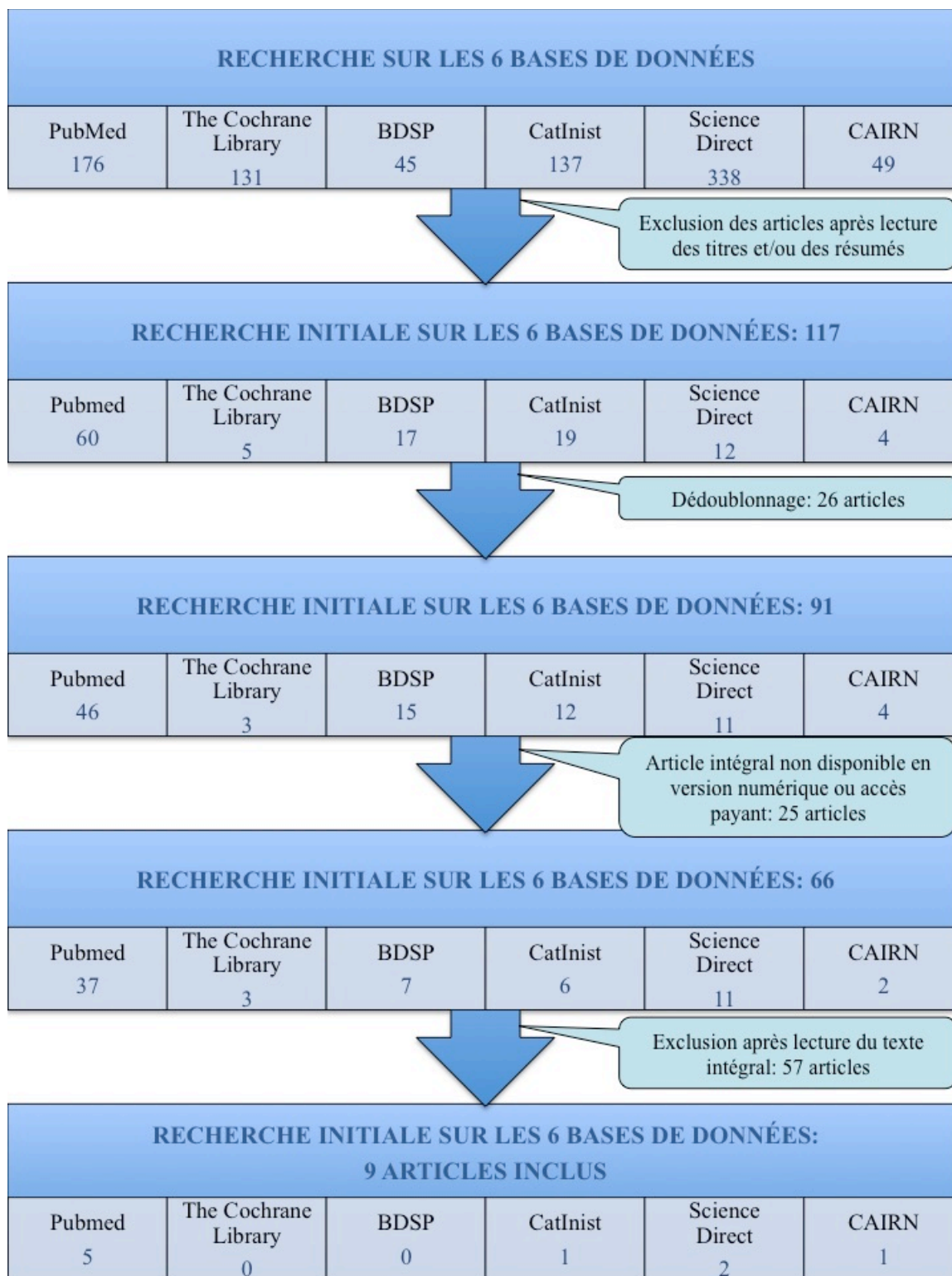
Ainsi, parmi les 66 articles lus en intégralité issus de la recherche sur les bases de données officielles, 57 articles ont été exclus et 9 ont été inclus dans l'analyse finale.

- 5 articles sont issus de la recherche sur PubMed/Medline :
 - Ford C, Ryrie I. A comprehensive package of support to facilitate the treatment of problem drug users in primary care : an evaluation of the training component. *Int J Drug Policy*. 1 déc 2000;11(6):387-92.
 - McKeown A, Matheson C, Bond C. A qualitative study of GPs' attitudes to drug misusers and drug misuse services in primary care. *Fam Pract*. avr 2003;20(2):120-5.
 - Stöver H. Barriers to opioid substitution treatment access, entry and retention : a survey of opioid users, patients in treatment, and treating and non-treating physicians. *Eur Addict Res*. 2011;17(1):44-54.
 - Yang A, Arfken CL, Johanson C-E. Steps physicians report taking to reduce diversion of buprenorphine. *Am J Addict*. juin 2013;22(3):184-7.
 - Benyamina A. The current status of opioid maintenance treatment in France : a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *Int J Gen Med*. 2014;7:449-57.
- 1 article est issu de la recherche sur Cat.Inist :
 - Desplanques L. Substitution aux opiacés en France : état des lieux. *SWAPS*. 2004;(35):4-5.

- 2 articles sont issus de la recherche sur Science Direct :
 - Sheridan J, Butler R. Prescription drug misuse in New Zealand : Challenges for primary health care professionals. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. sept 2011;7(3):281-93.
 - Huhn AS, Dunn KE. Why aren't physicians prescribing more buprenorphine? *Journal of Substance Abuse Treatment*. juill 2017;78:1-7.
- 1 article est issu de la recherche sur le CAIRN :
 - Dassieu L. Les seuils de la substitution : regard sociologique sur l'accès aux traitements de substitution aux opiacés. *Psychotropes*. 1 juill 2014;19(3):149-72.

e. Diagramme de flux

Ce diagramme résume les résultats de notre recherche initiale effectuée sur les 6 bases de données officielles.



1.2. La littérature grise

a. Interrogation des 8 bases de données à partir des mots clés retenus et sélection initiale des articles

- SUDOC :

La recherche documentaire sur le SUDOC a été réalisée le 4 mai 2017.

Nous avons tenté d'effectuer une recherche avec toutes les facettes francophones. Mais face à l'absence de référencement, nous avons été contraints d'effectuer une recherche avec uniquement les facettes {1 et 2}.

(traitement de substitution mésusage) : nous avons obtenu 16 références.

(buprénorphine mésusage) : nous avons obtenu 19 références.

(subutex mésusage) : nous avons obtenu 13 références.

(méthadone mésusage) : nous avons obtenu 6 références.

Nous avons donc obtenu 19 références sur le SUDOC.

- Haute Autorité de Santé :

La recherche documentaire sur le site de l'HAS a été réalisée le 4 mai 2017.

Nous avons utilisé l'équation de recherche (traitement de substitution ET mésusage) et avons obtenu 31 références dont voici la répartition :

- 8 références dans les « Recommandations et guides »
- 18 références dans les « Avis et évaluation »
- 5 références dans les « Actualités et information »

- Sociétés savantes :

La recherche documentaire sur les sites des sociétés savantes françaises d'addictologie a été réalisée le 9 mai 2017.

- Fédération Française d'Addictologie (FFA)

Nous avons utilisé l'équation de recherche (mésusage traitement de substitution) et avons obtenu 14 références.

- Société française de toxicologie analytique (SFTA)

Le site de la SFTA ne propose aucun module de recherche. Après avoir parcouru les différentes pages du site internet, nous n'avons trouvé aucun article en lien avec notre problématique. Nous avons donc obtenu 0 référence.

- Fédération Addiction

Nous avons utilisé l'équation de recherche (mésusage traitement de substitution) et avons obtenu 6 références.

- EDPscience :

La recherche documentaire sur EDPscience a été réalisée le 9 mai 2017.

Nous avons effectué une recherche avec toutes les facettes francophones. Mais face au silence obtenu, nous avons été contraints d'effectuer une recherche avec uniquement les facettes {1 et 2}.

Ainsi, nous avons utilisé l'équation de recherche (mésusage traitement de substitution) et avons obtenu 31 références.

- DocdocPro :

La recherche documentaire sur DocdocPro a été réalisée le 9 mai 2017.

(traitement de substitution aux opiacés mésusage toxicomane médecine générale refus de soin) : lorsque nous avons indexé les 5 facettes de notre équation de recherche, nous avons obtenu 5 références.

(traitement de substitution aux opiacés mésusage toxicomane médecine générale) : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2 3 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 22 références.

(traitement de substitution aux opiacés mésusage médecine générale refus de soin) : lorsque nous avons indexé les facettes {1, 2, 4 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 5 références.

(traitement de substitution aux opiacés mésusage refus de soin) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 5} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 42 références.

(traitement de substitution aux opiacés mésusage médecine générale) : lorsque nous avons indexé les facettes {1,2 et 4} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 43 références.

(traitement de substitution aux opiacés mésusage) : lorsque nous avons indexé les facettes {1 et 2} de notre équation de recherche, nous avons obtenu 46 références.

Nous avons donc obtenu 46 références sur DocdocPro.

- OpenGrey

La recherche documentaire sur OpenGrey a été réalisée le 11 mai 2017.

Face au silence obtenu, nous avons été contraints d'effectuer une recherche avec uniquement les facettes {1 et 2}. L'équation de recherche utilisée fut :

(opiate substitution treatment OR subutex OR buprenorphine OR methadone) AND (misuse OR health service misuse OR prescription drug misuse).

Nous avons obtenu 20 références sur OpenGrey lors de l'utilisation de cette équation.

b. Sélection des articles sur lecture du titre et/ou du résumé

Voici la répartition de notre sélection :

- SUDOC : 8 références
- Haute Autorité de Santé : 1 référence
- Sociétés savantes :
 - Fédération française d'addictologie (FFA) : 1 référence
 - Société française de toxicologie analytique (SFTA) : 0 référence
 - Fédération addiction (FA) : 2 références
- EDPscience : 3 références
- Docdocpro : 3 références
- OpenGrey : 3 références

Nous avons donc sélectionné 21 références sur la lecture seule du titre ou du résumé.

c. Phase de dédoublonnage

Nous n'avons trouvé aucun doublon au sein de chacune des bases de données.

Puis, nous avons comparé les différentes bases de données de la littérature grise entre elles, et avons supprimé les références redondantes. 3 références ont été supprimées.

Enfin, nous avons comparé les références obtenues dans les 5 bases de données officielles et celles obtenues dans la littérature grise. Nous avons trouvé 3 doublons qui ont été supprimés.

Voici la répartition des références sélectionnées après dédoublonnage final :

- SUDOC : 7 références
- Haute Autorité de Santé : 1 référence
- Sociétés savantes :
 - Fédération française d'addictologie : 0 référence

- Société française de toxicologie analytique : 0 référence
- Fédération addiction : 2 références
- EDPscience : 3 références
- Docdocpro : 1 référence
- OpenGrey : 1 références

Nous avons donc sélectionné 15 références après dédoublement.

d. Sélection des articles sur lecture du texte intégral

Nous n'avons pas pu avoir accès au texte intégral de l'ensemble des 15 références sélectionnées. En effet, de nombreuses références sélectionnées sur la base de données SUDOC, en l'occurrence des thèses, n'étaient pas disponibles en version numérique. Ainsi parmi les 7 références sélectionnées après dédoublement sur le SUDOC, seules 2 étaient disponibles en texte intégral. Les autres références de la littérature grise ont été trouvées en texte intégral sur internet.

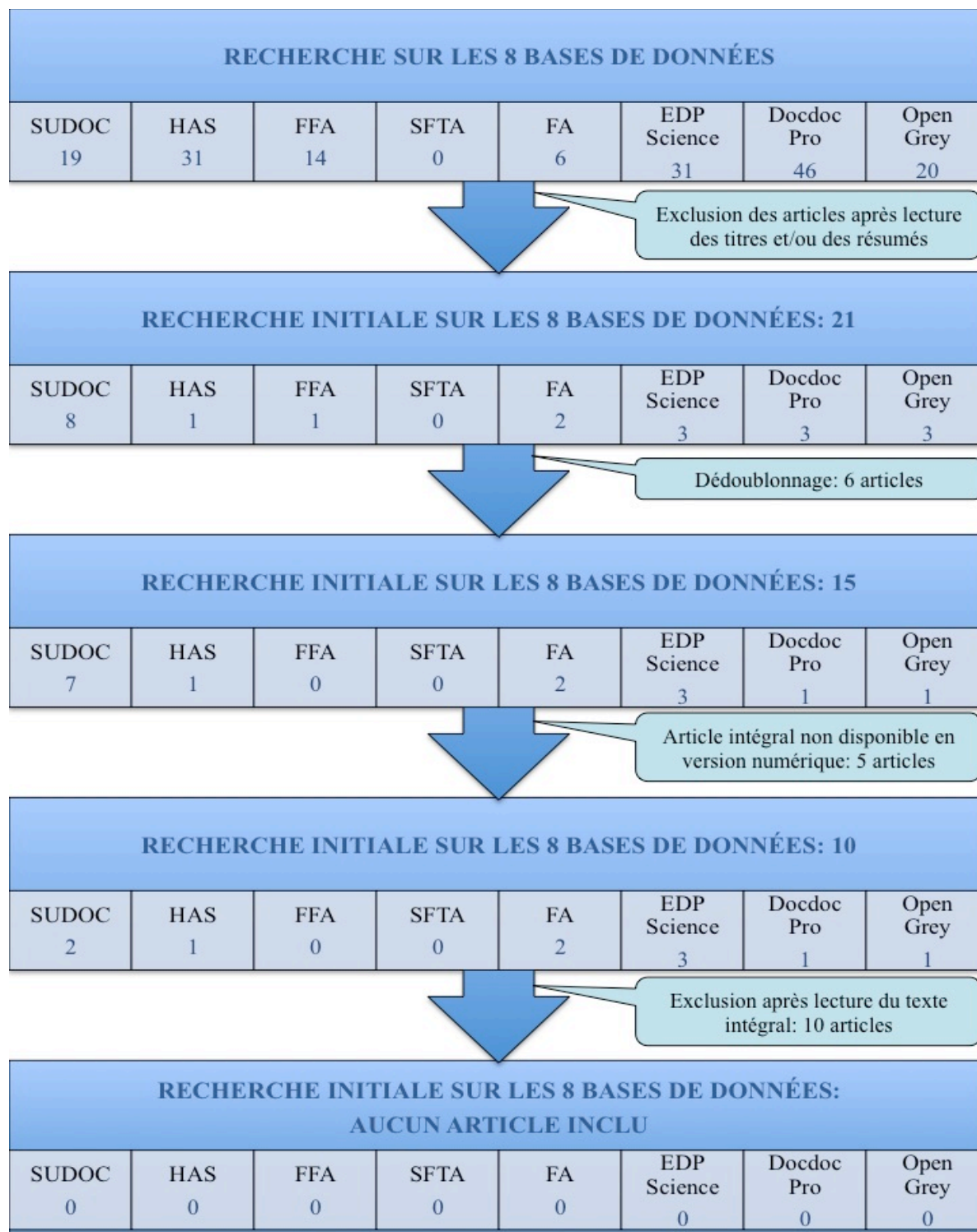
Nous avons ainsi pu avoir accès à 10 références (parmi les 15 initialement sélectionnées).

Le texte intégral des 10 références retenues a été lu. Celles ne répondant pas aux critères d'inclusion et de non-inclusion préétablis ont été exclues de l'analyse.

L'ensemble des 10 références a été exclu de notre étude puisque ne répondant pas à nos critères d'inclusion.

e. Diagramme de flux

Ce diagramme résume les résultats de notre recherche initiale effectuée sur les 8 bases de données de la littérature grise.



2. Recrutement à partir des référencements bibliographiques : recherche secondaire

2.1. Sélection des articles sur référencement bibliographique

Le référencement des données bibliographiques issues des 66 articles lus en intégralité lors de recherche initiale dans les bases de données officielles a permis d'obtenir 51 résultats sur lecture seule du titre :

- À partir des articles sélectionnés initialement sur Pubmed/Medline : 19 références
- À partir des articles sélectionnés initialement sur The Cochrane Library : 0 référence
- À partir des articles sélectionnés initialement sur BDSP : 15 références
- À partir des articles sélectionnés initialement sur Cat.Inist : 7 références
- À partir des articles sélectionnés initialement sur Science Direct : 10 références
- À partir des articles sélectionnés initialement sur le CAIRN : 0 référence

Le référencement des données bibliographiques issues des 10 articles lus en intégralité lors de recherche initiale dans les bases de la littérature grise a permis d'obtenir 6 résultats sur lecture seule du titre :

- À partir des articles sélectionnés initialement sur le SUDOC : 3 références
- À partir des articles sélectionnés initialement sur la Haute Autorité de Santé : 0 référence
- À partir des articles sélectionnés initialement sur les sociétés savantes :
 - Fédération française d'addictologie : 0 référence
 - Société française de toxicologie analytique : 0 référence
 - Fédération addiction : 0 référence
- À partir des articles sélectionnés initialement sur EDPscience : 1 référence
- À partir des articles sélectionnés initialement sur Docdocpro : 0 référence
- À partir des articles sélectionnés initialement sur OpenGrey : 2 références

Le référencement bibliographique a donc permis d'obtenir 57 références au total sur lecture seule du titre.

2.2. Phase de dédoublement

Nous avons comparé les 57 références obtenues lors de la recherche secondaire entre elles (51 issues des bases de données officielles et 6 de la littérature grise), et avons supprimé les données redondantes. 13 références ont été supprimées.

Puis, nous avons comparé les références obtenues lors de la recherche initiale et de la recherche secondaire (quelles soient issues des bases de données officielles ou de la littérature grise). Nous avons trouvé 16 doublons qui ont été supprimés.

Au total, 29 doublons ont été trouvés et supprimés.

Voici la répartition des références sélectionnées après dédoublement final :

a. À partir des articles sélectionnés initialement sur les bases de données officielles

- Pubmed/Medline : 11 références
- The Cochrane Library : 0 référence
- BDSP : 8 références
- Cat.Inist : 2 références
- Science Direct : 6 références
- CAIRN : 0 référence

b. À partir des articles sélectionnés initialement sur la littérature grise

- SUDOC : 1 référence
- Haute Autorité de Santé : 0 référence
- Sociétés savantes :
 - Fédération française d'addictologie : 0 référence
 - Société française de toxicologie analytique : 0 référence
 - Fédération addiction : 0 référence
- EDPscience : 0 référence
- Docdocpro : 0 référence
- OpenGrey : 0 référence

Nous avons donc sélectionné 28 références après dédoublement.

2.3. Sélection des articles sur lecture du texte intégral

Nous n'avons pas pu avoir accès au texte intégral de l'ensemble des 28 références obtenues sélectionnées (soit car uniquement disponibles en version papier, soit car l'Université de Lorraine ne possédait pas d'accord avec les banques de données, soit car leur accès était payant).

- À partir des articles sélectionnés initialement sur PubMed/Medline : parmi les 11 références sélectionnées après dédoublement, 7 étaient disponibles en texte intégral.
- À partir des articles sélectionnés initialement sur BDSP : parmi les 8 références sélectionnées après dédoublement, 6 étaient disponibles en texte intégral.
- À partir des articles sélectionnés initialement sur Cat.Inist : parmi les 2 références sélectionnées après dédoublement, 2 étaient disponibles en texte intégral.
- À partir des articles sélectionnés initialement sur Science Direct : parmi les 6 références sélectionnées après dédoublement, 5 étaient disponibles en texte intégral.
- À partir des articles sélectionnés initialement sur le SUDOC : l'unique référence sélectionnée n'était pas disponible en texte intégral.

Nous avons ainsi pu avoir accès à 20 références (parmi les 28 initialement sélectionnées).

Nous avons également éliminé une des références en raison d'une date de parution de 1985, qui nous avait échappé lors de la mise en place des filtres de recherche et ne correspondant donc pas à nos critères d'inclusion.

Le texte intégral des 19 références retenues a été lu. Celles ne répondant pas aux critères d'inclusion et de non-inclusion préétablis ont été exclues de l'analyse.

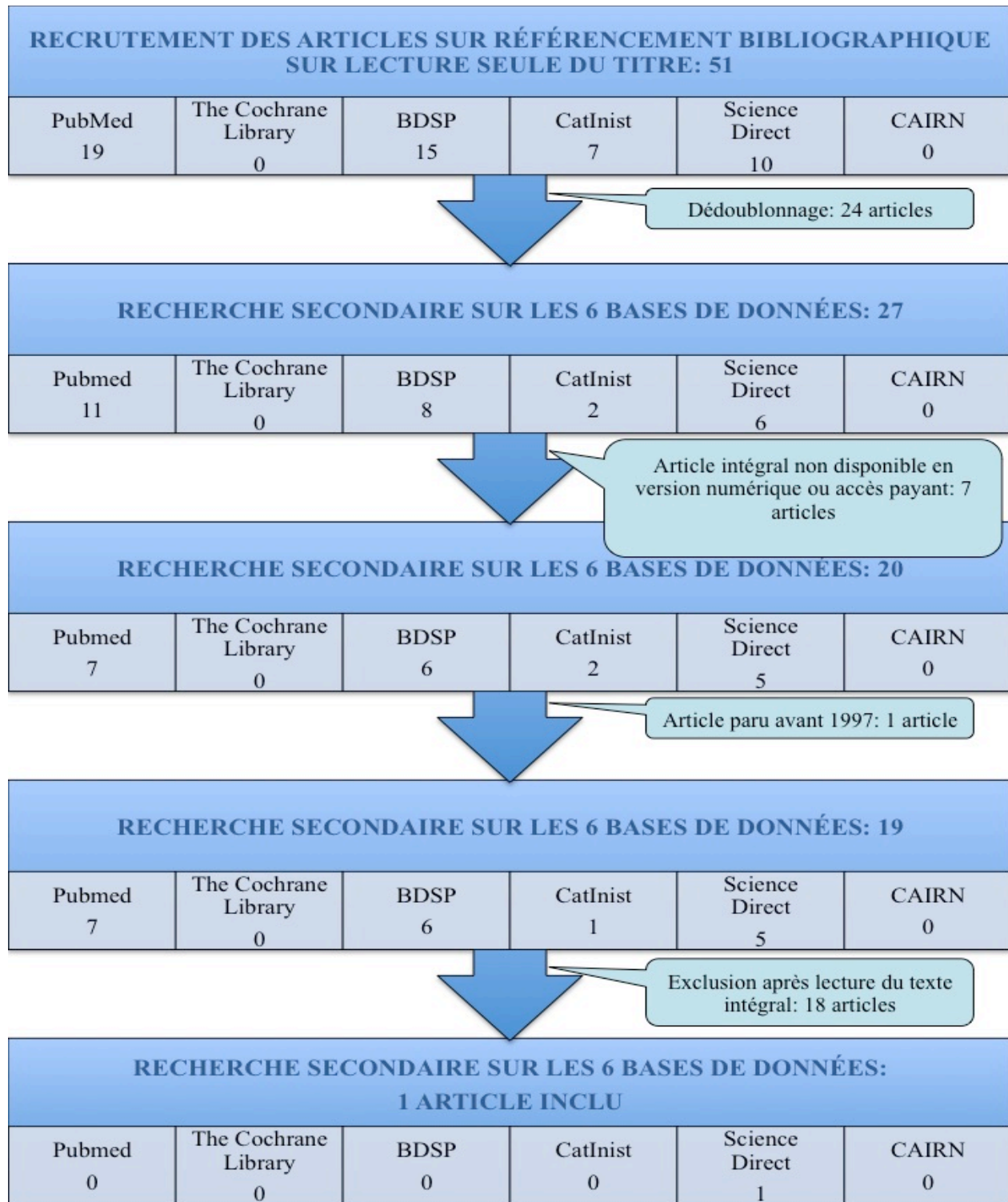
Ainsi, parmi les 19 articles lus en intégralité issus de la recherche secondaire, 18 articles ont été exclus et 1 a été inclus dans l'analyse finale.

Le seul article sélectionné est issu de la recherche sur Science Direct :

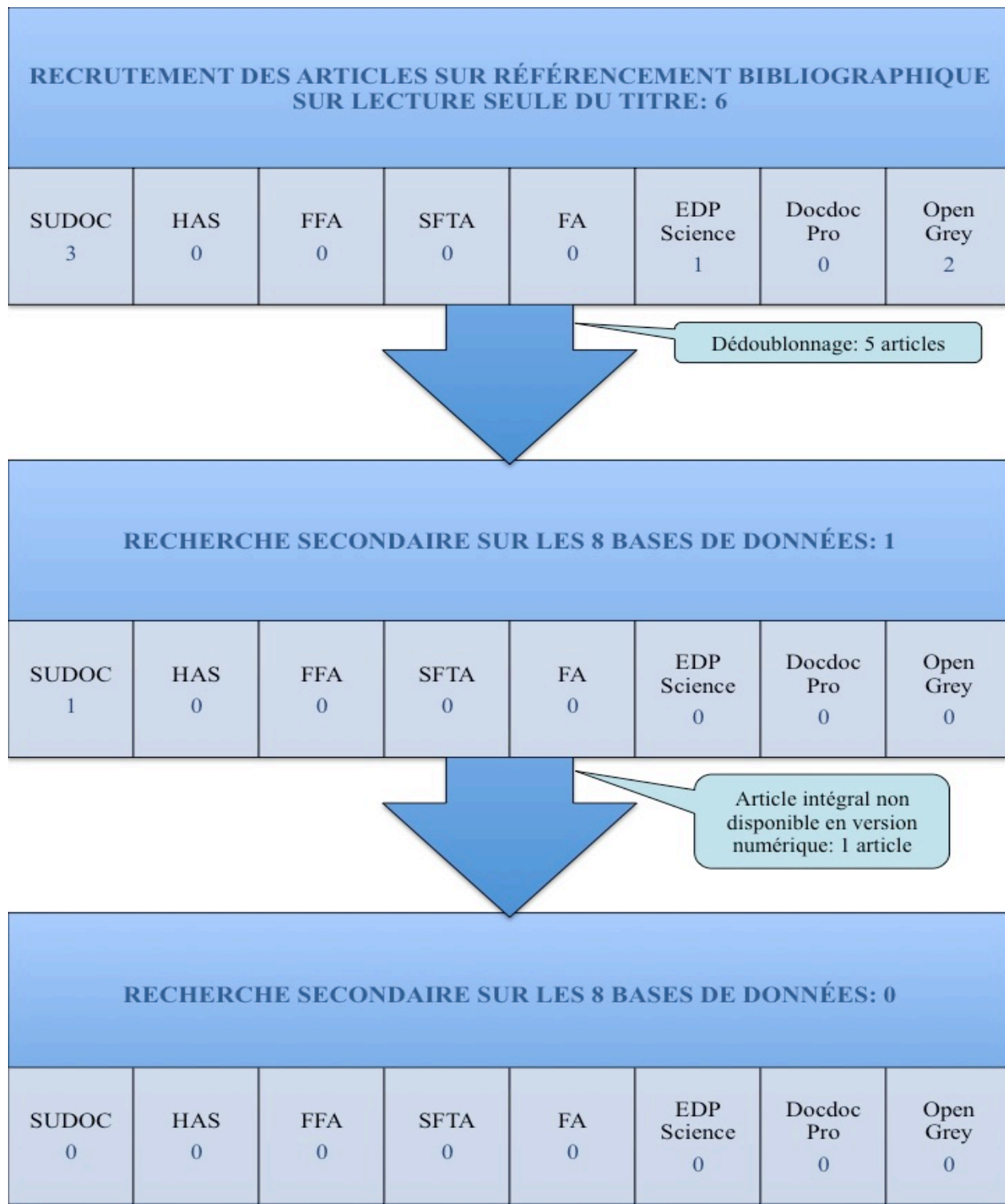
- Butler and Sheridan : Innocent parties or devious drug users : the views of primary healthcare practitioners with respect to those who misuse prescription drugs. Harm Reduction Journal 2010;7:21. doi:10. 1186/1477-7517-7-21.

2.4. Diagrammes de flux

Ce diagramme résume les résultats de notre recherche initiale effectuée à partir des 6 bases de données officielles.



Ce diagramme résume les résultats de notre recherche initiale effectuée à partir des 8 bases de données de la littérature grise.



C. Extraction des données

Au total, 10 références ont été sélectionnées et analysées afin de répondre à notre question de recherche de départ.

Nous avons classé les études selon leur date de parution, de la plus ancienne à la plus récente :

- Étude 1 :

Ford C, Rylie I. A comprehensive package of support to facilitate the treatment of problem drug users in primary care : an evaluation of the training component. *Int J Drug Policy*. 1 déc 2000;11(6):387-92.

- Étude 2 :

McKeown A, Matheson C, Bond C. A qualitative study of GPs' attitudes to drug misusers and drug misuse services in primary care. *Fam Pract*. avr 2003;20(2):120-5.

- Étude 3 :

Desplanques L. Substitution aux opiacés en France : état des lieux. *SWAPS*. 2004;(35):4-5.

- Étude 4 :

Butler and Sheridan : Innocent parties or devious drug users: the views of primary healthcare practitioners with respect to those who misuse prescription drugs. *Harm Reduction Journal* 2010;7:21. doi:10. 1186/1477-7517-7-21.

- Étude 5 :

Stöver H. Barriers to opioid substitution treatment access, entry and retention : a survey of opioid users, patients in treatment, and treating and non-treating physicians. *Eur Addict Res*. 2011;17(1):44-54.

- Étude 6 :

Sheridan J, Butler R. Prescription drug misuse in New Zealand : Challenges for primary health care professionals. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. sept 2011;7(3):281-93.

- Étude 7 :

Yang A, Arfken CL, Johanson C-E. Steps physicians report taking to reduce diversion of buprenorphine. *Am J Addict*. juin 2013;22(3):184-7.

- Étude 8 :

Dassieu L. Les seuils de la substitution : regard sociologique sur l'accès aux traitements de substitution aux opiacés. *Psychotropes*. 1 juill 2014;19(3):149-72.

- Étude 9 :

Benyamina A. The current status of opioid maintenance treatment in France : a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *Int J Gen Med*. 2014;7:449-57.

- Étude 10 :

Huhn AS, Dunn KE. Why aren't physicians prescribing more buprenorphine? *Journal of Substance Abuse Treatment*. juill 2017;78:1-7.

Nous avons extrait les données suivantes pour l'ensemble des références incluses dans notre revue de la littérature :

- le titre de l'étude
- le nom des auteurs/la date de publication/la revue de publication/le pays où l'étude a été réalisée/la base de données de recrutement
- le type méthodologique de l'étude
- la durée et les objectifs de l'étude
- les caractéristiques de la population à l'étude
- la méthode de mesure avec le critère principal d'évaluation et les critères secondaires
- les principaux résultats
- le type de traitement de substitution
- la définition donnée du mésusage
- les causes de l'addictophobie (psychologiques, organisationnelles, sociales, ethnologiques, financières, etc.)
- les contre-exemples de l'addictophobie
- la ou les conclusions

1. Lecture analytique de l'étude 1 :

Ford C, Ryrie I. A comprehensive package of support to facilitate the treatment of problem drug users in primary care : an evaluation of the training component. *Int J Drug Policy*. 1 déc 2000;11(6):387-92.

- Il s'agit d'une étude anglaise intitulée «A comprehensive package of support to facilitate the treatment of problem drug users in primary care : an evaluation of the training component.» publiée en juillet 2000 dans la revue *International Journal of Drug Policy* par 2 auteurs : Chris Ford et Iain Ryrie.

Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données Pubmed.

- Contextualisation de l'étude : depuis le début des années 1980, les politiques gouvernementales anglaises ont encouragé la participation des médecins généralistes au traitement des toxicomanes. En dépit de ces initiatives politiques, leur participation est inégale. Les arrondissements londoniens de Brent et Harrow ont traditionnellement eu de faibles niveaux d'implication des médecins généralistes, combinés à des services spécialisés saturés avec de nombreux utilisateurs stables qui pourraient être gérés dans des établissements de soins primaires (comme les cabinets de médecine générale). Dans ce contexte, les autorités de santé des arrondissements de Brent et Harrow ont mis en place un projet de gestion de la toxicomanie afin de soutenir et former les médecins généralistes à la prise en charge des toxicomanes. Cette formation a débuté en 1996 avec des ateliers portant par exemple sur les fondamentaux de la consommation de drogues, sur les modes de consommation, sur la gestion des toxicomanes dans la pratique générale, dont la prescription de traitement de substitution, mais également sur les pathologies en lien (maladies transmissibles) ou encore l'observance thérapeutique.

- Objectif de l'étude : évaluer la formation et le soutien accordés aux médecins généralistes et examiner les changements dans leur pratique.
 - Durée de l'étude : entre juillet 1996 et 1998.
 - Type méthodologique de l'étude : étude qualitative sous la forme d'une enquête pré et post-formation sur les connaissances, les attitudes et les niveaux d'activité des médecins généralistes.
 - Caractéristiques de la population à l'étude : médecins généralistes exerçant dans les arrondissements londoniens de Brent et Harrow et qui n'avaient jusqu'alors pas participé au traitement des toxicomanes.
 - Méthode de mesure : questionnaire structuré comportant quatre sections :
 - Section 1 : recueil de données démographiques
 - Section 2 : mesure des niveaux de connaissances en demandant aux médecins de répondre «vrai», «faux» ou «ne sait pas» à dix déclarations concernant l'addictologie. Autoévaluation afin de savoir si les connaissances initiales étaient considérées comme suffisantes pour gérer les toxicomanes.
 - Section 3 : évaluation de dix autres déclarations.
 - Section 4 : description des changements dans les pratiques.
- Les sections 1, 2 et 3 ont été complétées avant la formation et la section 4, entre 6 et 9 mois après la formation.
- Principaux résultats : 40 médecins généralistes ont participé aux cours de formation initiale et l'ensemble des questionnaires de pré-formation ont été complétés. Trente-six (90 %) de ces médecins ont renvoyé le questionnaire post-formation.

L'étude révèle que les connaissances des répondants avaient augmenté dans tous les éléments lors des tests postérieurs :

- 47,5 % des médecins généralistes savaient comment obtenir du soutien pour traiter les toxicomanes avant la formation, contre 86,1 % après la formation.
- Initialement, 100 % des médecins estimaient avoir des connaissances insuffisantes en addictologie, contre 27,8 % après la formation.
- 15 % des médecins avaient exprimé initialement des incertitudes quant à l'utilité de la méthadone, alors qu'après la formation, 100 % pensaient pouvoir contribuer à la stabilisation de l'utilisation illicite des opiacés.
- Avant la formation, la majorité des médecins n'avaient pas pleinement conscience des risques de contamination par le sang (hépatite C ou B notamment) chez les consommateurs de drogues injectables. À la suite de la formation, 100 % des médecins considéraient le dépistage des hépatites comme important et ont reconnu l'importance des échanges d'aiguilles.

L'étude montre une plus grande ouverture d'esprit et une volonté de fournir des traitements médicamenteux après la formation :

- Avant la formation, 42,5 % des médecins estimaient que les utilisateurs de drogues devaient être gérés uniquement par les services spécialisés, contre 13,8 % après la formation.
- Avant la formation, 42,5 % des médecins estimaient qu'il était acceptable pour les médecins généralistes de refuser de prendre en charge les toxicomanes, contre 13,9 % après la formation.
- Avant et après formation, la majorité des médecins convenaient qu'ils avaient un rôle à jouer dans la réduction des préjudices liés à la drogue.
- Plus des deux tiers des médecins généralistes (69,5 %) ont signalé des changements dans leur perception et leur pratique en post formation : plus de sensibilisation à la toxicomanie ; des attentes plus réalistes ; suivi des lignes directrices gouvernementales ; plus grande confiance pour gérer les problèmes de drogue ; meilleure compréhension des problèmes de drogue et de leur gestion ; meilleure implication dans les soins partagés.

L'étude a référencé les raisons des changements d'attitude à l'égard de l'addictologie :

- Cette formation
- Le soutien de spécialistes locaux
- Des formations pratiques pour tous les membres de l'équipe de soins de santé primaire
- L'association avec des pharmaciens locaux

- Type de traitement de substitution : méthadone.
- Définition du mésusage : non défini dans cette étude.
- Causes de l'addictophobie :
 - Manque de formation lors du 2ème et 3ème cycle d'études médicales
 - Points de vue négatifs de certains médecins généralistes à l'égard des toxicomanes (sans plus de précision)
 - Particularités historiques de la politique britannique de santé qui, entre 1965 et 1982, ont découragé les médecins généralistes à traiter les toxicomanes.
- Les contre-exemples de l'addictophobie : non abordés dans cette étude.

- Conclusion : si la formation est une condition nécessaire pour accroître la participation des médecins dans les soins aux toxicomanes, elle ne suffit pas. Il est nécessaire que les médecins puissent bénéficier d'un soutien continu, d'une coordination de soins, d'un audit sur les traitements de substitution aux opiacés et d'une aide à la gestion du mésusage.

2. Lecture analytique de l'étude 2 :

McKeown A, Matheson C, Bond C. A qualitative study of GPs' attitudes to drug misusers and drug misuse services in primary care. Fam Pract. avr 2003;20(2):120-5.

- Il s'agit d'une étude anglaise intitulée «A qualitative study of GPs' attitudes to drug misusers and drug misuse services in primary care» publiée en novembre 2002 dans la revue Family Practice par 3 auteurs : Alistair McKeown, Catriona Matheson et Christine Bond.
Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données Pubmed.
- Contextualisation de l'étude : les observatoires remarquent une augmentation du problème de consommation de drogues en Ecosse et au Royaume-Uni en général et les médecins généralistes sont obligés de traiter un nombre croissant d'utilisateurs. Cependant, l'opinion des médecins généralistes est très partagée : tous ne sont pas préparés à la prise en charge des patients toxicomanes, certains ne sont pas satisfaits de l'aide apportée par les services spécialisés, d'autres soutiennent que l'addictologie ne relève pas de la médecine générale libérale et que les médecins généralistes sont loin d'être idéaux comme première ligne de prise en charge.
- Les objectifs de l'étude :
 - Explorer les opinions et les expériences des médecins généralistes en matière de services aux toxicomanes.
 - Analyser les attitudes à l'égard des systèmes de soins partagés, de la maintenance de la méthadone, des connaissances sur les lignes directrices et des facteurs qui influent leur pratique.
- La durée de l'étude : non décrite dans cette étude.
- Le type méthodologique de l'étude : étude qualitative.
- La méthode de mesure : un premier questionnaire a été envoyé par voie postale puis une sélection de 50 médecins a été effectuée afin de réaliser 4 entretiens téléphoniques. Les médecins généralistes sélectionnés étaient connus pour avoir une expérience pratique dans le domaine de l'addictologie. Les données ont été analysées à l'aide de Nud*ist, un logiciel d'analyse de contenu qualitatif. Enfin, afin de valider les données, les transcriptions ont été envoyées à un échantillon aléatoire de 50 % des personnes interrogées, leur demandant si la transcription représentait exactement leurs points de vue.
- Les caractéristiques de la population à l'étude : médecins généralistes du Royaume-Uni. Sur les 50 enregistrements obtenus, 48 étaient exploitables. 28 hommes et 20 femmes. 8 âgés de moins de 35 ans ; 26 âgés entre 35 et 50 ans ; 14 âgés de plus de 50 ans. 22 étaient formés au mésusage des traitements de substitution aux opiacés ; 26 ne l'étaient pas. 13 avaient une grande implication avec les patients qui pratiquent le mésusage ; 11 avaient une moyenne implication et 24 une faible.
- Les principaux résultats :

L'utilisation de drogues a généralement été considérée comme une question sociétale plutôt que médicale.

« Maladie de la pauvreté, des personnes sans emploi, des personnes socialement désavantagées. »

Concernant l'accès aux soins, la majorité des médecins généralistes de cette étude étaient heureux de donner des soins aux toxicomanes.

« *Je les traite comme des êtres humains. S'ils viennent avec d'autres maladies, ils ont les mêmes soins que n'importe quelle autre personne.* »

La plupart des médecins interrogés étaient favorables à la notion de soins partagés (soutien des services spécialisés) afin de fournir de meilleurs soins, mais ils notent qu'ils sont la plupart du temps le seul interlocuteur du patient.

« Les médecins généralistes ont un rôle important à jouer dans le processus de soins car ils ont beaucoup de connaissances sur l'environnement des toxicomanes et ils peuvent établir une bonne relation. »

Plusieurs facteurs influencent la prise en charge :

- Les facteurs liés aux médecins (leurs attitudes, leurs connaissances et leurs points de vue sur les avantages du traitement) :

L'antériorité de prise en charge de leur patient car d'une manière générale, les médecins préfèrent prendre en charge leurs patients de longue date.

« J'ai tendance à ne traiter que les toxicomanes qui étaient initialement patients chez nous. Je ne suis pas enthousiaste à l'idée de traiter quelqu'un qui est dans notre région temporairement. »

Leur niveau de connaissance sur la toxicomanie au sens large est aléatoire. Beaucoup estiment qu'ils n'ont pas assez de connaissances.

« *Je n'ai jamais eu de formation dans le passé, je n'ai jamais été exposé à des situations où j'ai eu besoin de traiter des toxicomanes, alors je n'ai jamais été dans la situation où j'ai dû apprendre.* »

Ils reconnaissent aisément leurs limites notamment dans la pharmacologie.

« *Je suis à l'aise avec la prescription de la méthadone mais pas avec d'autres formes de traitement.* »

Leur opinion sur la méthadone est divergente également.

« *Programme méthadone de l'horreur.* »

« *C'est mieux que rien. Il vaut mieux cela que de permettre de continuer à prendre des drogues de rue, à injecter et à partager les aiguilles.* »

La méthadone est souvent considérée comme la seule option disponible, comme un médicament de réduction des méfaits plutôt que d'un moyen d'abstinence.

« *Il y a des problèmes avec la méthadone, mais à la minute, c'est la meilleure option que j'ai.* »

Leur opinion sur les patients toxicomanes est souvent mauvaise.

« *Difficile. Ils sont difficiles à gérer, parfois manipulateurs. Ils essayent de vous induire en erreur.* »

Leur expérience passée notamment sur le plan sécuritaire influe.

« *Je n'ai eu qu'un ou deux épisodes d'incidents violents en 4 ans.* »

Les ressources financières et matérielles dont les médecins disposent sont également des facteurs pouvant influencer la prise en charge.

« Nous avons besoin de plus d'argent, de plus de gens, de plus de spécialistes/psychiatres, on doit nous donner plus de ressources afin que nous puissions y consacrer plus de temps. »

- Les facteurs liés au patient (leur comportement, leur motivation et leur engagement) :

Certains patients ont un comportement rendant difficile la relation thérapeutique.

« Si un toxicomane est agressif verbalement, jurant ou agressif physiquement alors nous sommes assez intolérants. »

Si un patient détourne des ordonnances, les médecins sont susceptibles de ne plus vouloir les recevoir. *« Si un patient modifie l'ordonnance alors le médecin ne le recevra plus. »*

- Le type de traitement de substitution : méthadone.
- La définition donnée du mésusage :
 - Falsification des ordonnances
- Les causes de l'addictophobie:
 - Le jugement négatif des médecins.
« Le plus gros problème pour le traitement des patients atteints de problèmes de drogue dans la pratique générale est qu'ils ne reçoivent pas un niveau adéquat de soins de pratique générale, car ils sont fréquemment observés avec un problème de drogue, et il est parfois très difficile de passer au-delà. »
 - Un sentiment de soutien insuffisant car l'accès aux centres d'addictologie prend 4 à 6 semaines.
« Le principal inconvénient est que ça prend du temps. Il peut prendre de 4 à 6 semaines pour que quelqu'un soit vu dans une clinique d'addictologie. »
 - Un domaine de pratique qui prend du temps dans le quotidien des médecins libéraux.
« Les pressions de la pratique de la médecine générale font qu'on lutte avec la charge de travail et que je n'ai pas le temps dont j'aurais besoin pour les traiter correctement. »
 - Un manque de financement.
 - Le comportement de certains patients.
 - Les patients sont souvent considérés comme étant manipulateurs.
 - Le détournement des ordonnances.
 - Le manque de connaissance.
- Les contre-exemples de l'addictophobie : non abordés dans cette étude
- Les conclusions : les soins partagés sont la meilleure méthode pour le traitement des toxicomanes grâce au soutien des spécialistes qui peuvent alors pallier le manque de connaissances des médecins généralistes libéraux. Cette prise en charge permet également une réduction de leur charge de travail mais l'attente pour y accéder est bien trop longue.
La méthadone est la meilleure option qui soit en dépit des préoccupations vis à vis de son mésusage et du risque de surdosage.

Les médecins ont des avis globalement négatifs vis à vis du comportement des patients (menace pour la sécurité, comportement chaotique, rendez-vous manqués, manipulation).

Les patients toxicomanes sont traités plus sévèrement en raison de leur état, le problème de drogue éclipsant la santé générale.

3. Lecture analytique de l'étude 3 :

Desplanques L. Substitution aux opiacés en France : état des lieux. SWAPS. 2004;(35):4-5.

- Il s'agit du compte-rendu français d'une conférence de consensus qui s'est déroulé les 23 et 24 juin 2004 à l'École Normale Supérieure de Lyon sur la place des traitements de substitution dans les stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés.

Le titre de cet article est « Substitution des opiacés en France : état des lieux », publié en 2004 dans la revue Swaps par une auteure : Lydie Desplanques.

Cette référence est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données CatInist.

- Contextualisation de l'étude : la France est championne d'Europe des prescriptions de traitements de substitutions des opiacés (soit un tiers des européens substitués). Mais sa palette thérapeutique reste pauvre : la méthadone, qui est disponible en solution à boire, et la buprénorphine haut dosage (Subutex®) en comprimés d'administration sublinguale.

NB : en 2004 lors de cette conférence de consensus, la forme gélule de la méthadone n'était pas encore disponible.

Entre 71.800 et 84.500 patients reçoivent un traitement de buprénorphine, et entre 11.200 et 16.900 de la méthadone. Cette répartition est propre à la France car la buprénorphine haut dosage présente un mode d'accès plus large avec une primo-prescription possible en médecine de ville.

Cet article n'est pas une étude scientifique publiée dans les revues habituelles. Nous avons donc été contraints de modifier le plan d'extraction des données.

- Les données principales présentées :

Parmi les 79.000 patients ayant reçu de la buprénorphine au cours du dernier trimestre 2002 :

- 51.000 à 58.000 étaient en processus de traitement pour au moins 6 mois
- 16.000 à 23.000 étaient en fin ou en début de traitement ou « intermittents de la substitution »
- 5.000 (soit 6 %) ont une activité de revente importante représentant entre 21 et 25 % des quantités remboursées.

L'évaluation du nombre de personnes consommateur de traitements de substitution en dehors de toute prescription médicale est difficile, mais 4.000 personnes auraient été repérées.

La large diffusion des traitements de substitutions aux opiacées est fortement corrélée à une amélioration de l'état de santé des usagers de drogues (diminution de la consommation d'héroïne de rue et meilleur accès aux soins).

Les avantages des traitements de substitution :

- Diminution de la prévalence du VIH (en 1995, l'utilisation intraveineuse d'héroïne était responsable de 24,9 % des séropositivités en France contre 11,3 % en 2002).
- Diminution des hospitalisations, des abcès, des tentatives de suicide, de la consommation de substances illicites.
- Amélioration des grossesses.
- Diminution de la recherche compulsive de drogues et par conséquent, amélioration de la situation sociale, des conditions de logements, et meilleur accès à l'emploi.
- Amélioration des relations sociales notamment avec les proches.
- Réduction de la délinquance : entre 1995 et 2002, diminution de 76 % des interpellations pour usage ou revente d'héroïne.

Les inquiétudes vis à vis des traitements de substitution :

- **Risque de décès** si association avec une consommation d'autres substances psychoactives comme les benzodiazépines et si utilisation intraveineuse. En 2002, 31 % des décès pour lesquels on suspectait un usage abusif de psychotropes mettaient en cause un médicament de substitution.
 - Persistance d'une **poly-consommation** puisque ¼ des patients consomment de l'héroïne ou de la cocaïne en parallèle, 26 % des patients sous traitement consomment des benzodiazépines quotidiennement et 72 % de l'alcool.
- Le type de traitement de substitution : méthadone et buprénorphine haut dosage (Subutex®).
- Le problème du mésusage du traitement de substitution aux opiacés :
- « C'est l'usage non conforme à l'utilisation thérapeutique prévue. »

Le terme de mésusage serait un amalgame : en effet, il englobe **l'auto-substitution** et **l'usage toxicomane**. Les experts ont souligné que le problème serait dû au système de soins actuel : la palette thérapeutique est limitée et les conditions d'accès à la méthadone sont contraignantes. Ainsi, l'usager (qui peut être marginalisé ou *a contrario* bien inséré dans sa vie professionnelle) n'ayant pas le choix du produit, de la posologie, du mode d'administration, du professionnel de santé (notamment lors de la vie en province), se tournerait vers le mésusage afin de se fournir et d'autogérer son traitement.

28 % des usagers disent avoir consommé de la buprénorphine plusieurs mois avant qu'un médecin ne la leur prescrive.

De plus, la prise d'un traitement de substitution a des rôles différents pour les usagers :

- Abstinence
- Volonté de stabiliser leur vie affective et sociale
- Meilleure gestion de la consommation et des aléas liés au statut illicite des produits.

Ces objectifs varient en fonction des individus mais l'offre de soins actuelle ne permet pas de répondre à leur diversité ; d'où mésusage.

À noter également qu'en 2004, le trafic de buprénorphine serait devenu une voie d'entrée non négligeable dans l'usage de drogue et la dépendance.

- L'addictophobie : l'usager de drogues se heurte souvent à la toute-puissance de la parole du médecin et au stéréotype du toxicomane menteur, manipulateur, installant un climat de suspicion peu propice à générer une véritable alliance thérapeutique. Les posologies recommandées (par l'HAS) rendent suspectes les demandes de certains patients qui ont besoin de doses largement supérieures. Les sanctions mises en place par certains médecins envers les patients qui s'injectent ou consomment d'autres produits les conduisent à taire leurs pratiques, ce qui renforce le climat de méfiance.
- La conclusion :
« *C'est le seul traitement où un mauvais médecin peut réussir ses prescriptions en suivant scrupuleusement les directives de son patient.* » dixit Fabrice Olivet, président d'ASUD.

4. Lecture analytique de l'étude 4 :

Butler and Sheridan: Innocent parties or devious drug users : the views of primary healthcare practitioners with respect to those who misuse prescription drugs. Harm Reduction Journal 2010;7:21. doi:10. 1186/1477-7517-7-21.

- Il s'agit d'une étude néo-zélandaise intitulée «Innocent parties or devious drug users : the views of primary healthcare practitioners with respect to those who misuse prescription drugs» publiée en septembre 2010 dans la revue Harm Reduction Journal par 2 auteurs : Rachael Butler et Janie Sheridan.
Cette étude est issue de notre recherche bibliographique secondaire à partir de la base de données Science Direct.
- Contextualisation de l'étude : les médicaments sur ordonnance sont des substances délivrées par les professionnels de la santé dans le traitement des affections médicales et sont considérées comme une forme légale de consommation de substances. Il est reconnu, cependant, que ces traitements sont susceptibles d'être détournés ou mal utilisés. Une augmentation de leur utilisation illicite a été attribuée à leur image «sûre», notamment par rapport aux drogues illicites de la rue et à leur disponibilité croissante. En Nouvelle-Zélande, les drogues comme la cocaïne et l'héroïne coûtent cher et sont difficilement disponibles. Ainsi, les produits pharmaceutiques sont très présents sur le marché noir de la Nouvelle-Zélande. Par exemple, plus de deux tiers des usagers fréquents de drogue ont affirmé qu'ils pouvaient acheter des médicaments au marché noir en une heure ou moins, alors que moins de la moitié déclaraient pouvoir obtenir de l'héroïne dans le même délai.
- Les objectifs de l'étude : explorer l'impact du mésusage des traitements auprès des médecins généralistes et des pharmaciens et la façon dont cela a influencé leur réponse aux patients.
- La durée de l'étude : entre juin 2007 et janvier 2008.
- Le type méthodologique de l'étude : étude qualitative.
- La méthode de mesure : entretiens qualitatifs et semi-structurés avec des professionnels de la santé primaire (pharmaciens et médecins) et d'autres experts sous la forme d'un mélange d'entretiens téléphoniques et de face-à-face. Avec l'autorisation des participants, les interviews

ont été enregistrées sur un appareil numérique et transcrites textuellement par la suite. Une analyse thématique des données a été réalisée et le logiciel NVIVO a été utilisé afin d'aider au codage et à la gestion des données.

- Les caractéristiques de la population à l'étude : médecins, pharmaciens et « experts » néo-zélandais. Les personnes interrogées ont été sélectionnées en tenant compte de leur sexe, de leur ancienneté d'exercice, de leur lieu de pratique (régions rurales ou urbaines) et si elles ont distribué ou prescrit de la méthadone.

52 entretiens ont été réalisés :

- 17 avec des médecins généralistes (6 femmes et 11 hommes)
- 16 avec des pharmaciens (10 femmes et 6 hommes)
- 18 avec des spécialistes/experts

9 des médecins généralistes interrogés étaient autorisés à prescrire la méthadone.

13 pharmaciens ont été impliqués dans la délivrance de la méthadone.

4 pharmaciens et 5 médecins généralistes étaient basés dans des régions rurales.

- Les principaux résultats :

L'étude a révélé que les professionnels de santé décrivaient 2 types de patients impliqués dans l'utilisation abusive des médicaments :

- Les « abuseurs » :

Ils correspondent à une forme « cliché » du toxicomane :

- Détournement des médicaments pour leur propre usage ou pour vendre sur le marché illicite
- Consommateurs de drogue récréatifs
- Toxicomane afin d'alimenter une dépendance
- Antécédents de mauvaise utilisation des drogues
- Polymédication
- Susceptibles d'avoir des comorbidités psychiatriques
- Sous méthadone ou consommateur d'alcool
- Patients jeunes
- Contrôle de la consommation avec décision consciente de devenir intoxiqué

Les pharmaciens et les médecins généralistes décrivent souvent les toxicomanes comme antipathiques et moins désirables que les autres membres de la société: « *débraillé, ébouriffé, sans emploi, tatoué, sale, avec un mode de vie transitoire voire sans domicile fixe, méchants, ayant peu à offrir à la société.* »

Ce stéréotype junkie est responsable d'une stigmatisation avec un manque d'empathie auprès de la plupart des professionnels de santé. En effet, le positionnement de « l'abuseur » en tant que quelqu'un qui essaie d'escroquer le système de santé et dont l'accès aux médicaments d'ordonnance doit être empêché évoque un scénario « du chat et de la souris ». Cette dynamique risque d'éclipser le rôle fondamental des médecins : le médecin essaie de ne pas être pris au piège ou trompé plutôt que de gérer les risques potentiels de santé pour ces patients (notamment sur la prise en charge de la douleur).

« *Les abuseurs profitent de vous, ils sont des menteurs et manipulateurs.* »

La prise en charge de ces patients est considérée comme un problème juridique plus qu'un problème de santé car les professionnels de santé ont l'impression de jouer un rôle de police « car ces patients sont atteints de troubles au cerveau avec des comportements illégaux ».

- Les « sur-utilisateurs » :

Certains professionnels de santé estiment que certains patients sont devenus toxicomanes en raison d'un accident de la voie publique ou d'une blessure physique dans la jeunesse qui les ont amenés à être mis sous un traitement opiacé (comme par exemple la morphine) pour la prise en charge de la douleur. Ces médecins ont prescrit des médicaments à potentiel d'abus pendant de longues périodes sans vérifications appropriées. Ils se sont ainsi transformés en personnes pratiquant le mésusage de médicaments d'ordonnance à cause du corps médical.

Les médecins ont plus d'empathie à l'égard de ce type de patients que pour les « abuseurs ».

« On peut avoir une relation avec ces « sur-utilisateurs » car on sait qu'ils ont eu un accident il y a plusieurs années ou une pathologie chronique : je fais tout pour l'aider. Une fois que vous sentez que cette personne est authentique, pas manipulatrice, qui ne vous utilise pas pour avoir des avantages, alors nous médecins pouvons l'aider autant que nous le pouvons. »

- Le type de traitement de substitution : méthadone.

L'étude décrit également les autres médicaments victimes de mésusage :

- Les opioïdes (morphine, dihydrocodéine, codéine et péthidine)
- Les benzodiazépines
- Les stimulants (Ritaline®)
- Les hypnotiques (zopiclone)

- La définition donnée du mésusage :

- Vente sur le marché noir
- Consommation à but récréatif
- Polymédications et polyconsommations

- Les causes de l'addictophobie :

- Manque de connaissance des médecins
- Peur des patients toxicomanes avec une éventuelle agressivité
- Patients isolés qui tentent d'avoir des médicaments illicites
- Patients difficiles et manipulateurs
- Patients qui ne sont pas fidèles à leur médecin
- Patients qui ne viennent à la consultation que pour leur ordonnance et non pour avoir une autre forme d'aide

- Les contre-exemples de l'addictophobie : certains médecins ont une vision différente, notamment ceux avec une expérience, une formation antérieure, et l'autorisation à prescrire la méthadone : ils sont prêts à s'attaquer au problème de la toxicomanie.

« Lorsque vous êtes un médecin rural, vous avez le monopole du soin et nous avons une obligation éthique d'offrir une thérapeutique à tout le monde. Car ces personnes ont des besoins de santé comme n'importe quel patient. »

- La conclusion : La majorité des médecins interrogés ont des opinions négatives sur les toxicomanes. Il y a une nécessité à former les étudiants en médecine et en pharmacie afin de démystifier l'usage de drogue et ainsi éviter l'étiquetage négatif. Il y a une véritable tension entre le besoin de travailler avec le respect de l'éthique et le désir de fournir de l'aide et un traitement à ceux qui ont une consommation problématique de substances.

Ainsi les professionnels de santé doivent être conscients de leurs propres jugements internes et des idées préconçues sur le mésusage.

5. Lecture analytique de l'étude 5 :

Stöver H. Barriers to opioid substitution treatment access, entry and retention: a survey of opioid users, patients in treatment, and treating and non-treating physicians. Eur Addict Res. 2011;17(1):44-54.

- Il s'agit d'une étude allemande intitulée «Barriers to opioid substitution treatment access, entry and retention: a survey of opioid users, patients in treatment, and treating and non-treating physicians.» publiée en octobre 2010 dans la revue European Addiction Research par un auteur : Heino Stöver.
Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données Pubmed.
- Contextualisation de l'étude : en général, la décision pour les toxicomanes d'entrer en traitement s'effectue dans un contexte de multiples problèmes (sociaux, juridiques, médicaux et psychologiques) développés à la suite d'une consommation de drogues. Il est donc important que ces patients puissent accéder facilement et rapidement à un traitement. Bien que l'efficacité des traitements de substitution ait été démontrée, l'intégration dans la médecine générale est incomplète et la capacité de traitement ne répond pas à la demande. En Allemagne, des progrès ont été réalisés au cours des dernières années : le nombre de patients sous traitement de substitution est passé d'environ 52.700 en 2003 à environ 74.600 en 2009. Néanmoins, il est estimé entre 189.000 et 243.000 d'utilisateurs de drogue en Allemagne pendant cette période, ce qui suggère que la couverture du traitement est d'environ 34 %. De nombreux toxicomanes restent hors traitement soit par choix, soit par manque d'accès. En Allemagne, les médecins doivent bénéficier d'une accréditation pour prescrire les traitements de substitution. Mais une étude a montré que le nombre de médecins accrédités qui prescrivent activement ces traitements a stagné ces dernières années. Cela menace donc de limiter la disponibilité des traitements.
- Les objectifs de l'étude : cet article présente les résultats du projet IMPROVE, projet qui a été conçu pour examiner les obstacles à l'accès et la qualité de la substitution aux opiacés en Allemagne. L'objectif de l'étude est donc d'examiner les attitudes et les croyances sur l'addictologie d'un côté chez des patients toxicomanes et de l'autre, chez des médecins accrédités pour la prescription de traitement de substitution.
- La durée de l'étude : entre fin septembre et début novembre 2009.
- Le type méthodologique de l'étude : étude qualitative multicentrique.

- Les caractéristiques de la population à l'étude :
 - D'une part, les médecins. Tous les participants étaient accrédités à la prescription de traitement de substitution : 100 médecins fournissaient un traitement au moment de l'étude et 51 médecins n'en fournissaient aucun (soit n'ont jamais traité soit ont arrêté de traiter). NB : l'objectif cible de médecins ne fournissant aucun traitement était de 100, mais il n'y a pas eu suffisamment de recrutements.
 - D'autre part, les patients dépendants d'opioïdes : 200 personnes dépendantes d'opioïdes sous traitement lors de l'étude et 200 personnes dépendantes d'opioïdes non traitées.

Les participants à l'étude faisaient partie de plusieurs centres : Hambourg, Berlin, Vechta, Oberhausen, Dortmund, Halle, Leipzig, Augsburg et Nuremberg. Pour obtenir un échantillon représentatif, les régions urbaines mais également rurales ont été couvertes.

- La méthode de mesure :
 - Utilisation de questionnaires auprès d'usagers de drogues. Le questionnaire avait pour but d'identifier les raisons de commencer le traitement, les aspects positifs du traitement (notamment dans les domaines sociaux, de dépendance, de criminalité et de santé), la disponibilité et l'accessibilité perçues, les connaissances des options de traitements, et les expériences avec le mésusage ou le détournement.
 - Réalisation d'entrevues téléphoniques d'environ 20-25 minutes auprès des médecins accrédités. Les entretiens avaient pour but d'évaluer la disponibilité et les obstacles au traitement, évaluer les opinions sur les politiques gouvernementales, évaluer les préoccupations concernant le mésusage et le détournement des médicaments, évaluer les facteurs qui influent sur la qualité des soins. Pour ceux qui étaient accrédités mais qui ne fournissaient plus de traitement, des renseignements ont été demandés afin de connaître les modifications qui pourraient les pousser à rescrire.
- Les principaux résultats :

La perception des médecins généralistes sur les obstacles empêchant les patients d'entrer dans les programmes de substitution :

- Coûts du traitement
- Pas de soutien psycho-social disponible
- Manque de sensibilisation quant à la façon d'obtenir le traitement
- Stigmatisation
- Manque d'éducation sur les différentes options thérapeutiques
- Longue liste d'attente pour entrer dans un programme de traitement
- Faible disponibilité des médecins dans la région avec déséquilibre entre l'offre (les médecins disposés à fournir un traitement) et la demande (les patients cherchant un traitement)
- Règles strictes de traitement (tests urinaires, surveillance quotidienne obligatoire...)
- Abstinence comme unique but

La perception des patients sur les obstacles les empêchant d'entrer dans les programmes de substitution :

- Politique stricte d'accueil (tests urinaires, délivrance quotidienne...)
- Heures de délivrance non flexibles et obligation d'assister à tous les rendez-vous

- Longue liste d'attente
- Coût du traitement
- Difficulté pour trouver un médecin qui accepte de prescrire des traitements de substitution
- Mauvaise capacité à suivre les règles de la thérapie
- Difficulté à avoir une bonne observance du traitement
- Exigence d'abstinence de toute consommation de drogues illicites

Les objectifs du traitement perçus par les médecins :

- Stabilisation sociale du patient
- Réduction des activités illégales
- Réintégration des patients dans la société
- Réduction de la consommation de drogues illégales
- Réduction des risques pour la santé
- Réduction des comorbidités physiques et mentales

Les objectifs du traitement perçus par les patients :

- Diminuer le syndrome de manque
- Améliorer le réseau social
- Réduction de la criminalité liée à la drogue
- Améliorer la santé
- Réduire l'usage des drogues illicites
- Améliorer l'accès à l'emploi
- Améliorer des finances car le coût d'achat de la drogue est élevé

Les médecins et le mésusage/détournement :

Les deux tiers des médecins généralistes ont indiqué que le détournement du traitement (pour des personnes autres que le destinataire) était un problème très important (49 %) ou important (17 %).

Les médecins généralistes ont décrit le mésusage comme un problème significatif (42 %) ou important (12 %).

Les médecins généralistes ont indiqué que le détournement ou le mésusage était léger (36 %) ou important (45 %).

26 % des médecins généralistes ont indiqué qu'ils cesseraient le traitement d'un patient s'ils étaient au courant du mésusage ou du détournement.

Les patients et le mésusage/détournement :

23 % des patients ont déclaré avoir déjà acheté, vendu ou distribué leur traitement notamment pour aider les autres toxicomanes à se soigner (54 %) ou pour satisfaire leur propre craving (c'est à dire le désir intense de consommer).

19 % des patients ont déjà injecté le traitement et 12 % l'ont déjà sniffé.

- Le type de traitement de substitution :

Dans cette étude, les dépendants aux opiacés inclus étaient sous différents traitements :

- Méthadone
 - Lévométhadone 33 % (non disponible en France)

- Méthadone sirop 29 %
 - Méthadone en comprimés 10 %
 - Buprénorphine 15 %
 - Buprénorphine-naloxone 13 %
- La définition donnée du mésusage :
- Le détournement est défini comme étant la consommation de traitements de substitution par des personnes autres que le destinataire de l'ordonnance.
- Le mésusage est décrit comme étant l'utilisation inadéquate du traitement de substitution : utilisation en intraveineux ou par voie nasale (sniff).
- Les causes de l'addictophobie/raisons de ne plus pratiquer l'addictologie :
- Aspects organisationnels : ressources limitées pour intégrer l'addictologie dans la pratique quotidienne, récompenses financières insuffisantes, conditions politiques défavorables avec restrictions législatives
 - Faible demande de la part des patients ou d'autres médecins pratiquant l'addictologie à proximité
 - Réputation des patients toxicomanes
 - Perception de la dépendance en tant que problème social plus qu'un problème médical
 - Mésusage
 - Détournement
- Les contre-exemples de l'addictophobie :
- Pour relancer la pratique de l'addictologie, les médecins ont indiqué plusieurs mesures nécessaires :
- Modification du cadre politique
 - Amélioration des paiements des honoraires
 - Moins de bureaucratie
 - Meilleure couverture médicale et augmentation du nombre de médecins accrédités
 - Meilleure disponibilité du soutien psycho-social
 - Coopération entre médecins et pharmaciens
- La ou les conclusions :
- Cette étude a démontré que les patients, les utilisateurs et les médecins ont la même perception des avantages offerts par les traitements de substitution notamment en termes de réadaptation sociale, de criminalité réduite, de réduction de la consommation de drogue et d'amélioration de la santé. Malgré ces perceptions généralement positives des patients et des médecins, la disponibilité actuelle en Allemagne a été perçue comme insuffisante pour répondre à la demande, en particulier à l'extérieur des grandes villes.
- Les médecins ont identifié la nécessité d'un plus grand soutien organisationnel et par les pairs afin de fournir une prestation de traitement de qualité. L'étude révèle une sous-utilisation des nouvelles stratégies thérapeutiques qui ont été conçues pour réduire le mésusage et le détournement, à savoir la buprénorphine-naloxone, par rapport à la buprénorphine et à la méthadone. Cette nouvelle option peut être un bon choix chez les patients pour lesquels le

traitement est mal utilisé car il offre une efficacité équivalente mais avec un risque réduit d'injection et une faible valeur de revente dans la rue.

6. Lecture analytique de l'étude 6 :

Sheridan J, Butler R. Prescription drug misuse in New Zealand: Challenges for primary health care professionals. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. sept 2011;7(3):281-93.

- Il s'agit d'une étude néo-zélandaise intitulée «Prescription drug misuse in New Zealand : Challenges for primary health care professionals.» publiée en septembre 2011 dans la revue *Research in Social and Administrative Pharmacy* par deux auteurs : Janie Sheridan et Rachael Butler.
Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données Science Direct.
- Contextualisation de l'étude : aux Etats-Unis et en Australie, les niveaux d'abus des médicaments sur ordonnance sont supérieurs aux usages de cocaïne, héroïne et amphétamines. Dans une étude parue en 2005 aux Etats-Unis, la moitié des médecins participants ont déclaré avoir été contraints de prescrire un médicament à prescription contrôlée et un quart des pharmaciens ont subi un vol de médicaments. Les problèmes alors identifiés dans la prise en charge des patients toxicomanes étaient : la gestion du comportement chaotique, les menaces perçues par le personnel ou la sécurité des autres patients et enfin les factures de soins de santé non rémunérées.
- Les objectifs de l'étude :
 - Définir le détournement et le mésusage.
 - Lister les médicaments d'ordonnance qui sont mal utilisés.
 - Déterminer la façon d'obtenir ces médicaments.
 - Explorer les réponses des médecins généralistes à ce mésusage et déterminer les défis auxquels ils sont confrontés dans la gestion du problème.
- La durée de l'étude : entre juin 2007 et janvier 2008.
- Le type méthodologique de l'étude : étude qualitative multicentrique.
- Les caractéristiques de la population à l'étude :
 - 17 médecins généralistes : 4 exerçant en zone rurale, 13 en zone urbaine. 11 hommes et 6 femmes. 9 sont prescripteurs de méthadone.
 - 16 pharmaciens : 12 exerçant en zone urbaine, 3 en zone rurale et 1 en zone semi-urbaine. 6 hommes et 10 femmes. 13 délivrent de la méthadone.
- La méthode de mesure : entretiens semi-structurés sur le lieu de travail ou par téléphone auprès de médecins généralistes et pharmaciens issus de plusieurs villes et de zones rurales. Toutes les interviews ont été enregistrées électroniquement et transcrites textuellement par des transcripteurs expérimentés. Puis les transcriptions ont été codées à l'aide du logiciel d'analyse de données qualitatives NVivo.

- Les principaux résultats :

Suspecter une demande frauduleuse :

Les professionnels de santé décrivent des difficultés à obtenir le degré de preuve requis et à évaluer la plausibilité des symptômes décrits par le patient.

En effet, quand un patient se présente, il n'est pas toujours facile de vérifier l'authenticité de sa demande. L'exemple est d'autant plus frappant chez les pharmaciens qui n'ont pas accès aux dossiers médicaux. « La douleur est-elle authentique ? »

Ciblage des certains types de professionnels de santé par les toxicomanes :

Les patients toxicomanes cibleraient certains types de médecins généralistes afin de les manipuler :

- Médecins inexpérimentés
- Médecins en exercice solitaire (en raison de leur vulnérabilité, de leur âge – souvent plus âgés – et du manque de soutien d'autres collègues)
- Nouveaux médecins dans une clinique

Certains toxicomanes sont conscients des pressions exercées sur les professionnels de santé à certains moments de la journée, comme par exemple en fin de journée, et ont donc décidé de venir consulter à ce moment-là dans l'espoir que les procédures afin d'obtenir des médicaments seraient moins rigoureuses.

Les patients toxicomanes ont souvent des comportements difficiles :

- Problèmes de santé mentaux sous-jacents
- Effet du syndrome de sevrage
- Stress et anxiété lorsqu'on leur a refusé l'accès aux médicaments

Ainsi la nature du comportement varie de la conduite conflictuelle à l'abus verbal voire physique. Aucun des professionnels de santé de l'étude n'a été agressé physiquement mais plusieurs ont été victimes de tentatives d'intimidation ayant pour conséquence une peur continue. « *Je ne lui ai pas demandé de quitter le cabinet car il vit à proximité et j'aurais peur qu'il se passe quelque chose.* »

Dans les zones rurales, les professionnels de santé non seulement manquent d'anonymat et sont également souvent isolés. Cela complexifie la gestion des patients menaçants ou intimidants car il existe un réel manque de soutien des collègues et des difficultés d'accès aux services de police notamment en soirée et le weekend.

La peur des patients toxicomanes :

Perception du mésusage + patient avec comportement difficile + expériences antérieures négatives avec les toxicomanes = peur.

Les professionnels de santé pensent que leurs homologues femmes, notamment les moins expérimentées, risquent d'être plus intimidées surtout si elles exercent seules.

Il existe un manque de connaissances concernant les stratégies efficaces de gestion d'un patient qui deviendrait agressif ou intimidant. Les médecins plus expérimentés disent avoir développé des compétences au fil du temps et sont ainsi plus à l'aise avec ce type de patient.

Favoriser les relations interprofessionnelles :

Lorsque des pharmaciens ont des problèmes d'ordonnances, ils ont la nécessité de prendre contact avec le médecin : cela peut provoquer des tensions dans la relation car le médecin pourrait penser à une remise en cause de sa conduite professionnelle.

Néanmoins, l'étude montre :

- Une meilleure relation entre pharmaciens et jeunes médecins car il y aurait moins de relation hiérarchique.
- Une meilleure collaboration interprofessionnelle dans les zones rurales car il y a une facilité de relation.

La gestion des patients « hérités » :

Il existe des difficultés avec les patients dits « hérités » d'autres médecins lors d'une reprise de cabinet ou du déménagement du patient. Ces patients sont souvent résistants aux modifications apportées à leur traitement et les nouveaux médecins se sentent obligés de poursuivre la prescription du praticien précédent.

- Le type de traitement de substitution : méthadone.
L'étude décrit également les autres médicaments victimes de détournement :
 - Opioïdes (exemples : codéine, morphine, méthadone)
 - Stimulants (exemple : méthylphénidate)
 - Benzodiazépine (exemple : diazépam)
- La définition donnée du mésusage : la mauvaise utilisation ou l'acquisition illicite ou le détournement de médicaments sur ordonnance pour leurs effets psychoactifs.
- Les causes de l'addictophobie :
 - La contrainte de temps et la charge de travail
 - L'exercice en zone rurale avec un manque d'anonymat (le patient peut savoir où vit le professionnel de santé) et des interventions de police plus difficiles à obtenir
 - L'exercice isolé
 - L'inexpérience
 - Le manque de relations interprofessionnelles
 - Le comportement difficile des toxicomanes
 - Une expérience négative passée avec un toxicomane
 - Le mésusage et le détournement des médicaments
 - La peur des patients et de leur éventuelle agressivité
 - Le manque de formation
- Les contre-exemples de l'addictophobie : non abordés dans cette étude.
- La conclusion : les patients toxicomanes ont le potentiel de créer un stress émotionnel pour les praticiens et ils rajoutent une charge de travail. L'agressivité et la violence ne sont pas un problème généralisé mais leur impact est considérable. Tous les problèmes cités dans l'étude peuvent conduire à une stigmatisation du patient toxicomane et un refus de soins par les médecins. Le manque de formation sur l'addictologie dans les programmes universitaires a été identifié comme un frein important à la prise en charge de ses patients.

7. Lecture analytique de l'étude 7 :

Yang A, Arfken CL, Johanson C-E. Steps physicians report taking to reduce diversion of buprenorphine. Am J Addict. juin 2013;22(3):184-7.

- Il s'agit d'une étude américaine intitulée « Steps physicians report taking to reduce diversion of buprenorphine » publiée en 2013 dans la revue The American Journal on Addictions par trois auteurs : Amy Yang, Cynthia L. Arfken et Chris-Ellyn Johanson. Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données Pubmed.
- Contextualisation de l'étude : depuis 2002, la buprénorphine a été approuvée aux États-Unis pour traiter la dépendance aux opioïdes. Parallèlement à l'augmentation rapide de la disponibilité de la buprénorphine, le mésusage et le détournement de la buprénorphine ont augmenté au fil du temps. Les médecins jouent un rôle clé dans la réduction du détournement des médicaments prescrits.
- Les objectifs de l'étude : examiner les mesures prises par les médecins pour réduire le détournement et ainsi déterminer les actions efficaces pour réduire le détournement et celles qui réduisent l'accès au traitement.
- La durée de l'étude : enquêtes réalisées au cours des trois derniers trimestres de 2008 jusqu'au dernier trimestre de 2009.
- Le type méthodologique de l'étude : étude qualitative multicentrique.
- La méthode de mesure : enquêtes nationales sur les médecins qualifiés pour prescrire la buprénorphine dans le cadre d'un programme de sa surveillance continue post-commercialisation : surveillance du détournement et du mésusage des agents thérapeutiques (SODATA). Les enquêtes sont envoyées par la poste trimestriellement à des échantillons aléatoires non chevauchés de médecins qualifiés pour prescrire de la buprénorphine. 3.211 enquêtes complétées ont été reçues de 2.880 médecins dont 2.330 avaient déjà prescrit de la buprénorphine. Il a été demandé aux médecins de sélectionner toutes les mesures qu'ils ont prises pour réduire le mésusage ou le détournement de la buprénorphine à partir d'une liste de choix.
- Les caractéristiques de la population à l'étude : 2.330 médecins généralistes ayant déjà prescrit de la buprénorphine.
 - 24,3 % se sont décrits comme spécialistes en toxicomanie.
 - 49,2 % exerçaient en zone urbaine.
 - 35,6 % avaient un exercice solitaire.
 - 89,5 % déclaraient ne pas avoir de patient dans un programme de traitement de substitution.
 - 55,4 % ont au moins un patient avec un dosage de Suboxone® > 16 mg.
 - 51,5 % connaissent la notion de marché noir de la buprénorphine.
 - 10,7 % connaissent la notion de « docteur/pharmacie shopping ».

- 25,4 % ont déclaré que le détournement était une des trois principales limitations à la mise en place d'un traitement de substitution.

- Les principaux résultats :

L'étude présente les mesures prises par les médecins généralistes pour tenter de réduire le mésusage et le détournement :

- Limitation de la prescription à 30 jours 72,4 %
- Prescription de la dose efficace la plus faible possible 60,6 %
- Exiger un dépistage régulier des urines ou autres examens de dépistage 59,3 %
- Acceptation de nouveaux patients très sélective dans la patientèle 47,1 %
- Coordination de soins avec des pharmaciens ou spécialistes 46,5 %
- Exiger des entretiens individuels ou collectifs 41,2 %
- Exiger plus de consultations mensuelles 34,2 %
- Comptage aléatoire des comprimés 29,5 %
- Réévaluation du patient quand sa dose est > 16 mg par jour 24,6 %
- Demander à la famille d'observer la prise médicamenteuse 21,5 %
- Ne pas utiliser la buprénorphine 6,3 %
- Autres 10,1 %

Les médecins appliquaient en moyenne 4,4 de ces mesures.

Les auteurs de l'étude ont stipulé que ces mesures n'étaient pas prouvées et qu'elles pouvaient entraver l'accès au traitement. La publication de ces résultats avait pour but d'éclairer les politiques et de contribuer à la recherche en évaluant leur efficacité.

- Le type de traitement de substitution : buprénorphine.
- La définition donnée du mésusage : non défini dans cette étude.
- Les causes de l'addictophobie : le détournement et le mésusage.
- Les contre-exemples de l'addictophobie : non abordés dans cette étude.
- La conclusion : peu de travaux ont été publiés sur les méthodes de réduction du détournement et du mésusage. Les actions suggérées dans ces quelques études étaient :
 - Éducation des médecins et des patients sur les risques d'abus.
 - Meilleure surveillance des prescriptions afin de détecter les modes de prescriptions laxistes.
 - Utilisation du dépistage urinaire pour détecter les polyaddictions.
 - Surveillance accrue des patients.

8. Lecture analytique de l'étude 8 :

Dassieu L. Les seuils de la substitution : regard sociologique sur l'accès aux traitements de substitution aux opiacés. Psychotropes. 1 juill 2014;19(3):149-172.

- Il s'agit d'un article français intitulé « Les seuils de la substitution : regard sociologique sur l'accès aux traitements de substitution aux opiacés. » publié en 2013 dans la revue Psychotropes aux éditions De Boeck Supérieur par une auteure : Lise Dassieu.
Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données CAIRN.
- Contextualisation : la prise en compte des conditions économiques et sociales des patients toxicomanes est une préoccupation croissante dans le champ des addictions. Afin de réduire les inégalités sociales de santé et ainsi favoriser l'accès au soin des populations les plus marginalisées, il est nécessaire d'adapter les niveaux d'exigence des protocoles de suivi de ces patients.
- Les objectifs de l'étude : explorer les rapports entre situation socio-économique des patients et soin des addictions sous l'angle des différentes conditions d'obtention des traitements de substitution aux opiacés. L'auteure souhaite ainsi montrer que l'existence de différents seuils d'exigence pour l'obtention de médicaments de substitution risque de créer de l'inobservance médicale et de la marginalisation sociale.

Cet article n'est pas une étude scientifique publiée dans les revues habituelles. Nous avons donc été contraints de modifier le plan d'extraction des données.

- Méthodologie : l'auteure s'est appuyée sur des données qualitatives issues de l'observation de consultations ainsi que d'entretiens auprès de personnes en traitement, de médecins généralistes et de professionnels exerçant en CSAPA (Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie) et en CAARUD (Centre d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction des risques pour les Usagers de Drogue).
- Les principaux résultats :

La notion de seuil d'exigence :

- *Notion de substitution à bas seuil d'exigence :*

Il s'agit de l'obtention sans condition d'admission et sans que le patient manifeste nécessairement une volonté d'abstinence des opiacés illicites ni d'être suivi sur le long terme.

- Exemple : « bus méthadone » à Paris et Marseille
- Pour quels patients ?

Ce type de structure s'adresse aux personnes en situation de précarité, encore usagers de drogues actifs la plupart du temps.

- Idéologie :

Il s'agit d'élargir l'accès aux traitements de substitution via une procédure d'admission allégée vers des populations « cachées » soit parce qu'elles n'ont pas du tout recours au dispositif de soin, soit parce qu'elles ont des difficultés à s'y intégrer.

Un autre type de prise en charge est considéré comme à bas seuil d'exigence : le cas de médecins généralistes qui font des prescriptions en posant peu de conditions. Ces médecins généralistes sont qualifiés de « dealer en blouse blanche » car la seule réponse au patient est une distribution d'ordonnance sans possibilité de prise en charge des problèmes de santé.

« Dans certains cas, la prescription a lieu sans que le patient n'entre dans le cabinet, le médecin généraliste facturant une consultation fictive à la CPAM ce qui lui permet de prescrire à des usagers de drogues tout en se prémunissant des désagréments liés à leur éventuelle mauvaise image auprès des autres patients. »

Les prescriptions à bas seuil d'exigence permettent, malgré les problèmes éthiques qu'elles engendrent, l'accès aux traitements chez des patients qui seraient exclus du soin et qui risqueraient de se tourner vers le marché noir.

- *Notion de substitution à haut seuil d'exigence :*

Il s'agit d'une institution imposant un suivi régulier et demandant au patient de s'inscrire dans un objectif d'arrêt des consommations d'héroïne, voire de tout produit psychoactif.

- Exemple : CSAPA
- Pour quels patients ?

Généralement pour ceux exclus ailleurs pour leur inobservance ou leur comportement.

- Idéologie :

Ce type de structure impose un cadre strict autour de la prescription et de la délivrance. Lorsque le patient devient compliant, la contrainte s'assouplit et le seuil d'exigence s'abaisse.

- Protocole :

La contrainte se manifeste par les délais d'attente avant l'admission, en particulier pour les protocoles méthadone. Il faut ainsi plusieurs rendez-vous avec médecins, psychologue, assistante sociale, infirmier, sur une durée de 2 à 5 semaines, avant qu'un premier traitement soit prescrit. Ce parcours est un test de motivation pour les patients.

Il s'agit de la volonté d'imposer aux patients la temporalité du soin contre celle de l'urgence jugée caractéristique d'un mode de vie toxicomane.

Il y a également des contraintes du fait de la délivrance journalière, de l'interdiction de consommation de tout produit psychoactif avec contrôle urinaire.

- Les risques de ce type de prise en charge :

Les exigences sont difficiles à tenir d'autant que les horaires et la distance des CSAPA obligent les patients à organiser leur emploi du temps en fonction des moments de dispensations.

Le traitement devient la ligne biographique dominante de la vie des patients.

De plus, les patients se sentent peu écoutés et déplorent souvent une infantilisation. Ce type de seuil peut être responsable d'une relation d'inégalité face à des soignants autoritaires.

Le cas de la prise en charge par le médecin généraliste libéral :

Le médecin généraliste libéral se situe dans une position intermédiaire entre le bas et le haut seuil d'exigence, définie au cas par cas pour chaque médecin voire pour chaque patient.

Les conditions d'obtention des traitements de substitution peuvent varier d'un praticien à l'autre car les médecins libéraux sont libres d'organiser leurs modalités de prise en charge. Néanmoins, les prises en charge à haut seuil sont difficiles à mettre en place en médecine libérale car la substitution n'est qu'une activité parmi les multiples prérogatives de l'activité du généraliste.

Les CSAPA peuvent ainsi être une ressource en cas d'échec pour prendre en charge un patient : il y est envoyé temporairement pour régler les problématiques.

Le marché noir comme dernier recours pour les patients les plus démunis :

Pourquoi des usagers de drogues ont recours au marché noir ?

- Usager de drogue SDF ou sans revenus.
- Certains usagers ont subi un refus de prise en charge par les médecins libéraux ou les structures spécialisées.
- D'autres n'ont pas été exclus mais anticipent du fait d'un mésusage du traitement de substitution.
- D'autres ont recours au marché noir pour des raisons financières car ils sont dans l'impossibilité de payer une consultation et les traitements car ils n'ont pas de mutuelle voire pas de couverture sociale.
- D'autres pour compléter une prescription jugée trop basse car certains médecins refusent de négocier ou de changer les posologies.

- Le type de traitement de substitution : méthadone et buprénorphine

- La définition donnée du mésusage :

- Utilisation intraveineuse
- Consommation occasionnelle d'héroïne
- Fractionnement
- Dosage élevé
- Prise irrégulière

- Les causes de l'addictophobie :

- Les contraintes organisationnelles conduisent les médecins à sélectionner leurs patients sous traitement de substitution en se limitant aux prises en charge qu'ils jugent les plus simples. C'est à dire celles des patients respectueux des règles de prescriptions, plus facilement conciliables avec le reste de leur activité. Ces pratiques conduisent ainsi à exclure certains usagers.
- Certains patients considérés comme particulièrement problématiques ou ingérables rencontrent des difficultés à obtenir un traitement de substitution. Il s'agit de stratégies d'évitement de la part de soignants qui les voient comme indésirables : ils sont alors régulièrement exclus des prises en charge.
- Les plus précaires (SDF, sans revenu, sans couverture sociale) sont ceux qui ont les parcours de soins les plus chaotiques. De nombreux médecins sont amenés à sélectionner

leur patientèle en raison d'une réticence à voir entrer dans leur cabinet des « toxicomanes en clochardisation » jugés susceptibles de faire fuir les autres patients.

- Inobservance
- Détournement des traitements

- La conclusion : les patients les plus en difficultés se retrouvent dans des suivis qui s'écartent du droit commun soit par une contrainte plus intense (haut seuil) soit par une qualité plus faible (bas seuil). Ceux qui échouent ou refusent de s'y intégrer se tournent alors vers le marché noir qui pallie les insuffisances des dispositifs de soins.

9. Lecture analytique de l'étude 9 :

Benyamina A. The current status of opioid maintenance treatment in France: a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. *Int J Gen Med.* 2014;7:449-57.

- Il s'agit d'une étude française, écrite en anglais, intitulée « The current status of opioid maintenance treatment in France : a survey of physicians, patients, and out-of-treatment opioid users. » publiée en septembre 2014 dans la revue *International Journal of General Medicine* par un auteur : Amine Benyamina.

Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données Pubmed.

- Contextualisation de l'étude : grâce au système d'accès aux traitements de substitution français dit « ouvert » (prescription dans les établissements de soins primaires plutôt que dans les cliniques spécialisées en toxicomanie, prescription de la buprénorphine par n'importe quel médecin sans formation ni licence préalables, délivrance par un pharmacien choisi par le patient, coûts entièrement couverts par le système de sécurité sociale), l'utilisation généralisée des traitements de substitution a été associée à une diminution significative de l'utilisation de l'héroïne, une diminution des décès par surdosage et une diminution de la prévalence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) parmi les utilisateurs de drogues injectables.

Parallèlement, plusieurs études ont démontré un mésusage de la buprénorphine par les patients :

- Dans une étude dans le sud-est de la France, parmi 111 patients recevant de la buprénorphine, 30 % auraient déjà utilisé la buprénorphine en per-nasal.
- Une autre enquête portant sur 404 sujets recevant de la buprénorphine a révélé que 47 % avaient déjà injecté leur traitement.
- Dans l'enquête nationale OPPIDUM, 9 % à 10 % des répondants ont déclaré une mauvaise utilisation par voie intraveineuse ou par inhalation de la buprénorphine.

La buprénorphine-naloxone (Suboxone®) a été introduite en France en 2012 afin d'aider à lutter contre le mésusage.

Le détournement de la buprénorphine sur le marché illicite est également une préoccupation majeure et a contribué à un vaste marché noir dans certains pays européens. Le « docteur-shopping », défini comme étant un patient recevant des ordonnances pour le même médicament de plusieurs médecins en même temps, est considéré comme une voie majeure de détournement de la buprénorphine sur le marché noir puisqu'il a été estimé à 12,5 % - 16,9 % de buprénorphine remboursée en France.

- Les objectifs de l'étude : l'objectif principal de cette étude était de caractériser l'état de la fourniture du traitement de substitution en rapportant les résultats de « Project Access France ». Cette enquête nationale sur les patients sous traitement de substitution, sur les utilisateurs hors-traitement et sur les médecins traitants, a été menée en 2011 et faisait partie d'une initiative européenne plus large : l'audit Européen de la QUALité du Traitement aux Opioides (EQUATOR).
- Le type méthodologique de l'étude : étude qualitative multicentrique. La méthodologie a été adaptée à partir du projet « IMPROVE » (Poverty Reduction in Europe : Social Policy and Innovation) qui a été conçu afin d'examiner les obstacles à l'accès, l'entrée et la rétention aux traitements de substitution en Allemagne et qui a été menée dans 10 pays d'Europe.
- La méthode de mesure : des questionnaires ont été envoyés à des médecins afin d'évaluer leur rapport avec la toxicomanie : sensibilisation/connaissance sur les options de traitement, interventions psychosociales, santé mentale et physique des patients, obstacles à l'entrée et à la conservation du traitement, attitudes et pratiques.
Tous les médecins inclus dans l'étude ont été invités à recruter 3 à 4 patients et à leur fournir un questionnaire d'auto-évaluation : démographie, détails du traitement de substitution actuel (pour les patients sous traitement seulement), suivi psychosocial, utilisation actuelle et passée de drogues illégales, partage de matériel d'injection, mésusage et détournement des prescriptions, satisfaction au traitement, emprisonnement passé et accès au traitement en prison.
- La durée de l'étude : entre 2011 et 2012.
- Les caractéristiques de la population à l'étude :
 - 100 médecins : 90 médecins généralistes libéraux, 2 médecins spécialistes libéraux, 5 médecins hospitaliers et 3 médecins dont le lieu de travail n'a pas été clarifié.
Les médecins étaient majoritairement masculins (82 %) et médecins généralistes (93 %) avec une durée moyenne de 14,7 ans d'expérience dans la prescription de traitements de substitution.
 - 130 patients sous traitement de substitution.
Les patients étaient majoritairement masculins (78 %) avec un âge moyen de 34,9 ans et la plupart n'avaient jamais été dans un protocole de traitement jusqu'à présent (64 %).
 - 33 utilisateurs d'opiacés hors-traitement.
Les utilisateurs d'opioïdes hors-traitement étaient majoritairement masculins (73 %) avec un âge moyen de 32,8 ans et la plupart n'avaient jamais été dans un programme de traitement (73 %).
- Les principaux résultats :

Questionnaires des médecins :

- Règles importantes à respecter selon les médecins :
 - Arrêt de toute consommation de drogues illégales 60 %
 - Abstinence au long cours 48 %
 - Dose supervisée quotidienne 10 %
 - Réduction de la posologie au fil du temps 39 %
 - Assister à tous les rendez-vous 60 %

- Bénéficier d'un suivi psychosocial 27 %
- Tests urinaires 17 %
- Changements clés pour améliorer les soins aux patients :
 - Augmenter les conseils et les interventions thérapeutiques comportementales 50 %
 - Améliorer l'éducation et la formation des médecins 29 %
 - Améliorer la collaboration entre les services de traitement 35 %
 - Établir un plan de traitement personnalisé 25 %
 - Améliorer l'accès au traitement 23 %
 - Une plus grande prise de conscience par les utilisateurs de l'efficacité du traitement 34 %
 - Augmenter le nombre de centres de traitement 33 %
 - Accepter que la dépendance soit une maladie plutôt qu'un acte criminel 31 %
 - Améliorer le soutien et les liens entre les médecins et les services spécialisés 30 %
- Statistiques concernant les thérapeutiques prescrites :
 - 77 % des patients sont sous buprénorphine.
 - 20 % des patients sont sous méthadone.
 - 3 % des patients sont sous buprénorphine-naloxone.
 - 53 % des patients sous buprénorphine ont une posologie < 12 mg.
 - 44 % des patients sous méthadone ont une posologie < 80 mg.

Sur une échelle de 1 à 10, (1 = «pas du tout satisfaits» et 10 = «totalement satisfaits»), les médecins avaient une note de satisfaction moyenne vis à vis des programmes de traitement dans leur région de 6,9.

Questionnaires des patients sous traitement :

- Motif d'introduction du traitement :
 - Améliorer leur santé 61 %
 - Mettre fin à leur dépendance aux drogues illégales 49 %
 - Changement de réseau social 46 %
 - Réduction de l'usage de drogue 33 %
 - Consommation de drogue trop coûteuse 33 %
 - Souhait de pouvoir trouver un emploi 29 %
 - Mieux s'occuper de sa famille 24 %
 - Besoin d'une pause / vie trop chaotique 20 %
 - Peur d'attraper une infection/une maladie 19 %
 - Arrêter de commettre des crimes 16 %
 - Peur de perdre son emploi 13 %
 - Peur de faire une overdose 13 %
 - Grossesse 3 %
 - Autres 4 %

- Mesures qui encourageraient à débiter un traitement plus précocement :
 - Une plus grande souplesse dans les règles 34 %
 - Une meilleure disponibilité de traitement 33 %
 - Plus d'informations sur les options de traitement 31 %
 - Moins de conditions pour commencer le traitement 30 %

La plupart des patients (78 %) ont déclaré qu'il était «très facile» ou «assez facile» de trouver un médecin pour fournir le traitement de substitution.

- Usage concomitant de drogues illicites par les patients sous traitement :
 - Jamais 52,3 %
 - Une à deux fois par mois 26,2 %
 - Une fois par semaine 7,7 %
 - Trois à quatre fois par semaine 5,4 %
 - Quotidiennement 8,5 %

Parmi les patients sous buprénorphine, 7 % ont déclaré utiliser de la cocaïne et 9 % de l'héroïne. Parmi les patients sous méthadone, 29 % ont déclaré utiliser de la cocaïne et 26 % de l'héroïne.

- Taux de mésusage :
 - Pas d'injection ni d'utilisation per-nasale du traitement 80,8 %
 - Utilisation per-nasale 6,9 %
 - Utilisation intraveineuse 7,7 %
 - Refus de répondre 4,6 %
- Taux de détournement :
 - Pas de vente ni de don 60 %
 - Don 32,3 %
 - Vente 6,2 %
 - Refus de répondre 1,5 %
- Motifs de mésusage et de détournement :
 - Utilisation pour « les grandes occasions » 37 %
 - Mauvais contrôle du syndrome de sevrage par les traitements lorsqu'ils sont pris à la dose prescrite 32 %.
 - Détournement pour aider les autres à se soigner 70 %

Questionnaire des utilisateurs hors-traitement :

- Plusieurs statistiques :
 - Des patients qui ont une consommation régulière de substances :
 - Héroïne 42 %
 - Benzodiazépines non prescrites 21 %
 - Crack 18 %
 - Des patients qui prennent des risques sanitaires :
 - Partage des aiguilles 18 %

- Partage des seringues 21 %
 - Partage des cuillères 33 %
 - Partage de l'eau 36 %
- Motifs pour rester « hors-traitement » :
 - Souhaitent encore parfois prendre des médicaments/drogues 52 %
 - Ne veulent pas s'arrêter / sont satisfaits de leur mode de vie 30 %
 - N'ont pas aimé ce qu'ils ont entendu sur les programmes de traitement 30 %
- Le type de traitement de substitution : buprénorphine, méthadone et Suboxone®
 - La définition donnée du mésusage/détournement :
 - Mésusage :
 - Utilisation per-nasale par écrasement du traitement.
 - Utilisation intraveineuse par dissolution du traitement.
 - Prise de substances illicites en parallèle du traitement.
 - Utilisation occasionnelle.
 - Prise d'une dose supérieure à celle prescrite.
 - Nomadisme médical.
 - Détournement : la vente ou la distribution du médicament.
 - Les causes de l'addictophobie :
 - Les lignes directrices nationales en France n'ont pas de clarté et le manque de formation obligatoire des médecins dans le traitement de la toxicomanie peut entraîner des variations dans la prise en charge des patients.

- 82 % des médecins ont déclaré qu'ils étaient préoccupés par le mésusage et le détournement du traitement de substitution et une proportion significative considérait que le mésusage (74 %) et le détournement (77 %) constituaient un *problème énorme* ou un *problème important* dans leur région.
 - Les contre-exemples de l'addictophobie : non abordés dans cette étude.
 - La conclusion : en dépit des points positifs apportés par l'accès ouvert aux traitements de substitution en France, il y a des points négatifs :
 - Les thérapeutes sont surtout des médecins généralistes et non pas des spécialistes de la toxicomanie.
 - Absence de formation sur les traitements de substitution.
 - 38 % des patients ont détourné leur traitement à un certain moment (une des proportions les plus élevées dans tous les pays de l'étude EQUATOR).
 - La buprénorphine-naloxone (Suboxone®) est sous utilisée.
 - Une prescription sous-dosée des traitements conduit à un détournement.
 - Moins de la moitié des patients ont participé à un soutien psychosocial.

Ainsi de nombreux défis persistent vis à vis de la réduction du mésusage et du détournement des traitements de substitution, vis à vis de l'accès au traitement et aux services de soutien psychosocial.

10. Lecture analytique de l'étude 10 :

Huhn AS, Dunn KE. Why aren't physicians prescribing more buprenorphine? Journal of Substance Abuse Treatment. juill 2017;78:1-7.

- Il s'agit d'une étude américaine intitulée « Why aren't physicians prescribing more buprenorphine? » publiée en avril 2017 dans la revue Journal of Substance Abuse Treatment par deux auteurs : Andrew S. Huhn et Kelly E. Dunn . Cette étude est issue de notre recherche bibliographique initiale au sein de la base de données ScienceDirect.

- Contextualisation de l'étude : Aux Etats-Unis, la délivrance des traitements de substitution aux opioïdes est soumise à des règles strictes :
 - Méthadone : la fourniture est restrictive car la loi fédérale exige une dispensation dans des cliniques autorisées, sous forme liquide uniquement.
 - Buprénorphine (généralement sous forme de buprénorphine-naloxone) : la fourniture se fait en soins primaires par des médecins généralistes qui ont demandé une licence pour sa prescription. Cette autorisation permet une prise en charge de 30 patients la 1^{ère} année puis de 100 par la suite. Cette restriction a été portée à 275 depuis 2016.

Il existe une pénurie majeure de médecins utilisant la buprénorphine comme option de traitement aux Etats-Unis. De plus, 43 % des comtés des Etats-Unis ne disposent pas de médecins pour prescrire ce traitement. Et la majorité des médecins sous licence ne prescrivent pas la capacité maximale autorisée : un sondage de 2011 révèle que 48,1 % des médecins prescrivent à moins de 5 patients le traitement.

- Les objectifs de l'étude :
 - Connaître les raisons pour lesquelles les médecins ne reçoivent pas la licence.
 - Savoir pourquoi les médecins ne prescrivent pas la capacité maximale autorisée.
 - Définir quelles ressources pourraient encourager les médecins à demander la licence et/ou augmenter leur capacité de prise en charge de patients.

L'objectif de cette étude est donc de donner un aperçu de la communauté médicale et d'informer les politiques publiques concernant les approches susceptibles d'accroître l'adoption et la prescription de la buprénorphine.

- La durée de l'étude : avril à mai 2016
- Le type méthodologique de l'étude : étude qualitative multicentrique.
- La méthode de mesure : sondage adressé à des médecins généralistes sur 20.841 boîtes mails. Ce sondage vise à connaître les préférences pour la prescription de buprénorphine-naloxone (Suboxone®) et les obstacles pour prescrire ce médicament.
- Les caractéristiques de la population à l'étude : 588 médecins généralistes ont répondu au mail. 30 ont été éliminés, soit un échantillon final de 558 participants.

41,8 % ont un exercice urbain, 40,0 % un exercice sub-urbain et 18,3 % un exercice rural. 484 (soit 86,7 %) ont la licence de prescription de la buprénorphine mais seuls 43,8 % déclarent prescrire la capacité maximale. Les médecins avaient une moyenne de 30,6 patients sous buprénorphine.

- Les principaux résultats :

- Motifs de refus d'obtention de la licence ou de prise en charge de plus de patients :

	Non licenciés	Licenciés mais capacité maximale non atteinte
Pas le temps pour des patients supplémentaires	12,2 %	36 %
Ne sait pas comment obtenir la licence	9,5 %	< 1 %
Remboursement insuffisant	5,4 %	15,4 %
Préoccupé par le détournement	25,7 %	10,3 %
Ne veut pas être inondé avec des demandes de Suboxone®	29,7 %	8,8 %
Ne croit pas au traitement agoniste	13,5 %	2,9 %
Préoccupé par la précipitation du syndrome de sevrage	12,2 %	1,5 %
Pas formé à la toxicomanie	14,6 %	1,1 %
Aucun problème de toxicomanie dans la patientèle	2,7 %	< 1 %

- Ressources pour motiver à obtenir une licence ou à prescrire à plus de patients :

	Non licenciés	Licenciés mais capacité maximale non atteinte
PROGRAMMES QUI MOTIVENT LA PRESCRIPTION		
« Rien n'augmentera ma volonté »	33,8 %	54,8 %
Informations sur les ressources locales	27 %	18,4 %
Être associé avec un praticien expérimenté	35,1 %	12,5 %
Plus de formation sur la toxicomanie	33,8 %	9,2 %
Assistance financière pour aide à l'obtention de la licence	24,3 %	2,9 %
PROGRAMMES QUI MOTIVENT LE PLUS LA PRESCRIPTION		
Informations sur les ressources locales	11,4 %	54,1 %
Association avec un praticien expérimenté	45,7 %	29,7 %
Plus de formation sur la toxicomanie	28,6 %	9,5 %
Assistance financière pour aide à l'obtention de la licence	14,3 %	5,4 %

31,2 % de l'ensemble des participants à l'étude ont indiqué que rien ne les inciterait à s'investir dans la toxicomanie.

- Le type de traitement de substitution : méthadone, buprénorphine et buprénorphine-naloxone (Suboxone®).
- La définition donnée du mésusage : non défini dans cette étude.
- Les causes de l'addictophobie :
 - Le manque de temps
 - La nécessité d'obtention d'une licence pour prescrire
 - Une rémunération insuffisante
 - Le détournement
 - Un sentiment d'incurabilité
 - La peur d'être « envahi » de patients toxicomanes dans le cabinet
 - Le manque de formation
- Les contre-exemples de l'addictophobie : non abordés dans cette étude.
- La ou les conclusions : les médecins qui n'ont pas la licence ont des attitudes négatives à l'égard du traitement par buprénorphine mais également sur son détournement.

Il existe un grand intérêt à développer la télémédecine pour relier les praticiens inexpérimentés aux « mentors », notamment dans les zones rurales. L'augmentation du nombre de médecins licenciés, sans qu'il existe des ressources supplémentaires disponibles pour lutter contre les problèmes d'infrastructure, est peu susceptible d'avoir un impact important sur la prescription de buprénorphine.

IV. Discussion

A. Le mésusage du point de vue des médecins, une thématique finalement peu étudiée.

Lors de notre recherche initiale, nous avons pu recenser énormément d'articles au travers de notre recherche bibliographique après indexation de nos mots clés :

- 876 dans les revues officielles et avant dédoublement,
- 167 dans la littérature grise et avant dédoublement

soit un total de 1.043 références traitant, tout au moins en partie, du mésusage dans sa globalité.

Après lecture du titre seul, nous avons sélectionné :

- 117 articles dans les revues officielles,
- 21 articles dans la littérature grise

soit un total de 138 références.

Après dédoublement et élimination des articles non disponibles en version numérique, nous avons obtenu :

- 66 articles dans les revues officielles,
- 10 articles dans la littérature grise

soit un total de 76 articles.

Après lecture de ces 76 articles dans leur intégralité, nous n'avons au final intégré que 9 articles au sein de notre analyse finale.

Nous pouvons donc nous apercevoir qu'à peine un peu plus de 7 % (76 articles sur 1.043) de l'ensemble des références obtenues après indexation des mots clés traitaient réellement du mésusage (notons qu'il s'agit là que d'une approximation en raison des doublons et des articles non disponibles en version numérique). Et que sur ces 76 articles, seulement 9 se positionnaient du point de vue de médecins, soit moins 1 % de l'ensemble des références obtenues initialement après indexation des mots clés.

Il en est de même lors de notre recherche secondaire.

Sur lecture seule des titres des articles cités dans les bibliographies des références obtenues lors de la recherche initiale, nous n'avons sélectionné que 57 articles (51 à partir des références obtenues dans les revues officielles et 6 à partir des références obtenues dans la littérature grise). Et parmi ces 57 articles, après dédoublement et élimination des références non disponibles en version numérique, nous avons lu le texte intégral que de 19 articles dont 1 seul a été intégré dans notre analyse finale, soit un peu plus de 1 % de l'ensemble des références obtenues par référence bibliographique.

On peut donc en conclure que non seulement les données sur le mésusage sont éparpillées mais qu'elles sont également rares lorsqu'elles décrivent les points de vue des médecins (contrairement aux études, bien plus nombreuses, qui interrogent les patients).

Notre revue de la littérature nous a donc permis de rassembler ces données et d'obtenir les éléments les plus pertinents pour définir au mieux le mésusage du médicament de substitution aux opiacés et les raisons pour lesquelles les patients toxicomanes sont victimes d'addictophobie.

B. Le mésusage, mais quelle en est sa définition ?

1. Les différentes définitions trouvées dans notre revue de la littérature

a. Étude 1

Le mésusage n'était pas défini dans cette étude.

b. Étude 2

Le mésusage dans cette étude était défini comme étant la falsification d'ordonnances.

c. Étude 3

Le mésusage a été défini comme étant l'usage non conforme à l'utilisation thérapeutique prévue. Ce mésusage engloberait l'auto-substitution et l'usage toxicomaniaque.

- **Auto-substitution :**

Le système de soins français ne propose que peu d'alternatives thérapeutiques avec des conditions d'accès contraignantes, notamment pour la méthadone. Face aux difficultés d'approvisionnement auprès de médecins, les usagers sont obligés d'avoir recours au mésusage pour se fournir et gérer leur traitement. Les usagers justifient ce recours par une volonté d'abstinence, une volonté de stabiliser la vie affective et sociale et une volonté de meilleure gestion de la consommation et des aléas liés au statut illicite des produits.

- **Usage toxicomaniaque :**

En 2004, le trafic de buprénorphine deviendrait une voie d'entrée non négligeable dans l'usage de drogue et la dépendance.

d. Étude 4

Le mésusage a été défini comme étant :

- La vente sur le marché noir : définition qui serait plutôt celle du détournement.
- Consommation à but récréatif : sous la forme d'un shoot à visée anxiolytique et d'évasion.
- Polymédications et polyconsommations : c'est à dire l'association à d'autres médicaments tels que les benzodiazépines ou à d'autres drogues licites (alcool par exemple) ou illicites (cannabis, cocaïne...).

e. Étude 5

Le mésusage est décrit comme étant l'utilisation inadéquate du traitement de substitution : utilisation en intraveineux ou par voie nasale.

f. Étude 6

Le mésusage a été décrit comme étant la mauvaise utilisation ou l'acquisition illicite ou le détournement de médicaments sur ordonnance pour leurs effets psychoactifs.

g. Étude 7

Le mésusage n'était pas défini dans cette étude.

h. Étude 8

Le mésusage a été défini comme étant :

- Utilisation intraveineuse
- Consommation occasionnelle d'héroïne
- Fractionnement
- Dosage élevé
- Prise irrégulière

i. Étude 9

Le mésusage a été défini comme étant :

- Une voie d'utilisation inadéquate : per-nasale ou intraveineuse
- Polyconsommations : c'est à dire la prise de substances illicites en parallèle du traitement.
- Utilisation occasionnelle.
- Prise d'une dose supérieure à celle prescrite.
- Nomadisme médical.

j. Étude 10

Le mésusage n'était pas défini dans cette étude.

2. Synthèse des données et définition du mésusage

On se rend compte qu'il n'existe pas de définition unique et consensuelle du mésusage mais qu'il en existe plusieurs, variables selon les études. Trois des articles inclus dans notre analyse n'en offraient même aucune (étude 1, étude 7 et étude 10) alors que la thématique de ces études était le mésusage lui-même.

Nous parlons plus volontiers du mésusage pour les traitements de substitution de la dépendance aux opiacés (et plus spécifiquement de la buprénorphine et de la méthadone), d'opïodes ou encore de benzodiazépines, que celui des traitements, dits classiques, tels que les

antihypertenseurs, antidiabétiques, antibiotiques ou bronchodilatateurs...alors qu'il existe un mésusage de ces molécules. Mais, comme il ne concerne pas le patient toxicomane marginalisé et stigmatisé, on en parle moins. Pourtant, une étude publiée en 2014 aux Etats-Unis a montré que le mésusage de médicaments (hors traitements de substitution) était très courant : 17 millions d'Américains ont utilisé une ordonnance qui ne leur était pas initialement destinée au cours de l'année (antihistaminiques, antalgiques, antibiotiques...).(79)

L'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) définit le mésusage de façon générique : il s'agit de l'usage non conforme à l'utilisation thérapeutique prévue.(55)

L'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) propose une définition similaire : le mésusage est l'utilisation non conforme avec les règles de bon usage définies par l'autorisation de mise sur le marché et figurant dans le résumé des caractéristiques du produit.(37)

D'après notre revue de la littérature, quelle définition exacte pouvons-nous donner du mésusage ?

Nous avons donc pu découvrir que le mésusage n'avait pas une définition unique mais englobait plusieurs dimensions :

- Usages non conformes au point de vue médical :
 - o Mode d'administration
 - o Dosage
 - o Fractionnement
 - o Fréquence et durée
 - o Finalité
 - o Nomadisme médical
 - o Polymédications/polyconsommations
- Mode d'obtention hors prescription :
 - o Trafic
 - o Don, échange
 - o Falsification d'ordonnances
- Conséquences de l'usage :
 - o Dépendance
 - o Dommages intercurrents

2.1 Usages non conformes au point de vue médical

a. Mode d'administration

Ce type de mésusage a été rapporté dans l'étude 5, l'étude 8 et l'étude 9.

- Quels sont les modes d'administration non conformes aux règles de bon usage ?

En ce qui concerne le Subutex®/buprénorphine, alors que sa prise doit être sublinguale, certains patients la consomment, après l'avoir écrasée, par voie nasale (sniff). D'autres, grâce au caractère hydrosoluble de la buprénorphine, se l'injectent. La buprénorphine est alors écrasée, filtrée,

dissoute et éventuellement chauffée avant l'injection. Certains patients diluent le produit dans leur salive, voire dans du jus de citron.(80)

Différentes études ont montré que la population pratiquant l'injection de buprénorphine était une population ayant un niveau de dépendance plus sévère vis-à-vis des opiacés et de l'alcool, et présentait souvent des comorbidités psychiatriques.(81) Il est donc primordial qu'un médecin repère les co-addictions et les troubles psychiatriques afin de favoriser l'arrêt du mésusage intraveineux chez son patient.

En raison de ce mésusage par voie intraveineuse et pour lui apporter un cadre plus médicalisé, la MILDECA (Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue Et les Conduites Addictives) a proposé la mise à disposition d'un traitement de substitution par voie injectable pour les usagers de drogue par voie intraveineuse. Le 19 juin 2014, la commission des stupéfiants et psychotropes a rendu un avis favorable à la mise en place de cette substitution injectable et est actuellement en cours de développement par un laboratoire pharmaceutique.(82)

En ce qui concerne la méthadone, en raison de son mode de délivrance plus encadré, et sa présentation en forme sirop, son injection n'est pas une pratique observée en France, et les très rares tentatives rapportées avec le sirop ont été infructueuses.(83) En ce qui concerne la forme gélule, le passage sous cette forme ne s'effectue que chez les patients cliniquement stabilisés et qui ont prouvé leur fiabilité et observance vis-à-vis de leur traitement. Il n'y a donc pas non plus de retour de modification de la voie d'absorption.

- Épidémiologie :

Notre revue de la littérature a montré que ce type de mésusage était significatif.

En effet, dans l'étude 5, les médecins ont indiqué qu'ils estimaient que le mésusage (c'est à dire un mode d'administration inadéquat) était à 36 % léger et à 45 % grand parmi leurs patients. Dans cette même étude, il a été estimé que 19 % des patients avaient déjà injecté le traitement et que 12 % l'avaient déjà sniffé.

Dans l'étude 9, l'auteur révèle que 15 % des patients avouaient avoir déjà mal utilisé leur traitement par voie nasale ou intraveineuse. L'auteur présente également les résultats d'une précédente étude portant sur 404 sujets recevant de la buprénorphine. Parmi eux, 47 % avaient déjà injecté le traitement.

Il est donc difficile d'affirmer précisément la part de ce type de mésusage, mais on peut estimer d'après notre revue de littérature qu'entre 12 et 47 % des patients ont déjà mal utilisé leur traitement par voie nasale ou intraveineuse (en ce qui concerne la buprénorphine). Ces statistiques sont globalement superposables aux résultats de l'étude d'OPPIDUM de 2012 où 10% des patients avaient injecté le traitement l'an passé et 10 % l'avaient sniffé.(66)

Mais ces statistiques sont-elles fiables ? Les patients n'avouent pas forcément ce mésusage à leur thérapeute. Obtenir des statistiques est donc complexe.

- b. Un mauvais dosage

Ce type de mésusage a été rapporté dans l'étude 8 et l'étude 9.

Aucune des études incluses dans notre revue de la littérature n'apportait de précisions vis à vis du mésusage en lien avec un dosage inapproprié. Il était seulement évoqué. Seule l'étude 7 précisait que sur 2.330 médecins inclus, 55,4 % avaient au moins un patient avec un dosage de Suboxone® supérieur à 16 mg.

Il était donc intéressant de reprendre les données fournies par l'OFDT en 2017 :

- Pour la buprénorphine, les posologies prévues par l'autorisation de mise sur le marché vont jusqu'à 16 mg par jour, mais une grande partie des patients sont stabilisés avec des posologies de 8 à 12 mg par jour. D'après l'ANSM, en 2015, les médianes des doses quotidiennes moyennes prescrites pour la buprénorphine/Subutex® et la Suboxone® étaient autour de 8 mg, correspondant aux doses recommandées.

En revanche, 2,4 % des bénéficiaires de traitements ont eu des délivrances de buprénorphine avec des doses quotidiennes supérieures à 32 mg en 2015. Ce dosage est fortement indicateur d'un mésusage. Mais sans attendre 32 mg, il est nécessaire de réévaluer un patient lorsque son dosage dépasse 16 mg par jour.

- Pour la méthadone, la dose d'entretien se situe entre 60 et 100 mg par jour. Malgré ces posologies recommandées, les médianes des doses quotidiennes de méthadone sont plus faibles, évaluées à 51,3 mg en 2015.

En revanche, 11,4 % des bénéficiaires de traitements ont eu des délivrances de méthadone avec des doses quotidiennes supérieures à 100 mg. Ce dosage est fortement indicateur d'un mésusage.(54)

Ce type de surdosage n'est donc pas anecdotique. Il est donc nécessaire de suspecter une mauvaise utilisation dès qu'un patient se dit mal équilibré malgré des posologies élevées. En effet, il peut être révélateur d'une prise d'un trop grand dosage ou alors d'une revente sur le marché noir d'une partie du stock délivré.

A l'inverse, un dosage trop faible prescrit peut être également révélateur d'un mésusage. Plusieurs situations peuvent en émaner :

- Le patient est encore consommateur d'héroïne en parallèle et le traitement n'est pris que ponctuellement dans l'unique but de gérer les phases de sevrage.
- Le médecin refuse d'augmenter la posologie du traitement alors que le patient présente un réel manque. Ce dernier pourra donc être tenté de se tourner vers le marché noir pour s'approvisionner.
- Le sous dosage favorise également le nomadisme médical, autre forme de mésusage. « Mon médecin refuse d'augmenter mon traitement ? Eh bien, je vais aller en voir un autre pour compléter le dosage. » Il y a donc un grand risque que plusieurs ordonnances se chevauchent.

c. Fractionnement de la prise

Ce type de mésusage a été rapporté dans l'étude 8 mais aucune des études incluses dans notre

revue de la littérature n'apporte grande précision concernant ce type de mésusage. Il y est seulement évoqué.

Selon les recommandations de bonne pratique, le traitement de substitution doit être pris quotidiennement en une seule fois à heure fixe.

Néanmoins, les patients ont souvent des difficultés à passer du jour au lendemain d'un usage de drogue pluriquotidien à une prise unique de traitement de substitution, d'autant que ce traitement est peu euphorisant (contrairement à l'héroïne). C'est ainsi que certains patients fractionnent les prises de traitements de substitution, notamment en début de traitement. Il s'agit là d'une *cuisine* un peu personnelle que certains médecins tolèrent.(44)

Mais si ce fractionnement devient pérenne, cette pratique enferme alors le patient dans sa substitution en le contraignant à des prises régulières. Sa vie reste alors centrée sur le traitement de sa toxicomanie.

Nos recherches n'ont pas permis de retrouver de statistiques concernant ce type de mésusage.

d. Irrégularité de la prise

Ce type de mésusage a été rapporté dans l'étude 8 et l'étude 9.

Mais aucune des études incluses dans notre revue de la littérature n'apportait plus de précisions vis-à-vis du mésusage en lien avec une prise irrégulière.

D'après une étude de 2004, 60,8 % des patients bénéficiant de remboursements de traitements de substitution prescrits en médecine de ville étaient considérés comme étant en traitement régulier. Les 30 % restants étaient donc en traitement « non régulier », c'est à dire bénéficiant d'un suivi intermittent. Cette irrégularité était le plus souvent liée à un contexte de plus grande précarité ou de mésusage (par acquisition via le marché noir ou pour un usage « toxicomaniaque»).(84)

L'OFDT, quant à elle, précisait que le maintien en traitement chutait les deux premières années, puis se stabilisait. En effet, la proportion de patients encore en traitement l'année suivant l'introduction du traitement était de 62 %, de 49 % deux années plus tard et de 45 % quatre années après.

L'OFDT précisait également que le maintien en traitement était plus élevé pour les patients sous méthadone que ceux sous buprénorphine, notamment les deux premières années, puis devenait comparable.(54)

La substitution est un traitement de longue durée imposant des rendez-vous et des prises régulières, sous peine d'échec et de reprise des anciennes habitudes de toxicomanies. Il est donc important que les thérapeutes insistent sur le caractère durable de la prise en charge.

e. Changement de finalité

Ce type de mésusage a été rapporté dans l'étude 3, l'étude 4 et l'étude 6.

Il s'agit d'une finalité autre que celle d'une substitution d'une dépendance à l'héroïne : celle notamment d'un usage récréatif, dit usage toxicomane. L'obtention du traitement dans ce contexte se fait soit auprès d'un médecin soit au marché noir.

L'étude 3 précise en effet que le trafic de buprénorphine deviendrait une voie d'entrée non négligeable dans l'usage de drogue et la dépendance : ce traitement est apparenté à une *drogue de rue*, bon marché, qui serait consommée sans avoir testé l'héroïne au préalable.

Ce mésusage se fait donc à visée de « défonce », mais également à visée de gestion de l'angoisse, de gestion de la descente de la cocaïne, ou pour dépanner le manque d'héroïne.

D'après une étude canadienne publiée en 2016, sur 1.252 patients toxicomanes participant à l'étude, 36,6 % avouait avoir déjà essayé d'obtenir une prescription de traitement opioïde (quel que soit le type) pour une utilisation non médicale et 27,4 % avouaient avoir réussi à obtenir cette prescription.(85)

Constituant une éventuelle porte d'entrée dans l'usage d'opiacés et parfois dans la dépendance, notamment pour les personnes en situation de précarité (souvent originaires d'Europe de l'Est ou du Maghreb), les médicaments de substitution, et en particulier la buprénorphine, ont une mauvaise image et sont perçus parfois comme étant plus problématiques que l'héroïne elle-même par les utilisateurs.(55)

Il s'agit d'un des malheureux revers de la politique de substitution française : la buprénorphine étant largement disponible, elle devient un mode d'entrée dans la toxicomanie chez des usagers, généralement au mode de vie précaire, exempt de toute consommation d'héroïne.

f. Nomadisme médical

Ce type de mésusage a été rapporté dans l'étude 9.

Le nomadisme médical est un mésusage décrit dans de nombreuses littératures et définit en partie la notion de « *docteur shopping* ».

Le « docteur shopping » est le chevauchement d'ordonnances d'au moins un jour, prescrites par 2 médecins différents ou plus et délivrées dans 3 pharmacies différentes ou plus.

Ce nomadisme médical peut être motivé par des patients qui n'ont pas obtenu un dosage suffisant auprès de leur médecin habituel pour diminuer le *craving* (c'est à dire l'envie irrépressible de consommer). Mais ce nomadisme médical est surtout la principale voie d'obtention de médicaments de substitution pour un usage non médical : il concerne des personnes moins bien intentionnées, dont le but est l'obtention d'une grande quantité de médicaments à des fins de revente sur le marché noir.

En effet, dans l'étude 9, le « docteur shopping » a été décrit comme le moyen majeur de détournement de la buprénorphine sur le marché noir et représenterait 12,5 à 16,9 % de la buprénorphine remboursée en France.

Dans une étude française parue en 2016 et grâce à des données fournies par l'Assurance Maladie, il a été montré que la prévalence du « docteur shopping » pour la buprénorphine avait diminué entre 2004 et 2014 passant de 12,6 % à 3,9 % ; alors qu'*a contrario*, le « docteur shopping » pour la méthadone était très faible, et ce, de façon constante, évalué à 0,5 % en 2014.

Il a également été montré que :

- Le nomadisme médical et pharmaceutique avait diminué chez les patients sous buprénorphine (5,4 % en 2004 et 1,6 % en 2014).
- Parmi les utilisateurs de buprénorphine, la proportion de patients ayant consulté plus de 5 médecins dans l'année avait diminué (7,2 % en 2004 et 3,2 % en 2014).
- Parmi les utilisateurs de buprénorphine, la proportion de patients ayant fréquenté plus de 5 pharmacies dans l'année avait diminué (9,6 % en 2004 et 2,5 % en 2014).
- Le nomadisme médical et pharmaceutique étaient rares chez les patients sous méthadone (variant de 0 % à 1,3 % en fonction des années).(40)

À la lecture de ces résultats, on se rend compte que le nomadisme médical concerne avant tout la buprénorphine du fait de son cadre de prescription plus souple.

Mais que pensent les médecins du nomadisme médical ? Dans une étude de 2016 parue en France également, il leur a été demandé de quantifier le pourcentage de leurs patients susceptibles de pratiquer le nomadisme médical :

- 61% des médecins pensaient que le nomadisme touchait moins de 5% de leurs patients.
- 17% des médecins pensaient que le nomadisme touchait de 5 à 15% de leurs patients.
- 9% des médecins pensaient que le nomadisme touchait de 15 à 25% de leurs patients.
- 13% des médecins pensaient que le nomadisme touchait plus de 25% de leurs patients.(86)

Il semble donc que le nomadisme médical touche avant tout des personnes mal intentionnées dans un but lucratif et que les patients dans une politique de soins et d'observance ne soient pas concernés.

g. Polyconsommations

Ce type de mésusage a été rapporté dans l'étude 3, l'étude 4 et l'étude 9.

Il s'agit de la prise de médicaments psychoactifs ou de drogues en parallèle de la prise de traitements de substitution.

- En ce qui concerne la prise de médicaments psychoactifs :

En 2008, près de 30 % des usagers de drogues déclaraient avoir consommé des médicaments psychotropes (hors traitement de substitution) au cours du dernier mois.(87)

En 2015, l'OFDT décrivait les niveaux de remboursements de médicaments analgésiques et psychotropes parmi l'ensemble des sujets bénéficiant d'un traitement de substitution sur l'année :

- Analgésique (classe I/II/III) : environ 70 %
- Anxiolytiques : environ 50 %

- Hypnotiques : environ 30 %
- Antidépresseurs : environ 25 %
- Neuroleptiques : environ 15 % (54)

La classe médicamenteuse qui pose le plus de problème est celle des anxiolytiques. Cette consommation de benzodiazépines concomitante peut témoigner d'une posologie insuffisante du traitement de substitution mais également d'une comorbidité psychiatrique. Elle est d'autant plus importante chez les patients sous buprénorphine que cette dernière n'a pas de propriété anxiolytique contrairement à la méthadone.(35)

Néanmoins, avant de prescrire ce type de médicaments, il est important que le patient soit informé des risques liés à leur utilisation. En effet, les benzodiazépines peuvent engendrer une perte de contrôle de la consommation de traitements de substitution mais également potentialiser les effets de ce traitement et engendrer une dépression respiratoire, voire une overdose. Elles peuvent également engendrer une levée d'inhibition avec un sentiment de toute puissance pouvant faciliter le passage à l'acte.

La prescription d'une benzodiazépine est donc un acte médical à pondérer et il serait plus sage de proposer un sevrage progressif aux patients.

- En ce qui concerne la prise de drogues en parallèle :

L'étude 3 rapporte la persistance d'une consommation occasionnelle d'héroïne ou de cocaïne pour un quart des patients (d'après l'étude AIDES en partenariat avec l'INSERM).

Une étude publiée en Allemagne en 2016 montrait que 83 % des patients sous traitement de substitution admettaient avoir consommé d'autres substances dans les 30 jours : cannabis 36,9 % ; héroïne 29,4 % ; alcool 28,2 % ; cocaïne 11,2 % ; amphétamines 7,3 % ; crack 2,1 % et ecstasy 1,6 %.(88)

On se rend donc compte que la polyconsommation de substances (médicaments et/ou substances illégales) est un mésusage vraiment très généralisé, et semble même être le plus fréquent parmi l'ensemble des différents types de mésusage.

2.2 Mode d'obtention hors prescription

Il s'agit du type de mésusage le plus fréquemment rapporté dans notre revue de la littérature : l'étude 2, l'étude 4, l'étude 5, l'étude 6, l'étude 8 et l'étude 9.

Plusieurs modes d'obtention illégale de ces traitements existent et sont précisés dans une étude française publiée en 2013 analysant les résultats de l'enquête OPPIDUM de 2008 :

- Marché de rue 77,6 %
- Cadeau 16,6 %
- Vol 2,3 %
- Falsification d'ordonnance 2,3 %
- Internet 0,7 % (89)

Le détournement des traitements de substitution a été développé dans la première partie de notre travail.

Néanmoins, notre revue de la littérature a permis de préciser le propos.

L'étude 6 précisait ces modes d'accès illicites aux médicaments d'ordonnance en citant en plus les vols d'entrepôts, le détournement des ordonnances des médecins et le « docteur shopping », précédemment décrit dans notre discussion.

L'étude 5 précisait que 23 % des patients avaient déclaré avoir déjà vendu (8 %) ou distribué (20 %) leur traitement.

Une étude publiée en 2015 en Suède décrivait plus précisément pourquoi les patients détournaient (distribution/revente) leur traitement :

- Par altruisme afin d'aider un ami (90,6 %)
- Par besoin d'argent (41,1 %)
- Car le consommateur n'avait pas besoin de la dose totale prescrite (14,3 %)
- Car le consommateur voulait réduire seul la posologie sans en informer son thérapeute (10,3 %)
- Par menace ou pression d'une personne de l'entourage (4,9 %) (90)

En ce qui concerne les patients qui se fournissent sur le marché noir, il faut s'interroger sur leurs motivations. Qu'est-ce qui pousse les usagers à se fournir dans la rue plutôt que chez leur médecin où le traitement est gratuit ? Une étude publiée en 2016 en Allemagne se proposait d'analyser les raisons d'un tel choix : le manque d'héroïne disponible sur le marché, la fermeture du centre de substitution habituellement fréquenté, la liste d'attente trop longue pour entrer en programme de substitution, ou encore la dose insuffisante du traitement de substitution prescrit par le médecin étaient inventoriés.(88)

En France, par exemple, il n'y a que 2 « bus méthadone » et aucun pour le Subutex®/buprénorphine. Ce sont des structures à bas seuil d'exigence pour la prescription, destinées aux patients les plus précaires. Certaines associations, comme ActUp, se proposent de développer ce système, sans quoi, l'assèchement du marché noir risquerait de s'accompagner d'un regain de tensions, de violences et d'un possible retour à l'héroïne. Dans le même sens, ils militent afin que le Subutex® ne soit pas classé comme stupéfiant en raison du risque de ne pas dissuader la revente des traitements dans un système d'économie de marché car cela risquerait d'augmenter le nombre d'usagers en prison. Ils soulignent également le risque d'acharnement des Forces de l'Ordre, le risque de stigmatisation du Subutex® lui-même par les professionnels de santé et le risque inhérent de diminution de sa disponibilité.

Du point de vue des médecins, l'étude 9 précisait que 77 % des sondés considéraient que ce détournement de leurs prescriptions constituait un « problème énorme » ou un « problème important » dans leur région.

Faisons un bref parallèle avec le cas des médecins français en cours de procès pour des prescriptions d'un nombre très important de boîtes de médicaments de substitution. Ces cas nous poussent à réfléchir sur nos pratiques. Ces médecins ont sans doute été victimes de pressions très

fortes de la part de certains toxicomanes qui se donnaient le « tuyau ». L'adresse de ces praticiens peut-être « moins regardants » sur les ordonnances a été diffusée à grande échelle, les médecins se retrouvant alors sans doute confrontés à une demande de plus en plus importante. Cela nous renvoie au poids d'une vigilance permanente et à la nécessité d'un soutien de la part de confrères ou d'une participation à un réseau spécialisé.

En ce qui concerne la falsification des ordonnances, en 2006, le Subutex® était le troisième médicament à l'origine de falsification d'ordonnances, après le Bromazepam (Lexomil®) et le Zolpidem (Stilnox®).(91)

Le mode d'obtention hors prescription est un mésusage qui reste donc fréquent, malgré toute la vigilance et la bonne volonté des médecins. Il est néanmoins intéressant de découvrir que l'étude suédoise de 2015 a permis de mettre en évidence que les patients ayant de bonnes relations avec le personnel soignant seraient moins enclins au détournement de leur traitement.(90) Ce résultat montre une nouvelle fois l'importance d'une bonne relation thérapeutique afin de limiter ce type de mésusage.

2.3 Conséquences du mésusage

Le mésusage des traitements de substitution a des conséquences en matière de santé pour les utilisateurs.

a. Dépendance

L'étude 3 précise en effet que la buprénorphine deviendrait une voie d'entrée dans la dépendance. Comme vu précédemment, le détournement de la buprénorphine sur le marché noir a fait d'elle une drogue de rue dont les consommateurs deviennent dépendants, avec toutes les conséquences de désociabilisation, de criminalité, que cela engendre.

b. Domages intercurrents

Aucune des études intégrées ne décrivaient les conséquences du mésusage en dehors de la dépendance. En raison de l'importance du sujet, nous avons néanmoins souhaité apporter des précisions.

Une étude publiée en 2006 à Nancy a décrit les conséquences du détournement de la voie d'administration de la buprénorphine. En effet, son utilisation intraveineuse est à risque pour l'utilisateur. Non seulement, elle augmente son risque de dépression respiratoire et de surdosage fatal en cas d'association avec de l'alcool ou des benzodiazépines, mais elle est également responsable de contaminations fongiques et virales et de complications locales parfois sévères.(35)

Concernant les décès, d'après le registre spécifique des décès par surdose (dispositif DRAMES), les médicaments de substitution aux opiacés étaient en cause dans plus de 50 % des cas en 2014 et l'héroïne dans un quart des cas.(92)

Concernant les complications locales, les médecins ont décrit le « syndrome de Popeye » : il s'agit de l'œdème des mains et des avant-bras par inflammation chronique des tissus et du réseau lymphatique en raison de la présence d'amidon de maïs, de talc et de silice dans les comprimés de Subutex®.(55)

C'est la raison pour laquelle depuis 2014, le générique du Subutex® est produit sans talc et sans silice afin de diminuer ce risque de lésions cutanées en cas d'utilisation intraveineuse.(54)

Concernant les infections virales, l'accès large aux traitements de substitution et la mise en place de dispositifs d'échange de seringues a permis une chute de la prévalence du VIH. Malgré ce, la prévalence de l'hépatite C reste élevée en France. En effet, la prévalence biologique du VHC parmi les usagers de drogues ayant injecté au moins une fois au cours de leur vie est de 63,8 % en 2011.(92) Une des raisons semble être un travail de prévention débuté trop tardivement, la contamination se faisant souvent lors des toutes premières injections. De ce fait, il existe une persistance du partage du petit matériel d'injection (coton, cuillère, eau distillée) ou des pailles pour sniff, chez les patients secondairement sous traitement de substitution.(80)

On peut donc voir que la mise sur le marché a permis une formidable amélioration des conditions sanitaires des patients dépendants aux opiacés, notamment sur la régression du VIH et des overdoses dans cette population. Néanmoins, en raison de la persistance notamment de contaminations au VHC, il est important que nous, médecins, continuions à fournir des messages de prévention auprès des utilisateurs intraveineux actifs.

3. Quels sont les facteurs favorisant le mésusage ?

La lecture des nombreux articles dans le cadre de notre revue de la littérature nous a permis de répertorier les différents facteurs prédisposant au mésusage. Certains ont déjà été rapportés précédemment dans notre travail, mais il était intéressant d'en effectuer le résumé.

- Les facteurs liés au mode de prescription du produit :

La buprénorphine/Subutex® est particulièrement « mésusée » en raison du cadre souple de sa prescription qui accroît sa disponibilité sur les marchés parallèles. Alors qu'*a contrario*, le mésusage de la méthadone est moins décrit en raison du contrôle strict lors de son initiation. Certaines des études de notre revue de la littérature suggèrent un renforcement de la surveillance des prescriptions afin de détecter les modes de prescriptions laxistes de certains médecins ; en France, cela pourrait s'opérer via les médecins conseils de la sécurité sociale. D'autres proposent d'appliquer le dépistage urinaire à tous les patients (sous buprénorphine/Subutex® comme sous méthadone) afin de détecter les polyaddictions.

- Les facteurs liés au dosage du produit :

Comme vu précédemment, des posologies insuffisantes, inférieures à 8 mg/jour pour la buprénorphine et à 60 mg/jour pour la méthadone sont associées à un risque accru de mésusage. Il a également été prouvé que les patients étaient plus aisément tentés de s'injecter le traitement par buprénorphine lorsque les médecins prescrivaient un dosage trop faible. En effet, la

biodisponibilité de la buprénorphine est 8 fois supérieure par voie intraveineuse que par voie sublinguale.(93)

- Les facteurs liés aux praticiens :
 - Les médecins :

Outre les patients qui bénéficient (quand il en ont la possibilité...) d'un choix du cadre de soins (CSAPA/autres structures spécialisées ou médecine ambulatoire) et du type de médecin interlocuteur, en fonction de leur volonté d'investissement dans le projet thérapeutique, les médecins eux aussi peuvent être malgré eux responsables d'un mésusage : en fonction du choix du traitement de substitution et des co-prescriptions (notamment anxiolytiques), en fonction du respect des modalités de prescription, en fonction de mauvaises informations délivrées au patient ou de défaut de clarification des objectifs thérapeutiques.

On comprend l'importance d'une bonne formation à l'addictologie, qui est grandement manquante en France dans l'enseignement obligatoire, et en tous cas absente de l'ECN.

En effet, elle semble être une des plus importantes voies d'amélioration à développer pour les années à venir. La formation actuelle des médecins généralistes français sur la toxicomanie est, en effet, plus que sommaire et semble être essentiellement fondée sur les expériences vécues lors des stages de l'internat (par exemple dans les services d'addictologie, dans les stages de médecine ambulatoire, ou encore dans les services médicaux des prisons-USCA/Unités Sanitaires).

Être à l'aise avec l'addictologie n'est pourtant pas chose innée. Il existe souvent un choc culturel avec ces patients parfois marginalisés. Pourtant il existe des cours dans le cadre de la formation continue... encore faut-il s'y inscrire.

Interview d'un médecin après une formation :

« Je pensais que les toxicomanes étaient des êtres menteurs, manipulateurs, dangereux et sans valeur. Depuis la formation, je comprends qu'ils sont comme les autres, avec leurs propres difficultés et que nous médecins, nous pouvons aider à les changer, à être en meilleure santé. »(94)

En effet, une étude américaine publiée en 2011, menée aux Etats-Unis auprès de médecins généralistes, a montré qu'après une formation de seulement 4 heures sur la buprénorphine et son mésusage/détournement, les comportements des médecins étaient influencés positivement avec des changements dans les comportements de pratique.(95)

L'alliance thérapeutique patient-médecin, si elle est inexistante, est également un grand facteur de risque de mésusage.

En effet, différentes relations médecin-patient sont décrites dans la littérature :

- ✓ La relation axée sur la posologie de la prescription avec un médecin indifférent aux autres problèmes du patient. Cette relation risque d'exacerber le sentiment d'échec ressenti par le patient qui se sentira alors incurable.
- ✓ La relation avec un médecin dominateur basée sur un respect strict du schéma thérapeutique. Cette relation n'est pas confortable pour le patient qui a alors peur

de se confier, peur de demander une modification de posologie, et qui a le sentiment d'être jugé et d'avoir une dette sociale à payer.

- ✓ La relation uniquement instrumentale de la part du patient qui vient se procurer sa dose. Le médecin est alors un simple prescripteur, mais pas un réel soignant.(69)

La bonne relation médecin-patient semble être celle d'une alliance où le patient est reconnu comme une personne à part-entière. Il devient alors acteur de sa prise en charge, recherche des compromis en cas de désaccord, peut exprimer ses inquiétudes et obtient du réconfort auprès de son médecin. C'est ce type de relation que nous, médecins, devrions tenter de mettre en place avec nos patients dépendants aux opiacés : une relation sans stigmatisation, une relation de reconstruction d'une image positive du patient.

Ainsi, la qualité de l'alliance thérapeutique mais également la formation initiale et continue sont primordiales pour lutter contre le mésusage.

- Les pharmaciens :

Le mésusage dépend également du respect des modalités de dispensation des traitements de substitution.

- Les facteurs liés aux patients :

Évidemment, le patient tient le premier rôle dans le mésusage. Ainsi, selon sa motivation, son observance, ses consommations parallèles de produits licites ou illicites, l'environnement social dans lequel il évolue, ou encore ses comorbidités psychiatriques et/ou somatiques, il aura plus ou moins tendance à être concerné par le mésusage. Ce risque sera diminué s'il développe une bonne confiance en la médecine, et qu'il possède une familiarité avec son traitement.

- Liés à l'offre et à l'organisation des soins :

Certains patients vivent dans des régions où ils ne peuvent bénéficier d'aucune structure spécialisée à proximité. Si les horaires des médecins sont incompatibles avec leur emploi professionnel ou si les médecins généralistes libéraux de la région refusent de les suivre, alors ces patients n'auront qu'un seul recours : celui du mésusage, c'est à dire l'approvisionnement via le marché noir.

A l'inverse, certains médecins prescripteurs, isolés ou moins à l'aise dans l'addictologie, peuvent être victimes de tentatives de manipulation de la part d'usagers. L'étude 6 de notre revue de la littérature cite l'exemple de certains toxicomanes qui, conscients des pressions exercées sur les professionnels de santé à certaines heures de la journée, notamment en fin d'après-midi après une longue série de consultations, décident de se rendre au cabinet médical à ce moment précis dans l'espoir de procédure de prescriptions moins rigoureuses.

Il est donc important que les médecins puissent être en contact avec des médecins expérimentés pour être au cœur d'une coordination et d'un partage de soins et ainsi réduire le sentiment d'isolement.

4. Mais quels patients sont concernés par le mésusage ?

Il n'y a pas de profil type, les patients choisissant un cadre de soins adapté à leurs besoins : en structure spécialisée ou en médecine libérale.

Pour ceux qui ont le choix de la structure, et parmi ceux qui choisissent la médecine générale, on considère qu'il y a 2 types de patients :

- Le patient qui a mûri un projet de vie sans drogue avec l'abstinence en objectif principal.
- Le patient qui n'est accessible au départ qu'à un message de réduction des risques car continue de consommer : il se fait prescrire un traitement afin d'éviter le syndrome de sevrage en cas de défaut d'héroïne, afin de diminuer le risque d'overdose ou encore de diminuer le risque de contracter une pathologie infectieuse... Ces patients se tourneront vers la médecine générale afin d'éviter le protocole strict des structures d'addictologie. Certains sont encore des utilisateurs intraveineux dans une démarche de soins minimaliste. C'est dans cette population que le risque de détournement et le risque de mésusage sont les plus élevés.(44)

Notons néanmoins, que ces profils correspondent à deux types « clichés » et qu'il existe des profils intermédiaires, d'autant qu'il y a toujours des ajustements en début de traitement (fractionnement de la dose, maintien d'une consommation parallèle, mode de prise inadapté) : un patient dépendant aux opiacés passe rarement d'une consommation quotidienne de stupéfiant à une prise stricte et unique de traitement de substitution.

Malheureusement, certains patients n'ont pas le choix : ils sont victimes d'addictophobie ou résident trop loin des structures spécialisées. Le mésusage avec un achat au marché noir sera alors leur seul moyen d'entrer en traitement.

On peut conclure que malgré le mésusage et le détournement, la prise de traitement de substitution reste un premier contact avec le système de soins chez ces patients au mode de vie souvent précaire ou marginalisé.

C. Les autres causes de l'addictophobie

Nous avons décrit les autres causes de l'addictophobie notamment dans la partie *Résultats* de notre revue de la littérature. Nous proposons d'en faire son résumé en les regroupant en 4 grandes thématiques.

- Le manque de formation

L'étude 1, l'étude 2, l'étude 4, l'étude 6, l'étude 9 et l'étude 10 décrivent un net manque de formation des professionnels de santé.

- Les préjugés sur les patients dépendants aux opiacés

L'étude 1, l'étude 2, l'étude 3, l'étude 4, l'étude 5, l'étude 6, l'étude 8 et l'étude 10 décrivent la stigmatisation dont sont victimes les patients dépendants aux opiacés.

Comme précédemment dit, ils sont avant tout considérés comme toxicomanes avant d'être considérés comme des patients à part entière. Ils sont victimes du stéréotype de la personne agressive, difficile et manipulatrice. Dans certains témoignages, les médecins refusent d'avoir des « sans domicile fixe » ou des patients précaires dans leurs salles d'attente.

Si elle n'est pas toujours avouée, il s'agit sans doute de la cause principale d'addictophobie.

- L'organisationnel

L'étude 1, l'étude 2, l'étude 5, l'étude 6, l'étude 8, l'étude 9 et l'étude 10 décrivent les problèmes organisationnels comme responsables de l'addictophobie.

Il est surtout évoqué le manque de temps à consacrer à cette discipline. Certaines de ces études, notamment celles réalisées à l'étranger, mettent en cause un problème de rémunération lors de la prise en charge de ces patients, et une législation trop complexe (il est nécessaire dans de nombreux pays d'obtenir une « licence » autorisant la prescription de traitements de substitution).

En ce qui concerne la France, nous avons la chance d'être en première ligne de prescription de la buprénorphine et de pouvoir apporter une réponse concrète à nos patients toxicomanes en demande de soins. De même, les patients les plus précaires sont souvent couverts par le régime de la Couverture Maladie Universelle : la rémunération n'est donc en soi pas un véritable argument dans notre pays. Mais nos agendas bien chargés peuvent nous restreindre à cette discipline qui, si elle veut être efficace et bien accomplie, nécessite du temps. De plus, les lignes directrices ne sont pas toujours claires, et peuvent également nous réfréner : quels sont les objectifs ? Quel discours adopter ? L'abstinence ? Le maintien sous traitement au long cours (voire à vie) ? Le sevrage progressif des traitements ? Dois-je augmenter la posologie ? Quelle posologie initier ? Quels médicaments puis-je associer ?

- Le manque de soutien de la part de confrères

L'étude 2 et l'étude 6 décrivent un sentiment d'isolement des médecins et un manque de confraternité. Il peut être parfois difficile de joindre d'autres médecins afin d'obtenir des lignes directrices en cas d'incertitude ou des rendez-vous rapides en cas de prise en charge trop complexe en libéral. Il est important de se sentir épaulé dans cette pratique trop souvent victime de ses préjugés, mais également d'essayer de participer à un réseau de soins, d'entraide entre médecins.

D. Au final, le mésusage est-il bien un frein à la pratique de l'addictologie par les médecins généralistes ?

Ce travail a permis d'aborder tous les aspects de la définition du mésusage qui semble bien être un frein à la pratique de l'addictologie.

Comme l'atteste l'étude 5, 53 % des médecins généralistes ont décrit le mésusage (c'est à dire l'utilisation intraveineuse ou en sniff) comme étant un problème significatif (42 %) ou important (12 %). Dans cette même étude, 26 % des médecins généralistes ont indiqué que le mésusage ou le détournement étaient des motifs d'arrêt de traitement.

De même dans l'étude 9, 82 % des médecins ont déclaré qu'ils étaient préoccupés par le mésusage et le détournement du traitement de substitution aux opiacés. 74 % pensaient que le mésusage constituait un problème « énorme » ou un problème « important ». 77 % pensaient que le détournement constituait un problème « énorme » ou un problème « important ».

Mais son importance dans l'addictophobie nécessite d'être pondérée. Les médecins refusent-ils réellement de suivre les patients toxicomanes uniquement en raison de modes d'usage inappropriés et d'un éventuel détournement ou sont-ils également en proie à une peur, une peur de ces patients qui ont la réputation d'être si imprévisibles, si difficiles ? Notre revue de la littérature a en effet permis de mettre en évidence que l'addictophobie était pour beaucoup liée aux préjugés persistants dans cette population, favorisés par le manque de formation. Nous avons tous en tête le cliché du toxicomane décharné, sans domicile fixe ; c'est le toxicomane décrit et filmé dans les médias. Ce personnage existe dans notre société. Mais il ne représente pas la majorité des usages de drogues.

Les usagers dépendants aux opiacés ne sont donc pas les seuls acteurs de l'addictophobie via le mésusage de leurs traitements, mais sont souvent les victimes de la fausse image que la société a d'eux.

Les professionnels de santé doivent donc être conscients de leurs propres jugements et des idées préconçues à leur égard.

E. Forces et limites de notre travail

1. Les forces de notre travail

Notre recherche a été exhaustive car nous avons interrogé de multiples bases de données (officielles et de la littérature grise).

Notre question de recherche était originale.

Nous avons diminué le risque de biais car nous avons effectué une recherche secondaire sur référencement bibliographique.

2. Les limites de notre travail

a. Biais de sélection

Notre recherche bibliographique a porté uniquement sur les données disponibles sur internet. Nous n'avons pas effectué de prêts entre bibliothèques afin de récupérer des thèses ou des documents papiers. De plus, même si l'Université de Lorraine dispose d'accès à de nombreuses bases de données, nous n'avons pas pu disposer de tous les documents trouvés lors de nos recherches, leur accès étant la plupart du temps payant.

Nous n'avons pas effectué de triangulation des données.

Nous n'avons sélectionné que les documents rédigés en anglais et en français.

Nous avons essayé d'établir les équations de recherche les plus diverses mais il est possible qu'un ou plusieurs termes nous aient échappé.

Nous avons limité nos recherches sur une période de 20 ans. Nous n'avons donc pas pu disposer des données publiées avant la mise sur le marché des traitements de substitution.

Malgré notre tentative d'exhaustivité, il est possible que nous n'ayons pas interrogé l'intégralité des bases de données.

b. Biais de recueil des données

L'analyse manuelle des données induit un risque d'erreur inévitable, même si nous avons tenté d'appliquer une méthodologie stricte et reproductible.

c. Biais d'analyse des données

Le mot mésusage semble ne pas vouloir dire la même chose selon les médecins interrogés. Rassembler leurs opinions est donc peut-être artificiel.

CONCLUSION

Les traitements de substitution aux opiacés sont reconnus comme l'intervention la plus efficace pour réduire les dégâts sanitaires et sociaux liés à la consommation et à la dépendance aux opioïdes.

« Les traitements de substitution ont introduit le consommateur de drogues dans la dimension médicale, ce qui constitue une de leurs meilleures avancées. »

dixit Pr Philippe-Jean Parquet, addictologue et membre de l'Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT).(96)

Pour beaucoup de toxicomanes, le contexte médical, psychologique et social est souvent précaire : l'aspect médical de la toxicomanie n'est que la partie émergée de l'iceberg.

Il est donc important que ceux d'entre eux qui souhaitent un traitement puissent y accéder facilement et rapidement.

Malheureusement, la porte des cabinets médicaux leur est souvent fermée. Ils sont victimes d'addictophobie.

Cette revue de la littérature a permis d'observer que l'addictophobie avait plusieurs étiologies : le mésusage et le détournement du médicament de substitution, le manque de formation des professionnels de santé et leur peur de devenir un « dealer en blouse blanche », mais également le stéréotype persistant de l'usager de drogue.

Notre travail a également permis de définir plus précisément le mésusage : nous avons découvert qu'il n'existait pas de définition consensuelle. Grâce aux données récoltées tout au long de la lecture des références sélectionnées lors de notre recherche bibliographique, nous avons tenté de le caractériser au mieux : mode d'administration inapproprié, mauvais dosage, fractionnement, irrégularité de la prise, consommation parallèle de substances psychoactives, usage toxicomane, ou encore nomadisme médical et revente/achat au marché noir. Le mésusage semble bien être un des freins à la pratique de l'addictologie. Nous avons également appris que, de quelque nature qu'il soit, le mésusage était majoritairement décrit pour le Subutex® et la buprénorphine générique (contrairement à la méthadone).

Les médecins généralistes libéraux sont des acteurs de premier plan dans la lutte contre ce mésusage. Ils peuvent aider leurs patients à modifier leurs mauvaises habitudes en leur assurant que leur bureau est un endroit sûr et sans reproche, en adoptant une attitude sans jugement et accueillante. Le lien social que le patient établit avec les équipes soignantes est primordial : il a été ainsi prouvé que les patients ayant de bonnes relations avec leur médecin étaient moins enclins à détourner et à mal utiliser leur médicament de substitution.

Les médecins généralistes peuvent donc réussir à accroître la motivation à changer de leurs patients dépendants aux opiacés, mais ils doivent néanmoins être préparés à gérer des patients sur la défensive, parfois dans l'ambivalence, ou manifestant de la culpabilité ou de la honte, voire présentant un manque de préoccupation vis à vis de leurs habitudes de consommations.

Il est important que les réseaux de soins d'addictologie se développent encore plus, que les lignes directrices nationales s'éclaircissent et que la communication interprofessionnelle s'opère aisément. Un médecin qui se sait bénéficiaire d'un soutien dans un environnement de soins partagés, en cas de difficulté de prise en charge, est un médecin qui sera disposé à s'occuper des patients toxicomanes au long cours.

Malheureusement, la formation des étudiants en médecine est actuellement faible. Il est donc nécessaire que les instances universitaires et ministérielles intègrent l'enseignement de l'addictologie au programme de formation des étudiants en médecine.

Le but de cette thèse n'était pas d'émettre un jugement ou des critiques négatives sur les traitements de substitution, ni sur leurs modalités de prescription/délivrance ni sur la pensée et les modes d'exercice des professionnels de santé et moins encore sur les patients dépendants aux opiacés, mais plutôt de faire un état des lieux de l'addictophobie, telle qu'elle a été décrite dans les articles lus au cours de notre travail.

Au contraire, ce travail bienveillant avait pour but de nous amener à mieux réfléchir sur nos pratiques, afin d'aider nos patients toxicomanes et à leur donner un plus large accès à nos cabinets.

Afin de prolonger notre travail, il serait intéressant de rechercher par quels moyens changer, dans l'esprit de nos confrères généralistes, la perception de la gravité du mésusage, comment corriger et rapprocher de la réalité l'image d'Epinal qu'ils se font du « méchant drogué ». De nombreuses pistes sont probablement à explorer, par exemple le visionnage de témoignages de généralistes « addictophiles » et satisfaits de prendre en charge les patients dépendant aux opioïdes.

Il faudrait voir ensuite si l'addictophobie, chez ces médecins dont le mode de pensée a été modifié, est toujours aussi prégnante. C'est évidemment le sujet d'un autre travail.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Code de la santé publique - Article R4127-47. Code de la santé publique.
2. OMS | Syndrome de dépendance. WHO.
3. Volkow ND. Drugs, Brains, and Behavior: The Science of Addiction. Natl Inst Drug Abuse. Juillet 2014.
4. Schuckit MA. Treatment of Opioid-Use Disorders. N Engl J Med. 28 juill 2016; 375(4):357-68.
5. Spilka S, Le Nezet O, Ngantcha M, Beck F. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014. TENDANCES. mai 2015;(100):8p.
6. Beck F, Richard JB, Guignard R, Le Nezet O, Spilka S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014. TENDANCES. avril 2015;(99):8p.
7. Le Nezet O, Gauduchon T, Spilka S. Les drogues à 17 ans : analyse régionale de l'enquête ESCAPAD 2014. TENDANCES. juillet 2015;(102):4p.
8. Hammond C. Drogues, médicaments, dépendances : Héroïne. INSERM.
9. Strang J, Keaney F, Butterworth G, Noble A, Best D. Different forms of heroin and their relationship to cook-up techniques: data on, and explanation of, use of lemon juice and other acids. Subst Use Misuse. avr 2001;36(5):573-88.
10. OPPIDUM, principaux résultats de l'enquête n°23, 3-30 octobre 2011. CEIP de Marseille. 2012. :9.
11. Van Beek I. Case study: accessible primary health care--a foundation to improve health outcomes for people who inject drugs. Int J Drug Policy. août 2007;18(4):329-32.
12. Janssen E. Usagers de drogues pratiquant l'injection intraveineuse. Estimation 2014 en France métropolitaine. Observatoire français des drogues et des toxicomanies; 2016 sept. Report No.: Note 2016-04.
13. Cadet-Tairou A. Résultats ENa-CAARUD 2010. Profils et pratiques des usagers. OFDT. 2012;6.
14. Juilliard O. OPIUM - Encyclopædia Universalis. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/opium/>
15. Hosztafi S. The history of heroin. Acta Pharm Hung. août 2001;71(2):233-42.
16. Demaret I, Lemaître A, Ansseau M. Heroin. Rev Med Liege. juin 2013;68(5-6):287-93.

17. Association des Professeurs de Pathologie Infectieuse et Tropicale. Infection chez le toxicomane. Corpus Médical - Faculté de Médecine de Grenoble. Juin 2003.
18. Maggi P, Fullone M, Federico M, Angarano G, Pastore G, Regina G. Drug injection in jugular veins: a new risk factor for vascular diseases in HIV-infected patients? A case report. *Angiology*. nov 1995;46(11):1049-52.
19. Ben-Haim SA, Ben-Ami H, Edoute Y, Goldstien N, Barzilai D. Talcosis presenting as pulmonary infiltrates in an HIV-positive heroin addict. *Chest*. sept 1988;94(3):656-8.
20. INSERM. Comorbidités psychiatriques chez les usagers de drogues. Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. Synthèse et recommandations. Les éditions Inserm; 2010.
21. Brousse G, Charpeaud T, Goutain E, Garnier M, Tixeront C, Geneste J, et al. Troubles du comportement liés aux différents types de sevrage rencontrés aux urgences ou à l'UHCD. In SFMU; 2012. (Psychiatrie: avancée en addictologie).
22. Thompson JP. Acute effects of drugs of abuse. *Clin Med Lond Engl*. avr 2003;3(2):123-6.
23. Powis B, Strang J, Griffiths P, Taylor C, Williamson S, Fountain J, et al. Self-reported overdose among injecting drug users in London: extent and nature of the problem. *Addiction*. avril 1999;94(4):471.
24. Mégarbane B, Donetti L, Blanc T, Chéron G, Jacobs F. Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation. Recommandations d'experts de la Société de réanimation de langue française (SRLF). *Rev Prat*. 30 avr 2008;(8):871-81.
25. Héroïne : Les chiffres et statistiques | Drogue-dependances.fr.
26. Cadet-Tairou A, Saïd S, Martinez M. Les usages des CAARUD vus à travers l'enquête ENa-CAARUD 2012. OFDT. 15 janv 2015.
27. Dépinoy D, Baron S, Leymarie F, Marchand A-C. Prise en charge des patients toxicomanes. Analyse d'une cohorte de 99 patients. *Rev Prat Médecine Générale*. 29 sept 2003.
28. Marchant A. La French Connection, entre mythes et réalités, The French Connection: Between Myths and Realities. *Vingtième Siècle Rev Hist*. 9 août 2012;(115):89-102.
29. Ben Lakhdar C, Lalam N, Weinberger D. L'argent de la drogue en France. Estimation des marchés des drogues illicites. Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives; 2016, p. 40.
30. Héroïne et autres opiacés - Synthèse des connaissances - OFDT.
31. Lahaie E, Cadet-Tairou A. Héroïne : composition, prix, connaissances des usagers : Analyse réalisée à partir des résultats de l'enquête nationale SINTES novembre 2010 - décembre

2011. Saint-Denis: OFDT; 2014. (TREND - Tendances récentes et nouvelles drogues.).
32. Petit A, Questel F. Etude du mésusage de la buprénorphine dans une population de sujets en garde à vue en Ile de France. UPEC, France: UPEC; 2010.
33. Baud F-J. Étude du mécanisme des overdoses aux opioïdes : apport de l'expérimental à la clinique. *Ann Pharm Fr.* sept 2009;67(5):353-9.
34. Chossegros P. Prise en charge de la toxicomanie en France (une histoire). *Gastroenterol Clin Biol.* sept 2007;31(8-9 Pt 3):4S44-50.
35. Wack A. Complications infectieuses du mésusage de la buprénorphine haut dosage (Subutex®) (à propos de 22 cas). Université Henri Poincaré-Nancy 1; 2006.
36. Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J, Daulouède J-P, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict.* 2004;13 Suppl 1:S17-28.
37. Haute Autorité de Santé - Réduire les mauvaises utilisations des médicaments de substitution des opiacés. 2004 juin.
38. Couteron JP. Le Subutex entre thérapeutique et mésusage. *CONCOURS Med.* 17 oct 2006;128(31-32):1275-8.
39. Jones JD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay JM, Mogali S, Metz V, et al. Abuse potential of intranasal buprenorphine versus buprenorphine/naloxone in buprenorphine-maintained heroin users. *Addict Biol.* juill 2015;20(4):784-98.
40. Kernisant M, Delorme J, Kabore JL, Brousse G, Laporte C, Zenut M, et al. Diminution de la prévalence du docteur shopping de la buprénorphine entre 2004 et 2014 en France. *Doss Thématique Addict.* décembre 2016;45(12):e369-75.
41. VIDAL - TEMGESIC 0,2 mg cp subling - Indications.
42. VIDAL - SUBUTEX 0,4 mg cp subling - Indications.
43. Helm S, Trescot AM, Colson J, Sehgal N, Silverman S. Opioid antagonists, partial agonists, and agonists/antagonists: the role of office-based detoxification. *Pain Physician.* avr 2008;11(2):225-35.
44. Michel L. Traitements de substitution aux opiacés : état des lieux du point de vue du médecin. *Ann Pharm Fr.* sept 2009;67(5):369-73.
45. ASUD. Histoire de la Méthadone. 2013.
46. VIDAL - METHADONE CHLORHYDRATE AP-HP 10 mg/7,5 ml sirop - Synthèse.

47. VIDAL - METHADONE AP-HP 10 mg gél - Synthèse.
48. Boucherie Q, Frauger E, Thirion X, Mallaret M, Micallef J. New methadone formulation in France: results from 5 years of utilization. *Thérapie*. avr 2015;70(2):223-34.
49. Poulain P. La méthadone pour les nuls. Polyclinique de l'Ormeau; 2013.
50. Bulletin Officiel n°2002-8, Direction générale de la santé. Circulaire DGS/DHOS n° 2002-57 du 30 janvier 2002 relative à la prescription de la méthadone par les médecins exerçant en établissement de santé, dans le cadre de l'initialisation d'un traitement de substitution pour les toxicomanes dépendants majeurs aux opiacés.
51. ANAES. Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution. *Concours Méd.* 9 mars 2005;127(09):520-6.
52. Walsh S, Nuzzo P, Babalonis S, Casselton V, Lofwall M. Intranasal buprenorphine alone and in combination with naloxone: abuse liability and reinforcing efficacy in physically dependent opioid abusers. *Drug Alcohol Depend.* 2016;162:190-8.
53. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence sur la Suboxone. 2015.
54. Brisacier AC. Tableau de bord TSO 2017. Saint-Denis: OFDT; 2017 p. 17p.
55. Canarelli T, Coquelin A, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. (O.F.D.T.). Paris. FRA. Données récentes relatives aux traitements de substitution aux opiacés. Analyse de données de remboursement concernant un échantillon représentatif de patients en 2006 et en 2007 ; 2010 décembre p. 126p. Report No.: 978-2-11-098571-2.
56. Gentile G, Frauger E, Giocanti A, Pauly V, Orleans V, Amaslidou D, et al. [Characteristics of subjects under opiate maintenance treatment in primary care using the OPEMA data 2013]. *Thérapie*. juin 2016;71(3):307-13.
57. Légifrance. Code pénal - Article 222-37. Code pénal.
58. Légifrance. Code pénal - Article 222-39. Code pénal.
59. Légifrance. Code pénal - Article 222-41. Code pénal.
60. Légifrance. Code de la santé publique - Article L1343-4. Code de la santé publique.
61. Légifrance. Code de la santé publique - Article L5132-7. Code de la santé publique.
62. Sec I, Questel F, Rey C, Pourriat J-L. Mésusage de médicaments psychotropes au sein d'une population de gardés à vue à Paris. *Thérapie*. 1 mars 2009;64(2):129-34.
63. Vidalie A. Subutex: trafic sur ordonnance - *L'Express*. 26 mars 2014.

64. France C. Justice - Prescription non conforme de Subutex® : un médecin condamné par le tribunal correctionnel de Limoges. www.lepopulaire.fr. 2 juin 2017.
65. Nordmann S, Frauger E, Pauly V, Rouby F, Mallaret M, Micallef J, et al. Les systèmes d'évaluation de l'abus et de la dépendance des médicaments psychoactifs. *Thérapie*. 1 mai 2011;66(3):263-72.
66. Brisacier AC, Collin C. Les traitements de substitution aux opiacés en France : données récentes. *TENDANCES*. oct 2014;(94):6p.
67. Act Up. Paris. FRA. La lutte contre le mésusage est pavée de bonnes intentions. *ACTION Lett Mens ACT -PARIS*. juin 2006;(103):26-7.
68. Feroni I, Paraponaris A, Aubisson S, Bouhnik AD, Masut A, Ronfle E, et al. Prescription de buprénorphine haut dosage par des médecins généralistes. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. décembre 2004;52(6):511-22.
69. Guichard A, Lert F, Brodeur J-M, Richard L. Buprenorphine substitution treatment in France: drug users' views of the doctor-user relationship. *Soc Sci Med* 1982. juin 2007;64(12):2578-93.
70. Blanc F, Doubovetzky J. Toxicomanes: la discrimination. *Rev Prescrire*. Août 2010;Tome 30(322):580.
71. Megherbi S. Les stratégies de soins des toxicomanes, Abstract. *Psychotropes*. 2006;12(3):141-62.
72. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie Rev*. janv 2015;15(157):39-44.
73. Bonnet CD; FP; PD; JG; P. Evidence-Based Medicine (EBM).
74. INSERM. Le MeSH bilingue anglais - français.
75. Gibb JM, Phillips E. Un meilleur sort pour la littérature « grise » ou « non conventionnelle ». 1979.
76. Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinésithérapie Rev*. janv 2015;15(157):34-8.
77. Pope D, Bruce N. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis - University of Liverpool, UK.
78. Elbourne DR, Campbell MK. Extending the CONSORT statement to cluster randomized trials: for discussion. *Stat Med*. 15 févr 2001;20(3):489-96.

79. Lofwall MR, Walsh SL. A review of buprenorphine diversion and misuse: the current evidence base and experiences from around the world. *J Addict Med.* oct 2014;8(5):315-26.
80. Cazorla C, Grenier de Cardenal D, Schuhmacher H, Thomas L, Wack A, May T, et al. Complications infectieuses et mésusage de la buprénorphine à haut dosage/Infectious complications and misuse of high-dose buprenorphine. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 4 juin 2005;34(10):719-24.
81. INSERM. Consommation et mésusages chez les sujets sous médicaments de substitution aux opiacés. *Médicam Psychotr - Consomm Pharmacodépendances.*
82. ANSM. Retour sur la séance du 2 mars 2017 de la Commission des stupéfiants et psychotropes. Buprénorphine haut dosage par voie intraveineuse dans la prise en charge des patients dépendants aux opioïdes.
83. Cadet-Tairou A, Coquelin A, Toufik A, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. (O.F.D.T.). Paris. FRA. CAARUD : profils et pratiques des usagers en 2008. *TENDANCES.* déc 2010;(74):6p.
84. Cadet-Tairou A, Cholley D, Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies. (O.F.D.T.). Paris. FRA, Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. (C.N.A.M.T.S.). Paris. FRA. Approche régionale de la substitution aux opiacés, 1999-2002 : pratiques et disparités à travers 13 sites français. Paris: Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies; 2004. (Focus consommations et conséquences.).
85. Kennedy MC, Kerr T, DeBeck K, Dong H, Milloy M-J, Wood E, et al. Seeking prescription opioids from physicians for nonmedical use among people who inject drugs in a Canadian setting. *Am J Addict.* juin 2016;25(4):275-82.
86. Messaadi N, Favre J, Rolland B, Cottencin O, Calafiore M, Stalnikiewicz B, et al. Investigation of the medical and social situation of patients managed by opiate replacement regimens for over 10 years by their GP. *Thérapie.* oct 2016;71(5):439-46.
87. INSERM. Médicaments psychotropes, consommations et pharmacodépendances : une expertise collective de l'Inserm. *Fédération Addiction.* 2012.
88. Bleckwenn M, Heister L, Weckbecker M, Weckbecker K, Mücke M. Misuse of Substitution Drugs in the Substitution-Based Therapy. *Eur Addict Res.* 2016;22(6):322-8.
89. Frauger E, Moracchini C, Le Boisselier R, Braunstein D, Thirion X, Micallef J, et al. OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France. *Fundam Clin Pharmacol.* déc 2013;27(6):672-82.
90. Johnson B, Richert T. Diversion of methadone and buprenorphine from opioid substitution treatment : The importance of patients'attitudes and norms. *J Subst ABUSE Treat.* juillet

2015;54:50-5.

91. Cadet-Tairou A, Gandilhon M, Toufik A, Evrard I. Phénomènes émergents liés aux drogues en 2006. Huitième rapport national du dispositif TREND. OFDT.

92. OFDT. Rapports nationaux à l'EMCDDA. 2016.

93. Roux P, Villes V, Blanche J, Bry D, Spire B, Feroni I, et al. Buprenorphine in primary care: risk factors for treatment injection and implications for clinical management. *Drug Alcohol Depend.* 1 sept 2008;97(1-2):105-13.

94. Ryrie I, Ford C, Barjolin J-C, Chowdhury R, Roper C. Supporting GPs to manage drug users in general practice: an evaluation of the substance misuse management project. *Int J Drug Policy.* juin 1999;10(3):209-21.

95. Lofwall MR, Wunsch MJ, Nuzzo PA, Walsh SL. Efficacy of continuing medical education to reduce the risk of buprenorphine diversion. *J Subst Abuse Treat.* oct 2011;41(3):321-9.

96. Poindron P-Y. Traitements de substitution aux opiacés. Lutter contre le mésusage. *Concours Méd.* 5 avr 2006;128(13):589.

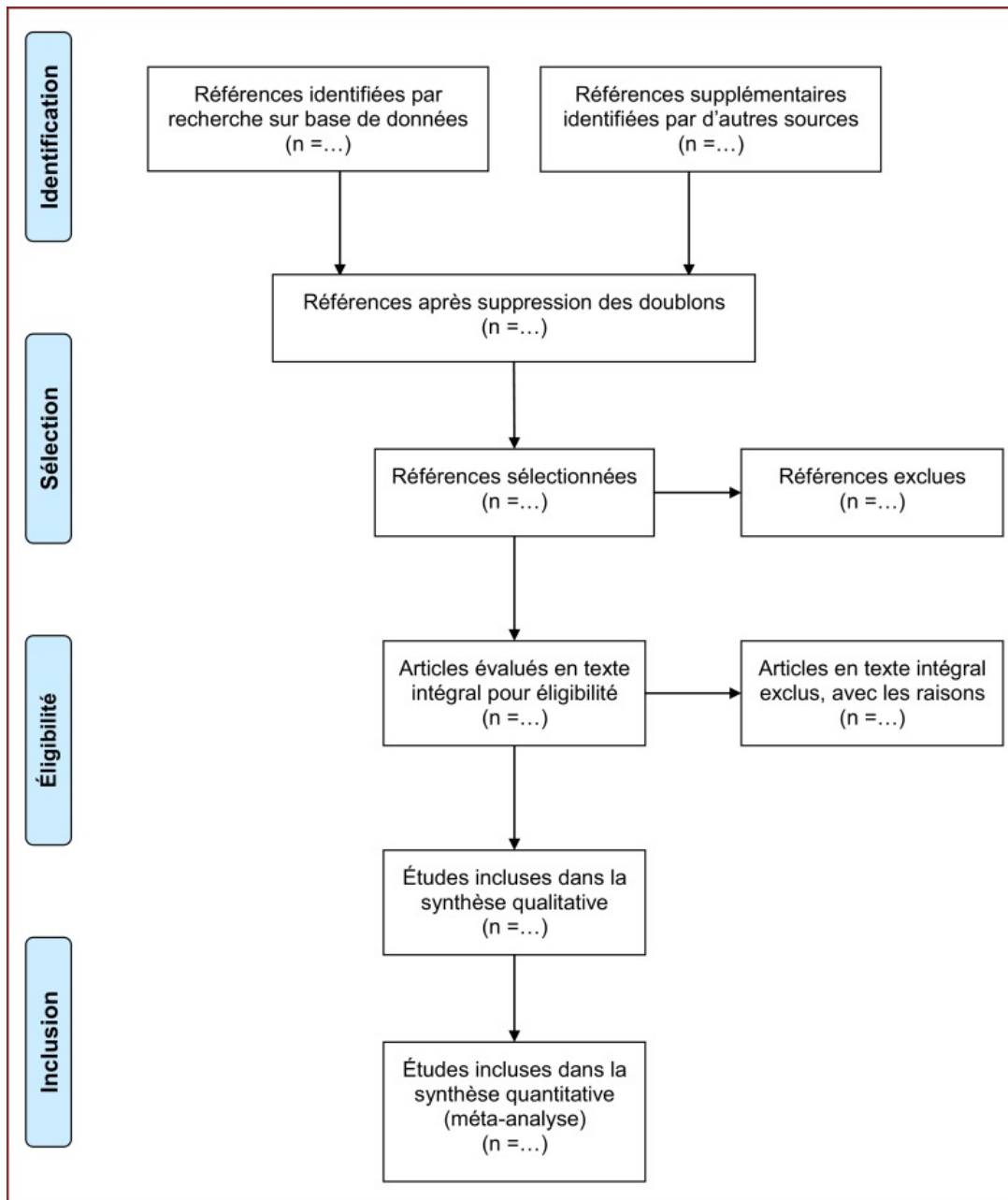
ANNEXES

Annexe 1 : traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses par Michel Gedda

Section/sujet	N°	Critères de contrôle
TITRE		
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.
RÉSUMÉ		
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.
INTRODUCTION		
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (<i>PICOS</i> ^d).
MÉTHODE		
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.
Quantification des	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple :

Section/sujet	N°	Critères de contrôle
résultats		<i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .
RÉSULTATS		
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les ampleurs d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).
DISCUSSION		
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.
FINANCEMENT		
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.

Annexe 2 : Traduction française originale du diagramme de flux PRISMA 2009



RÉSUMÉ

INTRODUCTION. Grâce à la commercialisation légale des traitements de substitution, la toxicomanie se soigne mieux, constituant le plus souvent une maladie chronique nécessitant une prise en charge dans la durée. Beaucoup de patients dépendants aux opiacés subissent l'addictophobie, pouvant aller jusqu'au refus de suivi. Cette dernière serait liée au mésusage du médicament de substitution. Nous avons cherché à définir le mésusage, à en connaître sa représentation auprès des médecins généralistes et à évaluer son impact dans la pratique de l'addictologie.

METHODE. Afin de rassembler les données sur le mésusage, nous avons choisi la méthode de la revue de la littérature systématique (selon le modèle PRISMA). Une question de recherche a été définie : « Quel est l'impact du mésusage des médicaments de substitution par les toxicomanes sur la pratique des médecins généralistes ? ». La recherche documentaire a été exhaustive.

RESULTATS. La recherche documentaire a été menée entre avril et mai 2017. Après recrutement, dédoublonnage, et lecture des textes intégraux, dix références ont été sélectionnées et analysées afin de répondre à notre question de recherche.

DISCUSSION. Les données sur le mésusage du point de vue des médecins sont rares. Ce travail a permis de rassembler ces données. Nous avons découvert que le mésusage englobait plusieurs dimensions : usages non conformes au point de vue médical, modes d'obtention hors prescription et conséquences à ce mauvais usage. Il concerne essentiellement le Subutex® et sa forme générique buprénorphine, et semble bien être un frein à la pratique de l'addictologie par les médecins généralistes. Néanmoins, son importance dans l'addictophobie nécessite d'être pondérée. En effet, l'addictophobie est pour beaucoup liée aux préjugés persistants dans cette population, favorisée par le manque de formation des praticiens de santé, par les difficultés organisationnelles et par le manque de soutien des confrères. Les professionnels de santé doivent donc être conscients de leurs propres jugements et des idées préconçues à l'égard des toxicomanes.

TITRE EN ANGLAIS. The misuse of the substitute drug: a brake to the practice of addictology by liberal general practitioners? A systematic review.

THESE. MEDECINE GENERALE – ANNEE 2017

MOTS CLES. Mésusage, détournement, addictophobie, médecin généraliste, toxicomanie, traitement de substitution, dépendance aux opiacés, refus de soin, stigmatisation.

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandoeuvre-les-Nancy Cedex